



(12) PATENT

(19) NO

(11) 328466

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 333/38 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

Med flere

### Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20011478	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.09.22 PCT/FR99/02251
(22)	Inng.dag	2001.03.22	(85)	Videreføringsdag	2001.03.22
(24)	Løpedag	1999.09.22	(30)	Prioritet	1998.09.23, FR, 9811867
(41)	Alm.tilgj	2001.03.22			
(45)	Meddelt	2010.02.22			
(73)	Innehaver	Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (SCRAS), 42, rue du Docteur Blanche, 75016 PARIS, FR			
(72)	Oppfinner	Pierre-Etienne Chabrier de Lassauniere, 134, quai Louis Blériot, 75016 PARIS, FR Jeremiah Harnett, 32, allée de la Bergerie, 91190 GIF-SUR-YVETTE, FR Serge Auvin, 4, rue Chanteclair, F-91730 Mauchamps, FR Dennis C H Bigg, 8, rue Neuve, F-91190 Gif-sur-Yvette, FR Gérard Ulibarri, Bures-sur-Yvette, FR			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	<b>Nye N-(iminometyl)aminderivater samt anvendelse derav og medikament og farmasøytisk preparat</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98/42696 A1, ZA 9802203 A			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet nye N-(iminometyl)aminderivater som i deres skjelett omfatter aminofenylamin-, oksodifenylamin-, karbazol-, fenazin-, fenoksazin- eller oksodifenylgrupper, anvendelse derav som medikamenter og farmasøytiske sammensetninger som inneholder disse. Det er videre beskrevet spesielt følgende forbindelser:

- 4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- N'-[4-(10H)-fenotiazin-2-yloksy]fenyl}2-tiofenkarboksimidamid;
- 4(4-{[amino(2-tienyl)metylid]amino}fenyl)N-(10H-fenotiazin-3-ylH)butanamid;
- 3[(3-{[amino(2-tienyl)metylid]amino}-benzyl)amino]-N-(4-anilino)fenylpropanamid;
- N'-(4-{2-[(10H)-fenotiazin-3-yl(metyl)amino]etyl}fenyl)-2-tiofenkarboksimidamid.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye N-(iminometyl)aminderivater samt anvendelse derav og medikament og farmasøytisk preparat.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er følgelig nye derivater av N-(iminometyl)aminer omfattende aminodifenylamin, oksodifenylamin, karbazol, fenazin, fenotiazin, fenoksazin eller oksodifenyl -enheter i deres skjelett. Disse derivater har en hemmende aktivitet på NO-syntase enzymer som produserer nitrogenmonoksyd NO og/eller en aktivitet som fanger de reaktive oksygenartene (ROS).

Gitt den potensielle rolle til NO og ROS i fysiopatologi, kan de nye beskrevne derivater tilsvarende generelle formel (I) produsere fordelaktige effekter ved behandling av patologier hvor disse kjemisk arter er involvert. Spesielt:

- 5 • Proliferative og inflammatoriske sykdommer så som for eksempel aterosklerose, pulmonal hypertensjon, åndenød, glomerulonefritt, portal hypertensjon, psoriasis, artrose og revmatoid artritt, fibroser, angiogenese, amyloidoser, inflammasjoner i mave-tarm-systemet (ulcerøs eller ikke-ulcerøs kolitt, Crohn's sykdom), diaré.
- Sykdommer som påvirke lungesystem og luftveier (astma, sinusitt, rhinitt).
- 10 • Cardio-vaskulære og cerebro-vaskulær lidelser omfattende for eksempel migrene, arteriell hypertensjon, septisk sjokk, ischemisk eller hemorragisk, hjerte- eller cerebralt infarkt, ischemier og tromboser.
- 15 • Lidelser i sentralt eller perifert nervesystem så som for eksempel neurodegenerative sykdommer hvor det spesielt kan nevnes cerebralt infarkt, sub-arachnoid blødning, aldring, senil demens omfattende Alzheimer's sykdom, Huntington's chorea, Parkinson's sykdom, Creutzfeldt Jacob sykdom og prionsykdommer, amyotrofisk lateralsklerose; okulære nevropatier så som glaukom men også smerte, cerebral og benmarg traumer, avhengighet av opiater, alkohol og vanedannende substanser, kognitive lidelser, encefalopatier, encefalopatier av viral eller toksisk opprinnelse.
- 20 • Lidelser i skjelett muskel og neuromuskulære ledd (myopati, myose) så vel som hud-sykdommer.
- Katarakter.
- Organ transplantater.
- Auto-immune og virale sykdommer så som for eksempel lupus, AIDS, parasitt og virale infeksjoner, diabetes og dens komplikasjoner, multippel sklerose.
- 25 • Kreft.

- Nevrologiske sykdommer forbundet med intoksikasjoner (Kadmium forgiftning, inhalering av n-heksan, pesticider, herbicider), forbundet med behandlinger (radioterapi) eller lidelser av genetisk opprinnelse (Wilson's sykdom).
- alle patologier karakterisert ved en for høy produksjon eller dysfunksjon av NO og/eller ROS.

5

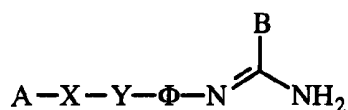
I alle disse patologier er det eksperimentelle bevis som demonstrerer involvering av NO eller ROS (*J. Med. Chem.* (1995) **38**, 4343-4362; *Fri Radic. Biol. Med.* (1996) **20**, 675-705; *Neuroscientist* (1997) **3**, 327-333).

- I tidligere patenter har oppfinnerene allerede beskrevet NO Syntase inhibitorer og anvendelse av dem (US Patenter 5,081,148; 5,360,925) og mer nylig kombinasjonen av disse inhibitorer med produkter som har antioksydant eller antiradikulære egenskaper (Patentsøknad PCT WO/09653). De har også beskrevet i ikke enda publiserte søknader andre derivater av amidiner eller, mer nylig, derivater av aminopyridiner. Disse derivater av amidiner eller aminopyridiner har karaktertrekkene til både NO Syntase inhibitorer og ROS inhibitorer.

15

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er nye derivater av amidiner og anvendelse av dem i terapeutiske midler.

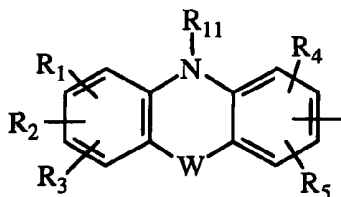
Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse svarer til generelle formel (I):



(I)

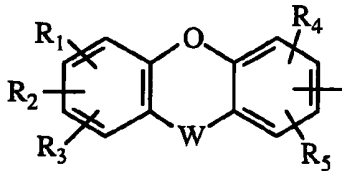
hvor  $\Phi$  representerer en binding eller en fenylene rest;

- 20 A representerer en



rest hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe, en lineær eller forgrenet alkyl eller alkoksyrest som har 1 til 6 karbonatomer, R<sub>11</sub> representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet alkyl som har 1 til 6 karbonatomer,

eller en



rest hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe, B representerer heterocyklisk aryl med 5 eller 6 medlemmer inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra O, S, N og spesielt tiofen;

- 5 W eksisterer ikke eller representerer en binding eller S;

X representerer en binding eller -O-, -S-, -CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-, -CO-NR<sub>16</sub>-, -O-CO-,  
-NR<sub>16</sub>-CO-O-, -NR<sub>16</sub>-CO-NR<sub>17</sub>- rest,

Y representerer en binding eller en rest valgt fra -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

- 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- rester,

Q representerer piperazin,  
m og n er hele tall fra 0 til 6;

R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> og R<sub>18</sub> representerer et hydrogenatom;

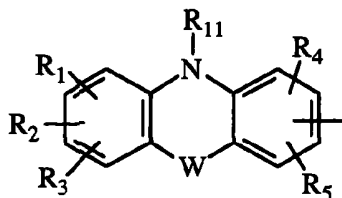
eller et salt av nevnte produkt.

- 15 Med lineær eller forgrenet alkyl som har 1 til 6 karbonatomer, menes spesielt metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl og tert-butyl, pentyl, neopentyl, isopentyl, heksyl, isoheksylrester. Med lineær eller forgrenet alkoksy som har 1 til 6 karbonatomer, menes alkylresten som har betydningen angitt tidligere. Til slutt, med halogen, menes fluor, klor, brom eller jodatomer.

- 20 Fortrinnsvis er produktet ifølge oppfinnelsen et produkt hvor R<sub>11</sub> representerer et hydrogenatom eller en metylrest og B representerer tiofen.

Mer fortrinnsvis er produktet ifølge oppfinnelsen slik at:

A representerer en



rest hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> representerer uavhengig et hydrogenatom eller en metylrest.

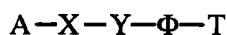
Mere fortrinnsvis er produktet ifølge oppfinnelsen en av følgende forbindelser:

- N-[4-(fenylamino)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid;
- 5 - {4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}fenoksy}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-acetamid;
- 4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}-N-[4-(4-metoksyfenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 2-{4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}fenyl}-etyl [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat;
- 10 - N-{2-[4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}fenyl]etyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-urinstoff;
- 4-{4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid;
- 1-{{(4-fenylamino)fenylamino}karbonyl}-4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}fenyl]-piperazin;
- 15 - 4-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamin;
- 3-{{2-tienyl(imino)metyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamid;
- 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden}amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- 4-anilinoenyl-4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden}amino}fenyl)butanoat;
- 20 - 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden}amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- N'-{4-[4-(3-anilinoenoksy)butyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;

- N'-(9*H*-karbazol-3-yl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(9*H*-karbazol-3-yl)butanamid;
- N'-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- N'-{4-[(10-metyl-10*H*-fenotiazin-2-yl)oksy]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- 5 - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-(10*H*-fenotiazin-3-yl)butanamid;
- N'-(4-{4-[2-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)etyl]-1-piperaziny]fenyl)-2-  
tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}  
10 fenyl)-N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- 3-anilino fenyl 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-fenyl)butanoat;
- 2-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-[2-(9*H*-karbazol-4-yloksy)etyl]acetamid;
- N-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-2-anilinobenzamid;
- 15 - N-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-  
2-(2,3-dimetylanilino)benzamid;
- N'-(4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-piperaziny]fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- N'-(4-{4-[2-(2,3-dimetylanilino)benzoyl]-1-piperaziny]fenyl)-  
2-tiofenekarboksimidamid;
- 20 - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoksyfenyl)butanamid;
- N-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-  
4-(4-hidroksyfenoksy)benzamid;
- N-[2-(9*H*-karbazol-4-yloksy)etyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- N-[3-(9*H*-karbazol-4-yloksy)propyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- 25 - N-{4-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)butyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- 3-[(3-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-benzyl)amino]-  
N-(4-anilino fenyl)propanamid;

- N'-(4-{2-[(10*H*-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- N-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-2-metoksy-10*H*-fenotiazin-1-karboksamid;
- 5 - N'-[4-(2-[(2-metoksy-10*H*-fenotiazin-1-yl)metyl]amino)etyl]fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- N'-{4-[(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)metyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- {4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenoksy}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-acetamid;
- 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 10 - 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 2-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl}-etyl [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat ;
- 4-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid;
- 3-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamid;
- 15 - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- N'-{4-[4-(3-anilinofenoksy)butyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid ;
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(9*H*-karbazol-3-yl)butanamid;
- N'-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- 20 - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(10*H*-fenotiazin-3-yl)butanamid;
- N'-(4-{4-[2-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)etyl]-1-piperaziny]fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoksyfenyl)butanamid;
- 25 - 3-[(3-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;

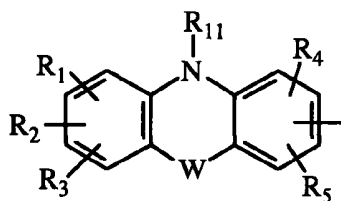
- N'-(4-{2-[(10*H*-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
  - N-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-2-metoksy-10*H*-fenotiazin-1-karboksamid;
  - 5 - 4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
  - 4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
  - N'-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
  - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(10*H*-fenotiazin-3-yl)butanamid;
  - 10 - 3-[(3-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;
  - N'-(4-{2-[(10*H*-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- eller én av deres salter.
- 15 Videre omfatter nye industrielle produkter forbindelser med med den generelle formel (IS)



(IS)

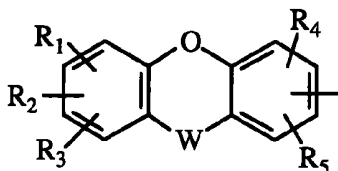
hvor

A representerer en



- rest hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> representerer uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom, en OH gruppe, en lineær eller forgrenet alkyl eller alkoksyrest som har 1 til 6 karbonatomer,
- 20 R<sub>11</sub> representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet alkylrest som har 1 til 6 karbonatomer,

eller en



rest hvor  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe,

W eksisterer ikke eller representerer en binding eller S;

X representerer en binding eller en -O-, -CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-,

5 -CO-NR<sub>16</sub>-, -O-CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-O- eller -NR<sub>16</sub>-CO-NR<sub>17</sub>- rest;

Y representerer en binding eller en rest valgt fra -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- og -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- rester,

Q representerer piperazin,

m og n er hele tall fra 0 til 6;

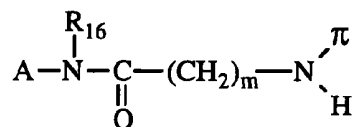
10  $\Phi$  representerer en fenylene rest;

T representerer NO<sub>2</sub> eller NH<sub>2</sub>;

R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> og R<sub>18</sub> representerer et hydrogenatom.

I visse tilfeller kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholde asymmetriske karbonatomer. Som et resultat har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse to mulige enantiomere former, dvs. "R" og "S" konfigurasjoner. Foreliggende oppfinnelse omfatter de to enantiomere former og alle kombinasjoner av disse formene omfattende racemiske "RS" blandinger. I en anstrengelse på å forenkle, når ingen spesifikk konfigurasjon er angitt i de strukturelle formelene, skal det forstås at de to enantiomere former og deres blandinger er representert.

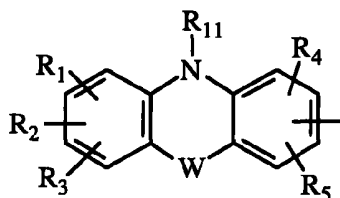
20 Oppfinnelsen vedrører videre, som nye industrielle produkter, forbindelser med den generelle formel (IS')



(IS')

hvor

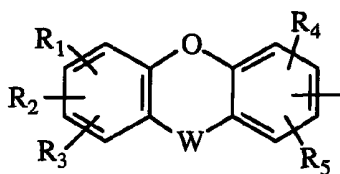
A representerer en



rest hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe, en lineær eller forgrenet alkyl eller alkoksyrest som har 1 til 6 karbonatomer,  $R_{11}$  representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet alkyl som har 1 til 6

5 karbonatomer,

eller en



rest hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe,

W eksisterer ikke eller representerer en binding eller S;

$\pi$  representerer et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe av karbamattypen;

10  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  og  $R_{18}$  representerer et hydrogenatom;

og m representerer et helt tall fra 0 til 6.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også medikament som omfatter et produkt med den generelle formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte produkt. Den angår også farmasøytisk preparat som inneholder som aktiv  
15 bestanddel minst et produkt ifølge ett av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte produkt.

Med farmasøytisk akseptable salt menes spesielt addisjonssalter av uorganiske syrer så som hydroklorid, hydrobromid, hydrojodidsulfat, fosfat, difosfat og nitrat eller organiske syrer, så som acetat, maleat, fumarat, tartrat, succinat, citrat, laktat, metansulfonat, p-toluensulfonat, pamoat, oksalat og stearat. Saltene dannet fra baser så som natrium eller  
20 kaliumhydroksyd faller også innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse, når de kan anvendes. For andre eksempler på farmasøytisk akseptable salter, kan det refereres til "Farmasøytiske salter", *J. Pharm. Sci.* **66**:1 (1977).

Det farmasøytiske preparatet kan være i form av et fast stoff, for eksempel pulvere, granuler, tabletter, kapsler, liposomer eller suppositorier. Passende faste bærere kan for eksempel være kalsiumfosfat, magnesiumstearat, talk, sukker, laktose, dekstrin, stivelse, gelatin, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidin og voks.

- 5 De farmasøytiske preparater inneholdende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan også presenteres i form av en væske, for eksempel løsninger, emulsjoner, suspensjoner eller siruper. Passende flytende bærere kan for eksempel være vann, organiske løsningsmidler så som glycerol eller glykoler, så vel som deres blandinger, i varierende proporsjoner, i vann.
- 10 Et medikament ifølge oppfinnelsen kan administreres ved topisk, oral eller parenteral vei, ved intramuskulær injeksjon, etc.

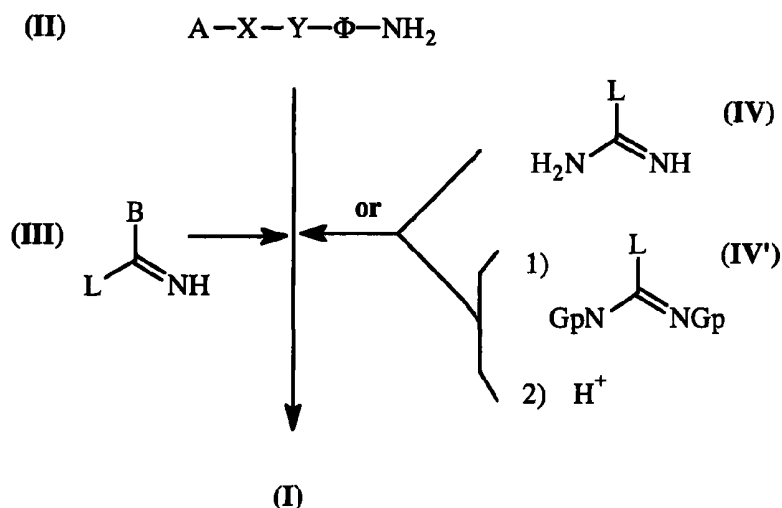
Betraktet administreringsdose for et medikament ifølge oppfinnelsen omfatter mellom 0,1 mg og 10 g i henhold til typen aktiv forbindelse som blir anvendt.

- 15 Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av et produkt med den generelle formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte produkt, for fremstilling av et medikament for behandling av proliferative og inflammatoriske sykdommer, sykdommer som påvirker lungesystemet og luftveiene, kardio-vaskulære og cerebro-vaskulære forstyrrelser, forstyrrelser i sentrale og perifere nervesystem, forstyrrelser i skjelettmuskel og neuromuskulære ledd, samt kutane
- 20 sykdommer, katarakter, organtransplantater, auto-immune og virale sykdommer, cancer, neurologiske sykdommer assosiert med intoksikasjoner, assosiert med behandlinger eller forstyrrelser av genetisk opprinnelse.

Forbindelsene med den generelle formel (I) kan fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet nedenfor.

25 **Fremstilling av forbindelsene med den generelle formel (I):**

Forbindelsene med den generelle formel (I) kan fremstilles fra mellomprodukter med den generelle formel (II) i henhold til Diagram 1 hvor A, B, X, Y og  $\Phi$  er som definert ovenfor og Gp er en beskyttende gruppe med karbamattype så som for eksempel t-butoksykarbonylgruppe.

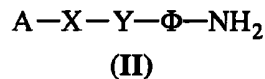


### Diagram 1

Derivatene av anilin med den generelle formel (II), kan kondenseres med forbindelsene med den generelle formel (III), hvor L representerer en avstandsgruppe (parting group) (for eksempel en alkoksy, alkyltio, aralkyltio, sulfonsyre, halogenid, arylalkohol eller tosylrest), for å produsere den endelige forbindelser med den generelle formel (I) med substituert amidintype (jf. Diagram 1). For eksempel for B = tiofen, kan derivatene av generelle formel (II) kondenseres med S-metyltiofentiokarboksamidhydrojodid, fremstilt i henhold til en metode i litteraturen (*Ann. Chim.* (1962), 7, 303-337). Kondenseringen kan utføres ved oppvarmning i en alkohol (for eksempel i metanol eller isopropanol), eventuelt i nærvær av DMF og/eller pyridin ved en temperatur trinnsvis omfattet mellom 20 og 100 °C i en varighet generelt omfattet mellom noen få timer og natten over.

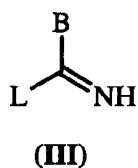
I tilfellet hvor B er et amin, er den endelige forbindelser med den generelle formel (I) guanidiner. Disse kan fremstilles, for eksempel ved kondenseringen av aminene med den generelle formel (II) med derivatene av generelle formel (IV) eller (IV'). Reagensene med den generelle formel (IV) hvor L representerer, for eksempel en pyrazol-ring blir kondensert med aminene med den generelle formel (II) i henhold til betingelsene beskrevet i litteraturen (*J. Org. Chem.* (1992) 57, 2497-2502) tilsvarende for reagensene med den generelle formel (IV') hvor L representerer, for eksempel en pyrazol-ring og Gp tBuOCO gruppe (*Tetrahedron Lett.* (1993) 34 (21), 3389-3392) eller når L representerer -N-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> gruppe og Gp tBuOCO gruppe (*J. Org. Chem.* (1998) 63, 3804-3805). I løpet av det endelige syntesetrinnet, blir avbeskyttelse av guanidinfunksjonen utført i nærvær av en sterk syre så som for eksempel trifluoreddiksyre.

En fremgangsmåte for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) som definert tidligere, omfatter at mellomprodukt med den generelle formel (II)



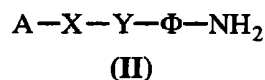
hvor A, B, X, Y og  $\Phi$  er som definert ovenfor,

blir omsatt med mellomprodukt med den generelle formel (III)



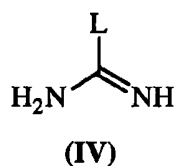
hvor B er som definert ovenfor og L representerer en avstandsgruppe, for eksempel en alkoksy, alkyltio, aralkyltio, sulfonsyre, halogenid, arylalkohol eller tosylrest.

- 5 En fremgangsmåte for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor B er et amin, omfatter at mellomprodukt med den generelle formel (II)



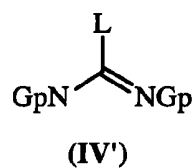
hvor A, B, X, Y og  $\Phi$  er som definert ovenfor blir omsatt,

a) enten med mellomprodukt med den generelle formel (IV)



- 10 hvor L representerer en avstandsgruppe, for eksempel en alkoksy, alkyltio, aralkyltio, sulfonsyre, halogenid, arylalkohol eller tosylrest,

b) eller med mellomprodukt med den generelle formel (IV')



hvor L representerer en avstandsgruppe, for eksempel en alkoksy, alkyltio, aralkyltio, sulfonsyre, halogenid, arylalkohol eller tosylrest og Gp en beskyttende gruppe med karbamat type, for eksempel t-butoksykarbonylgruppe,

denne reaksjonen blir fulgt, i tilfellet hvor omsetning med forbindelsen med den generelle formel (IV') er valgt, ved hydrolyse i nærvær av en sterk syre, for eksempel trifluoreddiksyre.

**Når -X-Y- Φ - representerer en direkte binding:**

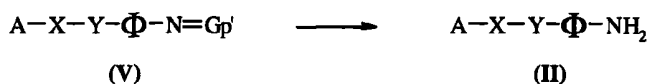
- 5 Mellomprodukter med den generelle formel (II) i det spesielle tilfellet hvor -X-Y- Φ - representerer en direkte binding er sammenlignbar med forbindelsene med den generelle formel (X),  
A-NH<sub>2</sub>, beskrevet i kap. "Syntese av mellomprodukter". I dette tilfellet kan disse A-NH<sub>2</sub> aminer være direkte kondensert med derivatene av generelle formel (III) eller (IV)
- 10 som beskrevet i det foregående kap..

**Fremstilling av forbindelsene med den generelle formel (II):**

Ikke-kommersielle mellomprodukter med den generelle formel (II), blir oppnådd enten fra avspaltning av en beskyttende gruppe eller fra reduksjon av en forløper av nitrid eller nitro type, som illustrert i syntesediagramene nedenfor.

15 **Avbeskyttelse av aminogruppen:**

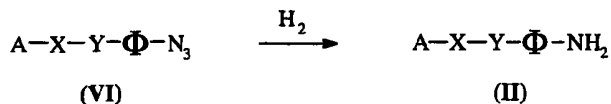
- Mellomprodukter med den generelle formel (II), hvor A, X, Y og Φ er som definert ovenfor, kan fremstilles fra mellomprodukter med den generelle formel (V), Diagram 2, som er forbindelser omfattende et beskyttet amin (N=Gp') i form, for eksempel på ftalimid eller 2,5-dimetylpyrrole. I tilfellet av ftalimider, blir disse avbeskyttet på standard måte
- 20 ved anvendelse av hydrazinhydrat under tilbaketilgang av etanol og i tilfellet av pyrroler, finner avbeskyttelsen sted ved oppvarming i nærvær av hydroksylamin-hydroklorid, for å tilslutt produsere primære aminer med den generelle formel (II).



**Diagram 2**

25 **Reduksjon av forløpere av azidotype:**

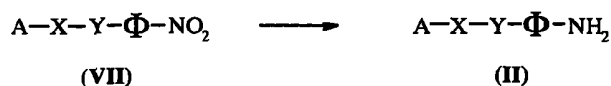
Syntetiske mellomprodukter med den generelle formel (VI), Diagram 3, hvor A, X, Y og Φ er som definert ovenfor, er azidderivater som blir omdannet til et primært amin med den generelle formel (II), for eksempel ved anvendelse av hydrogen i nærvær av Pd/C i et passende løsningsmiddel så som etanol.



### Diagram 3

#### Reduksjon av forløpere for nitrotype:

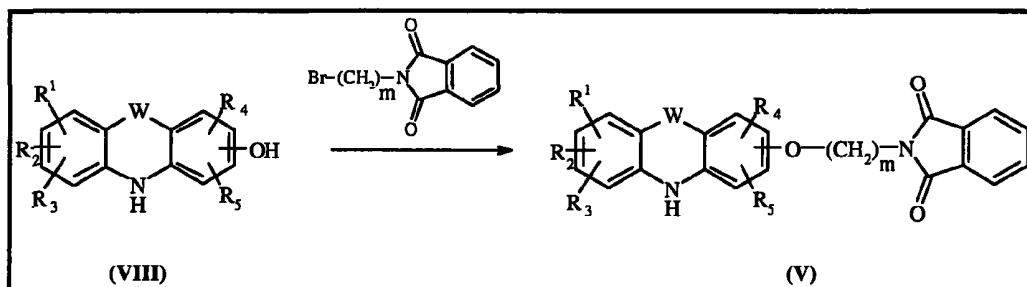
Reduksjonen av nitrofunksjonen av mellomprodukter med den generelle formel (VII),  
 5 Diagram 4, hvor A, X, Y og  $\Phi$  er som definert ovenfor, blir generelt utført ved katalytisk  
 hydrogenering, i etanol, i nærvær av Pd/C, bortsett fra i tilfellet av molekyler sensitive til  
 disse betingelsene hvor nitrogruppen er selektivt redusert, for eksempel ved oppvarming  
 av produktet i et passende løsningsmiddel så som etylacetat med litt etanol i nærvær av  
 SnCl<sub>2</sub> (*J. Heterocyklisk Chem.* (1987), **24**, 927-930; *Tetrahedron Letters* (1984), **25** (8),  
 10 839-842) også ved anvendelse av SnCl<sub>2</sub> i nærvær av Zn (*Syntese* (1996), (9), 1076-1078)  
 eller ved anvendelse av NaBH<sub>4</sub>-biCl<sub>3</sub> (*Synth. Com.* (1995) **25** (23), 3799-3803) i et  
 løsningsmiddel så som etanol eller deretter ved anvendelse av Raney Ni med  
 hydrazinhydrat tilsatt (*Monatshefte für Chemie*, (1995), **126**, 725-732; *Pharmazie* (1993)  
 15 **48** (11), 817-820) i tilfellet, for eksempel på nitrokarbazoler.



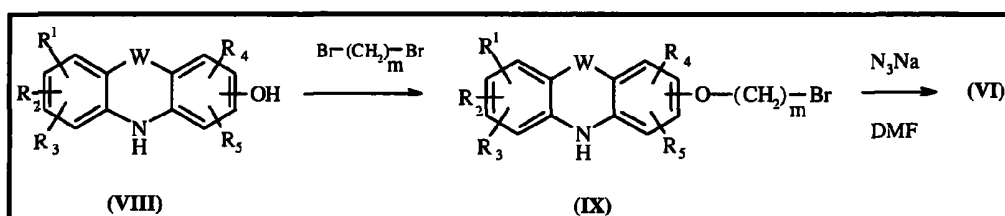
### Diagram 4

#### Fremstilling av forbindelsene med den generelle formel (V):

Mellomprodukter med den generelle formel (V), Diagram 5, inneholder et amin beskyttet i  
 20 form av ftalimid, hvor X = -O-, Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- med A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, W, m og  $\Phi$   
 som definert ovenfor, kan fremstilles fra hydroksylerte aromatiske ringer med den  
 generelle formel (VIII). I spesielt tilfelle av hydroksykarbazoler, blir forbindelsene med  
 den generelle formel (VIII) fremstilt i henhold til en eksperimentell protokoll i litteraturen  
 (*J. Chem. Soc.* (1955), 3475-3477; *J. Med. Chem.* (1964) **7**, 158-161) og for  
 25 hydroksyfenotiaziner er protokollen beskrevet i *J. Med. Chem.* (1992) **35**, 716.  
 Forbindelsene med den generelle formel (VIII) blir kondensert med kommersielle  
 halogenoalkyl-ftalimider i nærvær av en base, for eksempel NaH, i et løsningsmiddel så  
 som DMF, for å produsere mellomprodukter med den generelle formel (V).

**Diagram 5****Fremstilling av forbindelsene med den generelle formel (VI):**

Mellomprodukter med den generelle formel (VI), Diagram 6, hvor A, X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>,  
 5 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, W, m og Φ er som definert ovenfor, er derivater av azidotype. De blir fremstilt i to  
 trinn fra mellomprodukter med den generelle formel (VIII) (Diagram 5). OH resten av  
 forbindelsene med den generelle formel (VIII) kan alkyleres av dihalogenerte derivater av  
 dibromalkantype, i nærvær av en base, for eksempel NaH eller NaOH, for å produsere  
 forbindelsene med den generelle formel (IX) som deretter blir substituert ved anvendelse  
 10 av natriumazid i DMF for å produsere mellomprodukter med den generelle formel (VI).

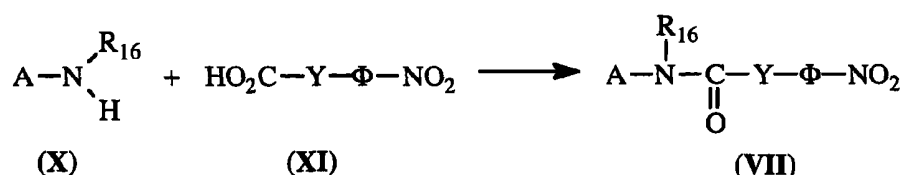
**Diagram 6****Fremstilling av forbindelsene med den generelle formel (VII):**

Syntesene av forbindelsene med den generelle formel (VII), som bærer en terminal  
 15 nitrogruppe, hvor A, X, Y og Φ er som beskrevet ovenfor, er illustrert i de følgende  
 syntesediagramer.

**Synteser av karboksamidene med den generelle formel (VII):**

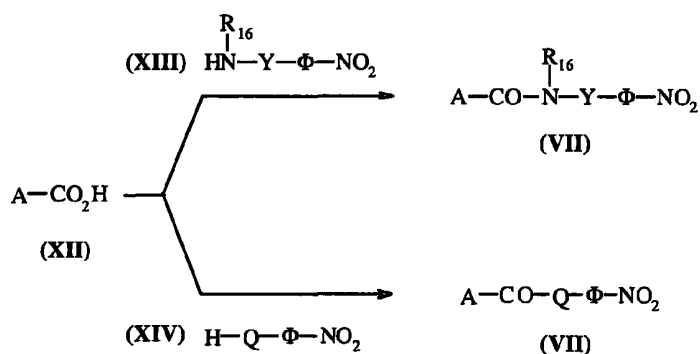
Karboksamidene med den generelle formel (VII), Diagram 7, hvor X representerer –  
 NR<sub>16</sub>-CO- og A, Y, Φ og R<sub>16</sub> er som definert ovenfor, blir fremstilt ved kondensering av  
 20 de kommersielle aminene med den generelle formel (X) med kommersielle syrer med den  
 generelle formel (XI). Karboksamidbindingene blir dannet under standard betingelser av  
 peptidsyntese (M. Bodanszky og A. Bodanszky, Practice of Peptidsynthesis, 145  
 (Springer-Verlag, 1984)) i THF, diklormetan eller DMF i nærvær av et koblingsreagens så

som dicykloheksylkarbodiimid (DCC), 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), **35** (23), 4464-4472) eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (EDC eller WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)). Syntesene av ikke-kommersielle aminer med den generelle formel (X) og syntesene av ikke-kommersielle karboksylsyrer med den generelle formel (XI) er beskrevet i kap. Fremstilling av Mellomprodukter.



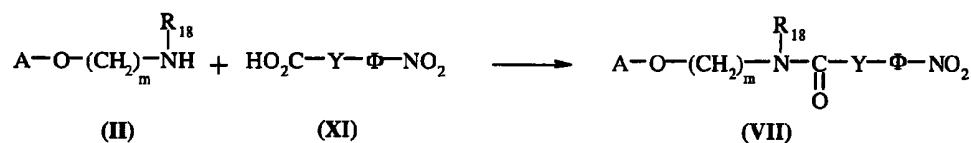
### Diagram 7

Karboksamidene med den generelle formel (VII), Diagram 8, hvor X representerer -CO-NR<sub>16</sub>- og A, Y, Q, Φ og R<sub>16</sub> er som definert ovenfor, blir fremstilt ved kondensering av kommersielle syrer med den generelle formel (XII) med de kommersielle aminene med den generelle formel (XIII) eller aminene med den generelle formel (XIV) under standard betingelser for peptidsyntese beskrevet tidligere. Syntesene av ikke-kommersielle syrer med den generelle formel (XII) og aminer med den generelle formel (XIV) er beskrevet i kap. Fremstilling av Mellomprodukter.



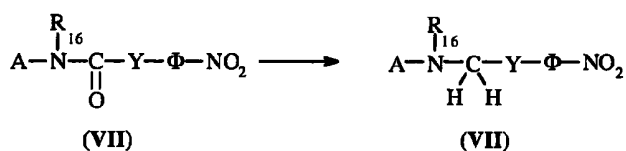
### Diagram 8

Karboksamidene med den generelle formel (VII), Diagram 9, hvor X representerer -O-, Y representerer -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- med A, R<sub>18</sub>, m, n og Φ som definert ovenfor, blir fremstilt ved standard peptidkondensering av syrene med den generelle formel (XI) (Diagram 7) med aminene med den generelle formel (II), syntesene er beskrevet i Diagramene 2 og 3.

**Diagram 9****Syntese av aminene med den generelle formel (VII):**

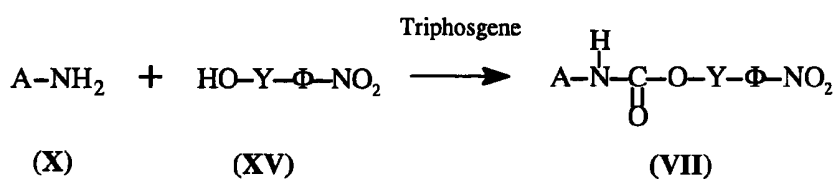
- 5 Aminene med den generelle formel (VII) hvor X = -NR<sub>16</sub>- og Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- med A, R<sub>16</sub>, m og Φ som definert ovenfor, blir fremstilt, Diagram 10, fra karboksamidene med den generelle formel (VII). Reduksjonen av karboksamidfunksjonen blir utført i nærvær av et overskudd av (5 ekv.) av diboran i THF, ved oppvarming av blandingen til tilbakesløp av løsningsmidlet for å produsere aminene med den generelle formel (VII).

10

**Diagram 10****Syntese av karbamateter med den generelle formel (VII):**

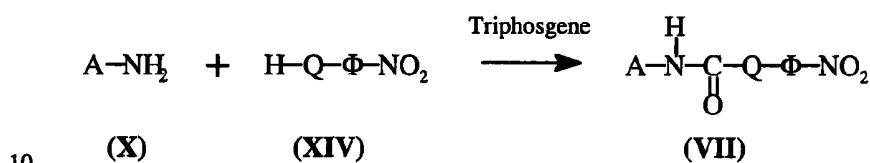
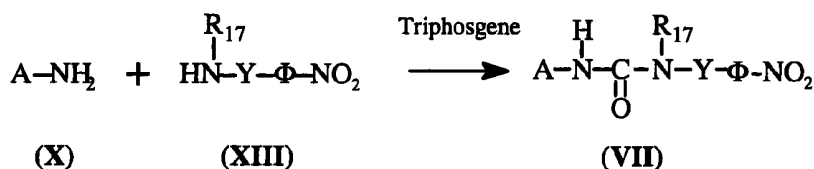
- 15 Karbamatderivater med generelle formel (VII) hvor X = -NR<sub>16</sub>-CO-O- og Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- med A, m og Φ som definert ovenfor, blir fremstilt, Diagram 11, ved kondensering av et amin med den generelle formel (X) (Diagram 7) med en kommersiell alkohol med den generelle formel (XV) i nærvær av trifosgen og en base så som for eksempel N,N-dimetylanilin i et inert løsningsmiddel så som for eksempel diklormetan, i henhold til en protokoll beskrevet i *Tetrahedron Lett.* (1993) **34** (44), 7129-7132.

20

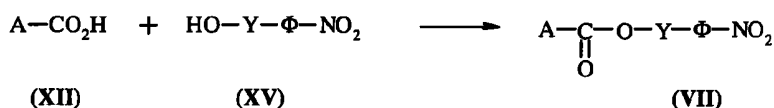
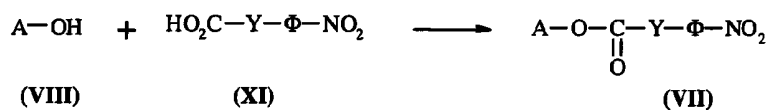


**Diagram 11****Syntese av urinstoffene med den generelle formel (VII):**

Urinstoffene med den generelle formel (VII) hvor X = -NR<sub>16</sub>-CO-NR<sub>17</sub>- og Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- eller X-Y = -NR<sub>16</sub>-CO-Q- (i tilfellet av en nitrogenholdig heterocyklisk gruppe) med A, R<sub>17</sub>, m, Q og Φ som definert ovenfor, blir fremstilt, Diagram 12, fra primære aminer med den generelle formel (X) (Diagram 7) og aminene med den generelle formel (XIII) eller (XIV) (Diagram 8) i nærvær av trifosgene og et tertiært amin, så som for eksempel diisopropyletylamin, i et nøytralt løsningsmiddel så som diklormetan (*J. Org. Chem.* (1994), 59 (7), 1937-1938).

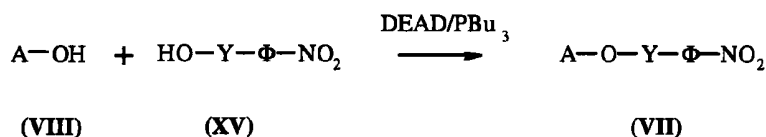
**Diagram 12****Syntese av estrene med den generelle formel (VII):**

Karbonsyreestrene med den generelle formel (VII) hvor X = -O-CO- eller -CO-O- og Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- med A, m og Φ som definert ovenfor, blir fremstilt i et enkelt trinn fra alkoholene med den generelle formel (VIII) (Diagram 5) og karbonsyrene med den generelle formel (XI) (Diagram 7) eller syrene med den generelle formel (XII) (Diagram 8) og alkoholene med den generelle formel (XV) (Diagram 11) i nærvær av et koblingsmiddel så som for eksempel karbonyldiimidazol eller dicykloheksylkarbodiimid, i et passende løsningsmiddel så som diklormetan, for eksempel.

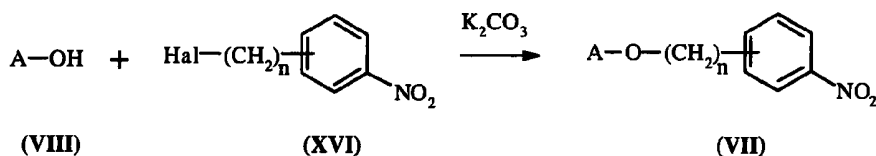


**Diagram 13****Syntese av etere med den generelle formel (VII):**

- Etere med den generelle formel (VII) hvor X = -O- og Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- med A, m og Φ som definert ovenfor, Diagram 14, blir fremstilt i et enkelt trinn ved kondensering av
- 5 aromatiske alkoholer med den generelle formel (VIII) (Diagram 5) og alkoholene med den generelle formel (XV) (Diagram 11) under standard betingelser av Mitsunobu (*Syntese* (1981), 1) i nærvær, for eksempel av dietylazodikarboksylat og tributylfosfin, i et løsningsmiddel så som for eksempel THF.

**Diagram 14**

- 10 Når X = -O-, Y er en binding og Φ = fenylene, med A og n som definert ovenfor, kan etere med den generelle formel (VII), Diagram 15, også fremstilles i et enkelt trinn ved kondensering av aromatiske alkoholer med den generelle formel (VIII) (Diagram 5) med de halogenerte derivater av generelle formel (XVI), hvor Hal representerer et halogenatom, i nærvær av en base så som for eksempel K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, i et polart løsningsmiddel så som for
- 15 eksempel THF eller DMF, ved en reaksjonstemperatur omfattet mellom 20 og 140°C.

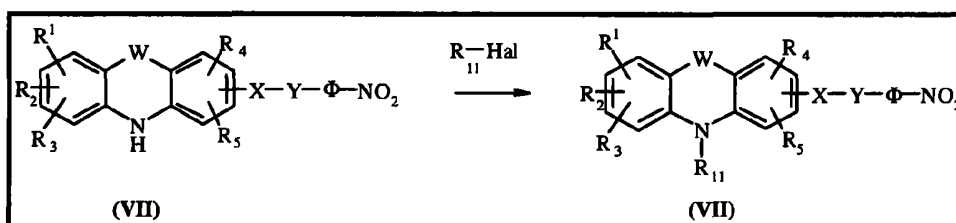
**Diagram 15**

- Når X = -O- og Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- med A, Φ, Q og m som definert ovenfor, kan etere med den generelle formel (VII), Diagram 16, også fremstilles ved kondensering av
- 20 aromatiske alkoholer med den generelle formel (VIII) (Diagram 5) med de halogenerte derivater av generelle formel (XVII), hvor Hal representerer et halogenatom, i nærvær av en base så som for eksempel K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, i et inert løsningsmiddel så som for eksempel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ved en temperatur omfattet mellom 40°C og tilbakeløpstemperaturen på reaksjonsblandingen. Syntese av forbindelsene med den generelle formel (XVII) er
- 25 beskrevet i kap. Fremstilling av Mellomprodukter.



**Diagram 18****Modifikasjon av en rest i forbindelsene med den generelle formel (VII):**

Mellomprodukter med den generelle formel (VII), hvor A, X, Y,  $\Phi$ , R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> er som beskrevet ovenfor, kan bli underkastet kjemiske modifikasjoner på nivået av A resten, Diagram 19, spesielt på nivået av nitrogenatomet som kan alkyleres ved anvendelse av et R<sub>11</sub>-Hal reagens, som definert ovenfor og spesielt ved anvendelse av metyljodid i nærvær av en base så som for eksempel NaH, i et inert løsningsmiddel så som THF for eksempel.

10 **Diagram 19****Fremstilling av de forskjellige syntese mellomprodukter:****Syntese av mellomprodukter (X):**

Mellomprodukter med den generelle formel (X) hvor A er et difenylamin (W eksisterer ikke), er oppnåelig ved anvendelse av metodene beskrevet i litteraturen (*Syntese* (1990) 430; *Indian J. Chem.* (1981) **20B**, 611-613; *J. Med. Chem.* (1975) **18(4)**, 386-391) som opererer gjennom reduksjonen av et nitrodifenylaminmellomprodukt. Reduksjonen av nitrofunksjonen blir utført på standard måte ved hydrogenering i nærvær av en katalytisk mengde av Pd/C for å få tilgang på aminodifenylaminer med den generelle formel (X).

Når A er et karbazolderivat (W representerer da en direkte binding), opererer fremstillingsmetodene for aminokarbazoler med den generelle formel (X) gjennom syntesen av et nitrokarbazolmellomprodukt. Disse metoder er beskrevet i *Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820; *Synth. Commun.* (1994) **24(1)**, 1-10; *J. Org. Chem.* (1980) **45**, 1493-1496; *J. Org. Chem.* (1964) **29(8)**, 2474-2476; *Org. Prep. Proced. Int.* (1981) **13(6)**, 419-421 eller *J. Org. Chem.* (1963) **28**, 884. Reduksjonen av nitrofunksjonen av nitrokarbazolmellomprodukter blir, i dette tilfellet, fortrinnsvis utført ved anvendelse av hydrazinhydrat i nærvær av Raney-nikkel.

Mellomprodukter med den generelle formel (X) hvor A er et fenotiazinderivat (W representerer et svovelatom), er oppnåelig via metoder i litteraturen som opererer gjennom syntesen av et nitrofenotiazinderivat. Spesielt

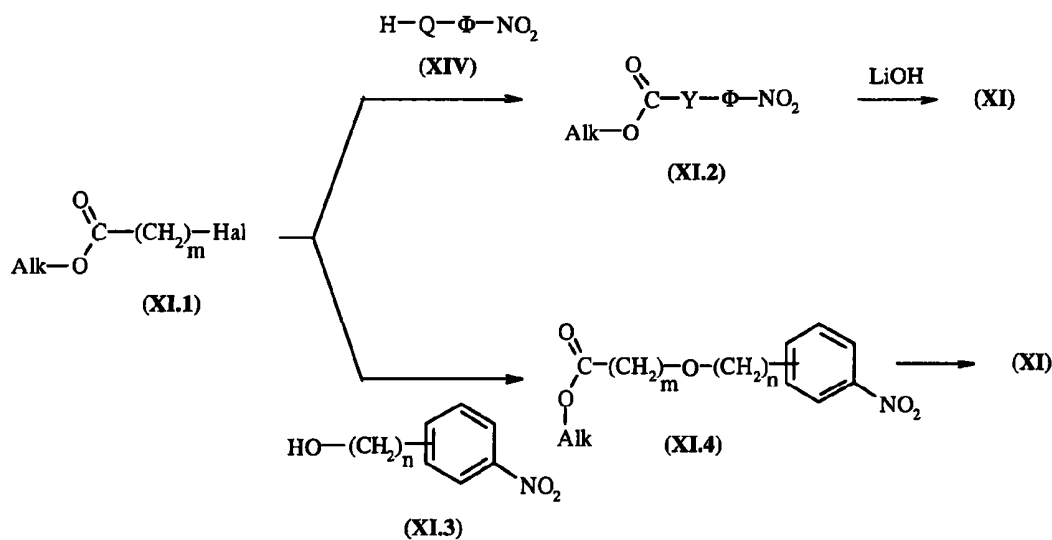
3-nitrofenotiazin er beskrevet i *J. Org Chem.* (1972) 37, 2691. Reduksjonen av nitrofunksjonen for å få tilgang på aminofenotiaziner med den generelle formel (X) blir utført på standard måte ved hydrogenering i nærvær av en katalytisk mengde av Pd/C i et løsningsmiddel så som etanol.

### 5 Syntese av mellomprodukter (XI):

Syntesene av ikke-kommersielle syrer med den generelle formel (XI), er beskrevet i Diagrammene 7,1 og 7,2.

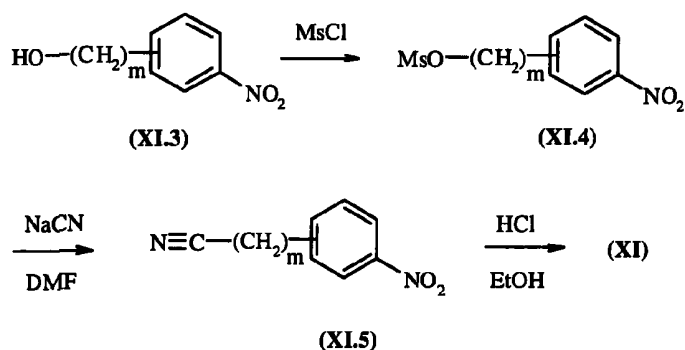
I det spesielle tilfellet hvor  $Y = -(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$  og  $\Phi$  er en fenylen rest, med Q, m og n som definert ovenfor, blir karboksylsyrene med den generelle formel (XI), Diagram 7,1, fremstilt, i 2 trinn, fra et heterocyklisk amin med den generelle formel (XIV) (Diagram 8), for eksempel 4-nitrofenylpiperazin og av et halogenatomoester med den generelle formel (XI,1) så som for eksempel etylbromacetat. Kondenseringen blir utført ved 20°C i nærvær av en base så som for eksempel trietylamin i et inert løsningsmiddel så som for eksempel diklormetan for å produsere mellomprodukter med den generelle formel (XI,2).  
Forsåpning ved LiOH ved 20°C gir karboksylsyrene med den generelle formel (XI).

I tilfeller hvor  $Y = -(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$  og  $\Phi$  er en fenylenrest, med m og n som definert ovenfor, opererer syntesen av karboksylsyrene med den generelle formel (XI), Diagram 7,1, gjennom kondensering av de halogenerte derivater med generell formel (XI,1) på alkoholene med den generelle formel (XI,3) i nærvær av en base så som for eksempel trietylamin eller kaliumkarbonat, ved tilbakeløp av et polart løsningsmiddel så som for eksempel THF eller DMF. Avbeskyttelse av esterfunksjonen av mellomprodukt med den generelle formel (XI,4) blir deretter utført på standard måte i nærvær av en base eller av en sterk syre i tilfellet av *tert*-butylestere.



**Diagram 7,1**

Karboksylysirene med den generelle formel (XI) hvor Y =  $-(CH_2)_m-$  og  $\Phi$  representerer en substituert fenylengruppe, med m som definert ovenfor, blir fremstilt i 3 trinn fra kommersielle alkoholer med den generelle formel (XI,3), Diagram 7,2. Aktivering av alkoholen blir utført på standard måte ved anvendelse av metansulfonylchlorid (MsCl) i nærvær av en base så som trietylamin i et inert løsningsmiddel så som diklormetan for å produsere mellomprodukter med den generelle formel (XI,4). Mesylat blir deretter fortrent av natriumcyanid i DMF for å produsere mellomprodukter med den generelle formel (XI,5). Nitrilfunksjonen blir deretter hydrolysert ved oppvarming i en blanding av etanol og konsentrert HCl for å produsere syrene med den generelle formel (XI).



## 10 Diagram 7,2

### Syntese av mellomprodukter (XII):

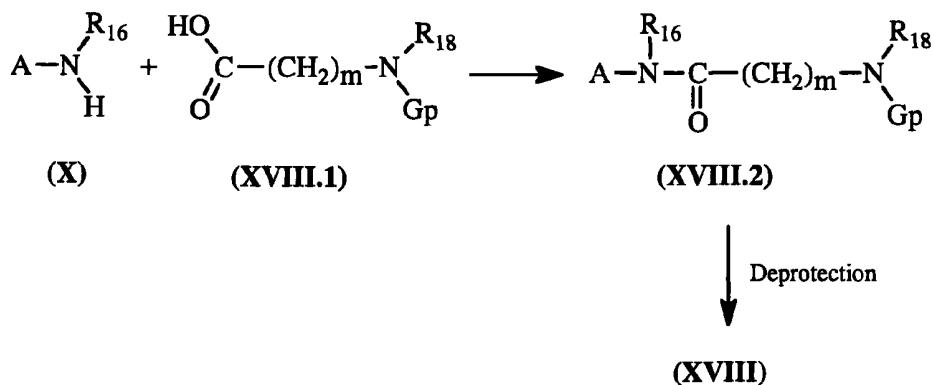
Syntesen av karboksylsyrederivatene av fenotiaziner med den generelle formel (XII) er beskrevet i litteratur (*J. Med. Chem.* (1992) **35**(4), 716-724).

### Syntese av mellomprodukter (XIV):

15 Ikke-kommersielle aminer med den generelle formel (XIV) definert tidligere, hvor Q representerer homopiperazin, 2-metylperazin, 2,5-dimetylperazin, 4-aminopiperidin, blir syntetisert i tre trinn fra de tilsvarende kommersielle diaminer. Diaminene er selektivt mono-beskyttet i form av karbamat (*Syntese* (1984), (12), 1032-1033; *Synth. Commun.* (1990), **20**, (16), 2559-2564) før omsetning ved nukleofil

20 substitusjon med et halogenatomnitrobenzen, spesielt 4-fluornitrobenzen. Aminene, som er tidligere beskyttet, blir frigjort i siste trinn, i henhold til metodene beskrevet i litteraturen (T.W. Grønn og P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), for å produsere mellomprodukter med den generelle formel (XIV).





### Diagram 17,1

#### Syntese av mellomprodukter (XX) :

Syntese av aldehydene av fenotiaziner med den generelle formel (XX) definert tidligere er beskrevet i litteraturen (*J. Chem. Soc.* (1951), 1834 ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1969), 1769).

- 5 Hvis ikke de er definert annerledes, har alle tekniske og vitenskapelige betegnelser anvendt her samme betydning som det som vanligvis er kjent for fagfolk innenfor dette området som oppfinnelsen tilhører. Tilsvarende er alle publikasjoner, patentsøknader, patenter og andre referanser nevnt heri inkorporert som referanse.

De følgende eksempler er presentert for å illustrere ovenfor angitte prosedyrer.

#### 10 EKSEMPLER:

##### Eksempel 1: N-[4-(fenylamino)fenyl]-2-tiofen-karboksimidamidhydrojodid: 1

0,92 g (5 mmol) 4-aminodifenylamin og 2,85 g (10 mmol) S-metyl-2-tiofen tiokarboksimidhydrojodid i 15 ml isopropanol blir blandet sammen i en 50 ml kolbe under en argonatmosfære. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 70 °C i 48 timer.

- 15 Løsningsmidlet blir delvis inndampet under vakuum og det faste stoffet oppnådd blir filtrert og vasket mange ganger suksessivt med isopropanol og etyleter. Et gult pulver blir oppnådd i et utbytte på 98%. Smeltepunkt: 216,3-216,8 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 6,90 (m, 1H, arom.); 7,10-7,30 (m, 8H, arom.); 7,40 (m, 1H, tiofen); 8,10-8,20 (m, 2H, tiofen); 8,50 (s, 1H, NH); 8,75 (s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,70 (s,

- 20 1H, NH<sup>+</sup>); 11,15 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR: δ C=N (amidin): 1590 cm<sup>-1</sup>.

**Eksempel 2: 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamidhydroklorid: 2**

**2,1) 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid:**

- 1,84 g (10 mmol) 4-aminodifenylamin, 1,81 g (10 mmol) 4-nitrofenyleddiksyre og 1,48 g  
 5 (11 mmol) hydroksybenzotriazol i 40 ml THF oppløses suksessivt i en 100 ml kolbe.  
 Deretter blir 2,27 g (11 mmol) 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (DCC) tilsatt og  
 reaksjonsblandingen blir omrørt i 15 timer. Et presipitat av dicykloheksylurea (DCU)  
 former som blir filtrert og skyllet med 100 ml etylacetat. Filtratet blir deretter vasket  
 suksessivt med 50 ml av en mettet løsning av Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 50 ml vann, 50 ml av en molar  
 10 løsning av HCl og til slutt 2 x 50 ml salt vann. Den organiske fasen blir tørket over  
 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet blir rensert raskt på en  
 silikagel-kolonnes (elueringsmiddel: heptan/etylacetat 1/1). De reneste fraksjoner blir  
 oppsamlet og inndampet under vakuum for å produsere et brunt pulver. Produktet blir  
 anvendt som det er i det følgende trinn.  
 15 NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,61 (bred s, 1H, NH); 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,70 (bred s,  
 1H, NH); 6,85-7,50 (m, 10H, arom., NH-CO); 7,90 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

**2,2) 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid:**

- En løsning av mellomprodukt 2,1 (0,54 g, 1,54 mmol) i 40 ml en etylacetat/etanol blanding  
 (1/1) så vel som 0,1 g Pd/C ved 10% blir innført i en rustfritt stål autoklav utstyrt med en  
 20 magnetisk rører. Reaksjonsblandingen blir omrørt under et hydrogentrykk (1,5 bar) i 1  
 time 30 minutter ved en temperatur på 20 °C. Pd/C blir deretter eliminert ved filtrering og  
 filtratet blir konsentrert under vakuum. Inndampningsresiduet blir rensert på en silikagel-  
 kolonne (elueringsmiddel: heptan/etylacetat: 4/6), de rene fraksjoner blir oppsamlet og  
 konsentrert under vakuum. Et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 90%. Smeltepunkt:  
 25 162-163 °C.  
 NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,61 (bred s, 1H, NH); 3,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,70 (bred s,  
 2H, NH<sub>2</sub>); 5,62 (bred s, 1H, NH-CO); 6,68-7,40 (m, 13H, arom.).

**2,3) 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamidhydroklorid: 2**

- 30 0,44 g (1,39 mmol) mellomprodukt 2,2 og 0,47 g (1,67 mmol) S-metyl-2-tiofen  
 tiokarboksimidhydrojodid i 15 ml isopropanol oppløses i en 50 ml kolbe.  
 Reaksjonsblandingen blir omrørt i 20 timer ved en temperatur på 60°C. Etter avdampning  
 av løsningsmidlet under vakuum, blir residuet tatt opp i 100 ml av en blanding av 1N soda  
 og etylacetat (1/1). Etter dekantering blir den organiske fasen vasket med 50 ml vann fulgt  
 35 av 50 ml salt vann. Den organiske løsningen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert,  
 konsentrert under vakuum og residuet blir rensert på en silikagel-kolonnes (elueringsmiddel:  
 etylacetat). De rene fraksjoner blir oppsamlet og konsentrert under vakuum. Et hvitt

pulver blir oppnådd i et utbytte på 25%. Forbindelsen blir deretter oppløst i metanol og omdannet til salt ved tilsetning av en 1N løsning av HCl i etyleter (1 ml). Etter agitering i én time ved 20 °C, blir reaksjonsblandingen konsentrert under vakuum for å produsere et blekgult pulver. Smeltepunkt: produktet blir til et skum.

- 5 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,71 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,60 (bred s, 1H, NH); 6,75 (m, 1H, tiofen); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 3H, arom.); 7,55 (m, 4H, arom.); 8,14 (m, 2H, tiofen); 8,95 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,86 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 10,41 (s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ); 11,60 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).  
IR:  $\nu_{\text{C=O}}$  (amid):  $1649\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (amidin):  $1597\text{ cm}^{-1}$ .

10 **Eksempel 3: {4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino}fenoksy)-N-[4-(fenylamino)fenyl]-acetamid hydrojodid: 3**

**3,1) tertiobutyl 4-nitrofenoksyacetat:**

- 3 g (21,6 mmol) paranitrofenol, 8,94 g (64,8 mmol) kaliumkarbonat og 8,42 g (43,2 mmol) tertiobutylbromacetat blir innført under en nitrogen-atmosfære, inn i en 250 ml kolbe  
15 inneholdende 100 ml THF. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved tilbakeløp i 2 timer. Det faste stoffet blir filtrert og filtratet blir konsentrert under redusert trykk. Residuet blir tatt opp i 50 ml etylacetat og vasket suksessivt med 50 ml vann og 50 ml salt vann. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet under vakuum. Etter rensning av de rene fraksjoner på en silikagel-kolonne (elueringsmiddel: etylacetat/ heptan  
20 1:8) og konsentrasjon under vakuum, blir et hvitt pulver oppnådd med utbytte på 50%.  
Smeltepunkt: 81-83 °C.  
NMR  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,50 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ); 4,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,57 (AB, 4H, Ph- $\text{NO}_2$ ).

**3,2) 4-nitrofenoksyeddiksyre:**

- 25 2,58 g (10,2 mmol) mellomprodukt 3,1 blir oppløst i 45 ml diklormetan i en 100 ml kolbe, under en nitrogen-atmosfære. Blandingen blir avkjølt til 0 °C og 7,85 ml (102 mmol) trifluoreddiksyre blir tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 3 og en halv timer ved omgivelsestemperatur. Løsningen blir deretter konsentrert under redusert trykk. Inndampningsresiduet blir tatt opp i 30 ml etylacetat og vasket med 20 ml vann. Den  
30 organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 89%. Produktet oppnådd er tilstrekkelig rent at det kan anvendes direkte i det følgende trinn. Smeltepunkt: 190-192 °C.  
NMR  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,00 (bred s, 1H,  $\text{COOH}$ ); 4,80 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,60 (AB, 4H, Ph- $\text{NO}_2$ ).

**3,3) (4-nitrofenoksy)-N-[(4-fenylamino)fenyl]acetamid:**

1,65 g (8,98 mmol) 4-aminodifenylamin, 1,77 g (8,98 mmol) mellomprodukt 3,2 og 1,27 g (9,42 mmol) hydroksybenzotriazol oppløses i 40 ml THF i en 100 ml kolbe, under en nitrogen-atmosfære. Når alt er oppløst, blir 1,94 g (9,42 mmol) 1,3-

- 5 dicykloheksylkarbodiimid tilsatt og reaksjonsmediet blir latt stå under agitering i 15 timer. Fellingen av dannet dicykloheksylurea blir filtrert og skyllet med etylacetat. Filtratet blir inndampet under vakuum og inndampningsresiduet blir tatt opp i etylacetat, det danner deretter et presipitat som blir filtrert og skyllet ved anvendelse av samme løsningsmiddel. Et grønnaktig fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 65%. Produktet oppnådd er
- 10 tilstrekkelig rent slik at det kan anvendes direkte i det følgende trinn. Smeltepunkt: 192-195 °C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 4,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 5,70 (bred s, 1H, NH); 7,10 (m, 9H, arom.); 7,85 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>); 8,05 (bred s, 1H, NH-CO).

**3,4) (4-aminofenoksy)-N-[(4-fenylamino)fenyl]acetamid:**

- 15 1 g (2,75 mmol) mellomprodukt 3,3 oppløst i 200 ml av en blanding av løsningsmidler (etanol/diklormetan/THF 1:1:1) og 0,1 g Palladium på karbon ved 10% blir innført i en 300 ml autoklav. Blandingen blir plassert under et hydrogentrykk på 1,5 bar og omrørt ved omgivelsestemperatur i 15 minutter. Katalysatoren blir filtrert fra og løsningsmidlene blir konsentrert under redusert trykk for å produsere en rosa beige fast stoff i et utbytte på 71%.
- 20 Smeltepunkt: 146-148 °C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,50 (bred s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 5,70 (bred s, 1H, NH); 6,70 (m, 4H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,25 (m, 5H, arom.); 8,20 (bred s, 1H, NH-CO).

**3,5) [4-{{imino(2-tienyl)metyl}amino}fenoksy]-N-[(4-fenylamino)fenyl]acetamid****25 hydrojodid: 3**

En blanding av 0,3 g (0,9 mmol) mellomprodukt 3,4 i nærvær av 0,25 g (0,9 mmol) S-metyl-2-tiofentiokarboksimidhydrojodid i løsning i 20 ml isopropanol blir oppvarmet ved 50 °C, i 15 timer. Reaksjonsblandingen blir filtrert og det faste stoffet oppnådd blir skyllet med etyleter. Et gult pulver blir oppnådd i et utbytte på 78%. Smeltepunkt: 163-166 °C.

- 30 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 4,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 6,77 (m, 1H, tiofen); 7,04 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 4H, arom.); 7,40 (m, 3H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,12 (m, 2H, tiofen); 8,81 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,70 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 10,01 (s, 1H, CO-NH); 11,20 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR: νC=O (amid): 1647 cm<sup>-1</sup>; νC=N (amidin): 1598 cm<sup>-1</sup>.

**Eksempel 4: 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid: 4**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik som den beskrevet for EKSEMPEL 2. Produktet blir oppnådd i form av den frie basen (hvitt fast stoff). Smeltepunkt: 164-167 °C.

- 5 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,37 (bred s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,76 (m, 3H, arom.); 6,87 (m, 2H, arom.); 6,96 (m, 1H, tiofen); 7,10 (m, 3H, tiofen); 7,18 (m, 2H, arom.); 7,25 (m, 1H, arom.); 7,33 (s, 1H,  $\text{NH}$ ); 7,52 (m, 1H, tiofen); 7,73 (m, 1H, tiofen); 9,36 (s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ).
- 10 IR:  $\nu\text{C=O}$  (amid):  $1627\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{C=N}$  (amidin):  $1591\text{cm}^{-1}$ .

**Eksempel 5: 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamidhydroklorid: 5**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den beskrevet for EKSEMPEL 2.

Hydrokloridet blir oppnådd i form av et lakse-rosa pulver. Smeltepunkt: 167-170 °C.

- 15 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,70 (m, 1H, tiofen); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,20 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 5H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, tiofen); 8,90 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,85 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,90 (s, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 11,55 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).
- IR:  $\nu\text{C=O}$  (amid):  $1654\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{C=N}$  (amidin):  $1597\text{cm}^{-1}$ .

20 **Eksempel 6: 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(4-metoksyfenylamino)fenyl]-benzenbutanamidhydroklorid: 6**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den beskrevet for mellomprodukt 2,3, mellomprodukt 6,2 erstatter 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. Et beige pulver blir oppnådd i et utbytte på 65%. Smeltepunkt: 200-202 °C.

- 25 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,69 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ); 4,71 (bred s, 1H,  $\text{NH}$ ); 6,81-7,00 (m, 6H, arom.); 7,37-7,45 (m, 7H, arom.); 8,20 (m, 2H, tiofen); 8,90 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,87 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,92 (s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ); 11,67 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).
- IR:  $\nu\text{C=O}$  (amid):  $1664\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{C=N}$  (amidin):  $1603\text{cm}^{-1}$ .

**Eksempel 7 2-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl}-etyl: [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat hydroklorid: 7**

**7,1) 2-(4-nitrofenyl)-etyl [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat:**

1,18 g (3,9 mmol) trifosgen blir oppløst i 15 ml diklormetan i en 250 ml kolbe, under argon,. Ved anvendelse av en motorisert sprøyte, blir en løsning av 2 g (12 mmol) 4-nitrofenyletanol og 1,7 ml (13 mmol) N,N-dimetylanilin i 40 ml diklormetan tilsatt over 1 time. Reaksjonsblandingen blir omrørt i noen få minutter ved 20 °C før tilsetning av en løsning av 2,2 g (12 mmol) 4-aminodifenyldiamin og 1,7 ml (13 mmol) N,N-dimetylanilin i 40 ml diklormetan på en gang. Etter agitering i én time ved 20 °C, blir innholdet av kolben hellet i 100 ml vann. Blandingen blir fortynnet med 100 ml diklormetan og omrørt. Den organiske fasen blir dekantert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet under vakuum. Det faste stoffet oppnådd blir tatt opp i etyleter, utgitt og filtrert. Etter tørking, blir et grønnaktig pulver oppnådd i et utbytte på 22%. Smeltepunkt: 146,4-148 °C. NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,65 (s, 1H, NH); 6,50 (s, 1H, NH); 6,80-7,60 (m, 11H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

**7,2) 2-(4-aminofenyl)-etyl [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den beskrevet for mellomprodukt 2,2, mellomprodukt 7,1 replacing 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. Et hvitt, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 48%. Smeltepunkt: 140-140,5 °C. NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,50 (m, 2H, arom.); 6,70 (m, 1H, arom.); 7,00 (m, 6H, arom.); 7,15 (m, 2H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 8,00 (s, 1H, NH); 9,40 (s, 1H, NH).

**7,3) 2-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl}-etyl[4-(fenylamino)fenyl]-karbamat hydroklorid: 7**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er like som that beskrevet for mellomprodukt 2,3, mellomprodukt 7,2 erstatter 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. Et hvitt, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 34%. Smeltepunkt: 153-159 °C. NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,60-7,70 (m, 14H, arom.); 8,20 (m, 2H, tiofen); 8,90 (s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,50 (s, 1H, NH-CO); 9,90 (s, 1H, NH<sup>+</sup>); 11,70 (s, 1H, NH<sup>+</sup>). IR: νC=O (karbamat): 1719 cm<sup>-1</sup>; νC=N (amidin): 1598 cm<sup>-1</sup>.

**Eksempel 8: N-{2-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl]etyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-urinstoff hydroklorid: 8**

**8,1) N-[2-(4-nitrofenyl)-etyl]- N'-[4-(fenylamino)fenyl]-urinstoff:**

0,5 g (1,7 mmol) trifosgen blir oppløst i 8 ml diklormetan i en 100 ml kolbe, under argon.

5 Ved anvendelse av en motorisert sprøyte, blir en løsning av 0,92 g (5 mmol) 4-aminodifenylamin og 1,44 ml (8,2 mmol) diisopropyletylamin i 15 ml diklormetan tilsatt over én time. Fem minutter etter tilsetningen eravsluttet blir 1,01 g (5 mmol) 4-nitrofenetylamin-hydroklorid fulgt av en løsning av 1,44 ml (8,2 mmol) diisopropyletylamin i 10 ml diklormetan tilsatt i en enkel porsjon. Etter agitering i to timer

10 ved 20 °C, blir reaksjonsblandingen fortynnet med 50 ml diklormetan og 20 ml vann. Den organiske fasen blir dekantert og på ny vasket med 20 ml vann. Etter tørking over MgSO<sub>4</sub> og filtrering, blir den organiske løsningen delvis konsentrert under vakuum. Den dannede fellingen blir oppsamlet ved filtrering og skyllet med diklormetan. Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 40%. Smeltepunkt: 204-205 °C.

15 NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,78 (m, 1H, HN-CH<sub>2</sub>); 6,45 (bred s, 1H, Ph-NH-CO); 6,72-7,49 (m, 11H, arom.); 7,81 (bred s, 1H, NH); 8,15 (m, 2H, arom.).

**8,2) N-[2-(4-aminofenyl)-etyl]- N'-[4-(fenylamino)fenyl]-urinstoff:**

En løsning av mellomprodukt 8,1 (0,68 g, 1,81 mmol) i 40 ml av en THF/etanol blanding

20 (3/1) så vel som 0,1 g Pd/C ved 10% blir innført i en rustfritt stål autoklav utstyrt med en magnetisk rører. Reaksjonsblandingen blir omrørt under hydrogen trykk (1,5 bar) i 1 time ved en temperatur på 20 °C. Pd/C blir deretter eliminert ved filtrering og filtratet blir konsentrert under vakuum. Det oppnådde faste stoffet blir vasket suksessivt med etylacetat og diklormetan. Et beige pulver blir oppnådd i et utbytte på 61%. Smeltepunkt >

25 260°C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,18 (bred s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,07 (m, 1H, HN-CH<sub>2</sub>); 6,60-7,45 (m, 13H, arom.); 8,00 (bred s, 1H, NH); 8,41 (bred s, 1H, Ph-NH-CO).

**8,3) N-{2-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl]etyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-urinstoff hydroklorid: 8**

0,38 g (1,10 mmol) mellomprodukt 8,2 og 0,34 g (1,21 mmol) S-metyl-2-tiofen tiokarboksimidhydrojodid oppløses i 20 ml isopropanol i en 50 ml kolbe.

Reaksjonsblandingen blir omrørt i 20 timer ved en temperatur på 60 °C. Etter avdampning av løsningsmidlet under vakuum, blir residuet tatt opp i 50 ml av en 1/1 blanding av en

35 mettet løsning av Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> og etylacetat. Reaksjonsmediet blir kraftig omrørt og etter noen litt synes presipitert. Dette blir oppsamlet, filtrert og skyllet suksessivt med etylacetat og vann. Etter tørking blir fellingen rensert på en silikagel-kolonne (elueringsmiddel THF).

De rene fraksjoner blir oppsamlet og konsentrert under vakuum. Det oppnådde faste stoffet (300 mg) blir gjenoppløst i 80 ml THF hvortil 2 ml av en 1N løsning av HCl i etyleter blir tilsatt. Hydrokloridet dannet precipitater, det blir filtrert og skyllet med THF fulgt av etyleter for å produsere et lysegrått pulver. Smeltepunkt: produktet blir et skum.

- 5 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 2,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,46 (bred s, 1H, NH); 6,40 (bred s, 1H, NH- $\text{CH}_2$ ); 6,70 (m, 1H, tiofen); 6,94 (m, 4H, arom.); 7,15 (m, 2H, arom.); 7,28 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 5H, arom.); 8,17 (m, 2H, tiofen); 8,78 (bred s, 1H, Ph-NH-CO); 8,93 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,84 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 11,52 (bred s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).
- 10 IR:  $\nu\text{C}=\text{O}$  (urinstoff):  $1654\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{C}=\text{N}$  (amidin):  $1598\text{ cm}^{-1}$ .

**Eksempel 9: 4-{4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamidhydroklorid: 9**

**9,1) etyl 4-(nitrofenyl)-1-piperazinacetat:**

- 3 g (14,5 mmol) 1-(4-nitrofenylpiperazin) og 1,8 ml (15,9 mmol) brometylacetat oppløses i 15 60 ml diklormetan i en 100 ml kolbe. Etter tilsetningen av 2,42 ml (17,4 mmol) trietylamin, blir reaksjonsblandingen omrørt, ved  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , i én time. Løsningen blir deretter hullet i 100 ml vann og ekstrahert med 100 ml diklormetan. Etter dekantering, blir den organiske fasen tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Det oppnådde faste stoffet blir tatt opp i etyleter, utgitt og filtrert. Et gult pulver blir oppnådd
- 20 i et utbytte på 89%. Smeltepunkt:  $122,1\text{-}122,5\text{ }^\circ\text{C}$ .  
 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,3 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ ); 2,75 (m, 4H, piperazin); 3,30 (s, 2H, CO- $\text{CH}_2$ ); 3,50 (m, 4H, piperazin); 4,20 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ ); 7,45 (AB, 4H, Ph- $\text{NO}_2$ ).

**9,2) 4-(nitrofenyl)-1-piperazinediksyre:**

- 25 32,4 ml av en 1M vandig løsning av LiOH blir tilsatt dråpevis ved  $20\text{ }^\circ\text{C}$  inn i en kolbe inneholdende en løsning av 3,8 g (13 mmol) mellomprodukt 9,1 i løsning i 80 ml THF. Etter agitering i én time, blir reaksjonsblandingen surgjort til  $\text{pH} = 5$  med en 2N løsning av saltsyre. Fellingen oppnådd blir filtrert og skyllet med en minimum mengde av THF og vann. Produktet blir anvendt som det er i det følgende trinn.
- 30 NMR  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 3,30 (m, 4H, piperazin); 3,60 (m, 6H, piperazin + CO- $\text{CH}_2$ ); 7,45 (AB, 4H, Ph- $\text{NO}_2$ ).

**9,3) 4-(4-nitrofenyl)-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid:**

Protokollen anvendt er lik den beskrevet for mellomprodukt 2,1, mellomprodukt 9,2 erstatter 4-nitrofenyleddiksyre. Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 84%.

Smeltepunkt: 212-213 °C.

- 5 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,80 (m, 4H, piperazin); 3,25 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 4H, piperazin); 5,70 (s, 1H, NH); 6,90 (m, 3H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 7,85 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>); 8,90 (s, 1H, NHCO).

**9,4) 4-(4-aminofenyl)-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid:**

Protokollen anvendt er lik den beskrevet for mellomprodukt 2,2, mellomprodukt 9,3

- 10 erstatter 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. En brun olje blir oppnådd i et utbytte på 71%.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,80 (m, 4H, piperazin); 3,15 (m, 4H, piperazin); 3,20 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 5,70 (s, 1H, NH); 6,70 (m, 2H, arom.); 6,90 (m, 3H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 9,10 (s, 1H, NHCO).

- 15 **9,5) 4-(4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl)-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamidhydroklorid: 9**

Den anvendte protokollen er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,3, mellomprodukt 9,4 erstatter 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 30%. Smeltepunkt: 230-240 °C.

- 20 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 3,10-3,50 (m, 4H, piperazin); 3,65 (m, 2H, piperazin); 3,90 (m, 2H, piperazin); 4,30 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 6,80 (m, 1H, tiofen); 6,90-7,40 (m, 11H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,15 (m, 2H, tiofen); 8,75 (s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,80 (s, 1H, NH<sup>+</sup>); 10,9 (m, 2H, NHCO + NH<sup>+</sup>); 11,40 (s, 1H, NH<sup>+</sup>).
- IR: νC=O (amid): 1680 cm<sup>-1</sup>; νC=N (amidin): 1512 cm<sup>-1</sup>.

- 25 **Eksempel 10: 1-[[4-(fenylamino)fenylamino]karbonyl]-4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenyl]-piperazin hydroklorid: 10**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for EKSEMPEL 8.

Produktet blir saltdannet under betingelser som er identisk med forbindelse 2 bortsett fra at THF erstatter metanol. Et gult pulver blir oppnådd. Smeltepunkt: 239-240 °C.

- 30 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 3,30 (bred s, 4H, piperazin); 3,70 (bred s, 4H, piperazin); 5,80 (bred s, 1H, NH); 6,73 (m, 1H, tiofen); 6,98 (m, 4H, arom.); 7,17 (m, 2H, arom.); 7,28-7,37 (m, 7H, arom.); 8,16 (m, 2H, tiofen); 8,65 (bred s, 1H, Ph-NH-CO); 8,80 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,80 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 11,52 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>).
- IR: νC=O (urinstoff): 1654 cm<sup>-1</sup>; νC=N (amidin): 1597 cm<sup>-1</sup>.

**Eksempel 11: 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamin-hydroklorid: 11**

**11,1) 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamin:**

1,12 g (3 mmol) 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid (oppnådd under  
 5 samme betingelser som mellomprodukt 2,1) blir oppløst i 50 ml vannfri THF i en 250 ml  
 trehalset kolbe under en argonatmosfære. Løsningen blir avkjølt ved anvendelse av et  
 isbad, før dråpevis tilsetning av 15 ml (15 mmol) av en løsning av diboran/THF.  
 Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer. Etter returning av  
 temperaturen til 20 °C, blir 25 ml av en HCl løsning (6N) tilsatt langsomt dråpevis og  
 10 blandingen blir bragt til tilbakeløp i 2 timer. Løsningen blir deretter avkjølt ved  
 anvendelse av et isbad før tilsetningen av en 20% soda løsning inntil en basisk pH blir  
 oppnådd. Produktet blir ekstrahert ved anvendelse av etyleter (2 x 50 ml), den organiske  
 løsningen blir vasket med salt vann (2 x 50 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Etter  
 filtrering og konsentrasjon under vakuum, blir residuet rensert på en silikagel-kolonne  
 15 (elueringsmiddel: heptan/AcOEt 1/1). De rene fraksjoner blir oppsamlet og inndampet  
 under vakuum for å produsere en brun olje i et utbytte på 28%.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,75 (m, 2H,  
 CH<sub>2</sub>-Arom); 2,98 (m, 2H, HN-CH<sub>2</sub>); 5,29 (m, 1H, NH); 6,51-7,51 (m, 12H, Arom. +  
 NH); 8,15 (m, 2H, Ph-NO<sub>2</sub>).

20 **11,2) 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamin:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt  
 2,2, mellomprodukt 11,1 erstatter 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. En  
 brun olje blir oppnådd i et utbytte på 36%.

25 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 1,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 2,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,97 (m,  
 2H, CH<sub>2</sub>); 4,81 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,27 (m, 1H, NH); 6,47-7,10 (m, 13H, arom.); 7,49 (s, 1H,  
 NH).

**11,3) 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamin-  
 hydroklorid: 11**

0,10 g (0,3 mmol) mellomprodukt 11,2 og 0,11 g (0,37 mmol) S-metyl-2-tiofen  
 30 tiokarboksimidhydrojodid oppløses i 5 ml isopropanol med 0,05 ml (0,6 mmol) pyridin  
 tilsatt, i en 50 ml kolbe. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 20 timer ved en temperatur på  
 23 °C. Etter avdampning av løsningsmidlet under vakuum, blir residuet tatt opp i 25 ml av  
 en blanding (1/1) av en mettet løsning av NaHCO<sub>3</sub> og diklormetan. Etter dekantering, blir  
 den organiske fasen vasket med 2 x 25 ml salt vann. Den organiske løsningen blir tørket  
 35 over magnesiumsulfat, filtrert, konsentrert under vakuum og residuet blir rensert på en  
 silikagel-kolonne (elueringsmiddel: diklormetan + 5% av etanol). De rene fraksjoner blir  
 oppsamlet og konsentrert under vakuum. Et rosa pulver blir oppnådd som blir saltdannet

ved tilsetning av en 1N løsning av HCl i etyleter (1 ml) til løsningen av basen i aceton. Etter agitering i én time ved 20 °C, blir reaksjonsblandingen filtrert og pulveret blir vasket suksessivt med 20 ml aceton og 20 ml etyleter. Smeltepunkt: 165-166 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 1,71 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 2,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,85-7,41 (m, 14H, arom.); 8,16 (m, 2H, tiofen); 8,53 (bred s, 1H, NH); 8,87 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,83 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 11,19 (bred s, 2H, 2 x NH<sup>+</sup>); 11,56 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR: νC=N (amidin): 1595 cm<sup>-1</sup>.

**Eksempel 12: 3-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamidhydroklorid: 12**

**12,1) 3-nitrofenyletanolmesylat:**

En løsning av 4,63 ml (59,8 mmol) metansulfonylchlorid fortynnet med 20 ml diklormetan blir satt dråpevis til en løsning av 10 g (59,8 mmol) 3-nitrofenyletanol og 8,31 ml (59,8 mmol) trietylamin i 120 ml diklormetan, avkjølt med et isbad. Agitering blir holdt i 15 time ved 0 °C og i 2 timer ved 20 °C. Reaksjonsblandingen blir deretter konsentrert under vakuum og residuet blir tatt opp i 125 ml etylacetat og 100 ml vann. Etter agitering og dekantering, blir den organiske fasen vasket suksessivt med 100 ml vann og 100 ml salt vann. Den organiske løsningen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Inndampningsresiduet blir rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel heptan/etylacetat 6/4) og de rene fraksjoner blir oppsamlet og inndampet for å produsere en gul olje i et utbytte på 71%.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz); 4,50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

**12,2) 3-nitrobenzen-propannitril:**

25 0,49 g (10 mmol) NaCN blir innført i én porsjon inn i en 100 ml kolbe ml, under en argonatmosfære, inneholdende en løsning av 1,22 g (5 mmol) mellomprodukt 12,1 i 20 ml tørr DMF. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 60 °C i 3 timer og, etter å tillate at temperaturen returnerer til 20 °C, hellet i 100 ml vann. Løsningen blir ekstrahert med 5x 50 ml etylacetat, de organiske fasene blir oppsamlet og vasket suksessivt med 100 ml vann og 100 ml salt vann. Etter tørking over magnesiumsulfat, blir den organiske løsningen konsentrert under vakuum og residuet blir rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel: heptan/etylacetat: 7/3). De rene fraksjoner blir oppsamlet og konsentrert under vakuum for å produsere et lysegult pulver i et utbytte på 78%. Smeltepunkt: 86-88 °C.

35 NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz); 3,10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

**12,3) 3-nitrobenzenpropansyre:**

En løsning av 2,33 g (19,2 mmol) mellomprodukt 12,2 i 100 ml av en 10% vandig løsning av HCl og 100 ml etanol blir bragt til tilbakeløp i 72 timer. Etter å la temperaturen returnere til 20 °C, blir reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet under vakuum.

- 5 Residuet blir tatt opp i 100 ml etylacetat og vasket med 3 x 100 ml vann og med 50 ml salt vann. Etter tørking over natriumsulfat, blir den organiske løsningen filtrert og konsentrert under vakuum. Inndampningsresiduet blir rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel: heptan/etylacetat 95/5 opptil 80/20). Et lysegult pulver blir oppnådd i et utbytte på 21%. Smeltepunkt: 107-109 °C.
- 10 NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,40 (bred s, 1H, 7,50 (m, 2H, arom.); 8,10 (m, 2H, arom.).

**12,4) 3-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,1, mellomprodukt 12,3 erstatter 4-nitrofenyleddisyre. Et brunt pulver blir oppnådd i et utbytte på 70%. Smeltepunkt: 130-132 °C.

- 15 NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ): 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz); 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,70 (bred s, 1H, NH); 6,90-7,60 (m, 13H, arom.).

**12,5) 3-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,2, mellomprodukt 12,4 erstatter 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. Et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 64%. Smeltepunkt: 164-166 °C.

- 20 NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ): 2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,10 (bred s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,50 (m, 3H, arom.); 6,80-7,45 (m, 8H, arom.); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,15 (s, 1H, NH); 9,88 (s, 1H, NH-CO).

**25 12,6) 3-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamidhydroklorid: 12**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,3, mellomprodukt 12,5 erstatter 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid. Etter saltdannelse, blir et lyse beige pulver oppnådd i et utbytte på 78%. Smeltepunkt: 228-230 °C.

- 30 NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,20 (bred s, 1H, NH); 6,74 (m, 1H, tiofen); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 2H, arom.); 7,29 (m, 1H, arom.); 7,39 (m, 3H, arom.); 7,47 (m, 3H, arom.); 8,18 (m, 2H, tiofen); 8,96 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 9,90 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>); 10,07 (s, 1H, NH-CO); 11,60 (bred s, 1H, NH<sup>+</sup>).
- 35 IR: νC=O (amid): 1649 cm<sup>-1</sup>; νC=N (amidin): 1596 cm<sup>-1</sup>.

**Eksempel 13: 4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid: 13**

**13,1) N'-(4-metylfenyl)-1,2-benzendiamin:**

- Reduksjonen av nitrofunksjonen av N-(4-metylfenyl)-2-nitroanilin (*Syntese* (1990) 430) blir utført i nærvær av Pd/C i etanol, under betingelsene beskrevet tidligere for mellomprodukt 2,2. Et fiolett produkt blir oppnådd i en semi-olje semi-krystallform i et utbytte på 90%.

**13,2) 4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid:**

- Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra 4-nitrofenylsmørsyre og mellomprodukt 13,1. Produktet blir isolert i form av en fri base. Hvitt fast stoff. Smeltepunkt : 66-68°C.

**Eksempel 14: 4-anilinofenyl-4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)-fenyl)butanoat: 14**

**15 14,1) 4-anilinofenyl 4-(4-nitrofenyl)butanoat:**

- 0,98 g (6,02 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazol blir langsomt tilsatt ved 20°C til en løsning av 1,25 g (5,96 mmol) 4-nitrofenylsmørsyre i 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 30 minutter før tilsetningen av 1 g (5,42 mmol) 4-hydroksy-difenylamin. Etter agitering i 3 timer, blir reaksjonen stanset ved tilsetning av 3 ml MeOH og løsningsmidlet blir avdampet under vakuum. Inndampningsresiduet blir rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel : Heptan/AcOEt : 100/0 til 80/20). Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 89%.

**14,2) 4-anilinofenyl 4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)fenyl)butanoat:**

- Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukter 2,2 og 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 14,1. Produktet blir isolert i form av en fri base. Blekgult fast stoff. Smeltepunkt: 147-148°C.

**Eksempel 15: 4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid: 15**

**30 15,1) N-[4-[4-(4-nitrofenyl)butoksy]fenyl]-N-fenylamin:**

- 2,0 g (10,88 mmol) 4-hydroksy-difenylamin, 2,0 ml (12 mmol) 4-(4-nitrofenyl)-1-butanol og 1,66 ml (12 mmol) tributylfosfin blir suksessivt innført i en kolbe inneholdende 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 1,90 ml (12 mmol) dietylazodikarboksyilat blir deretter tilsatt dråpevis og det hele

blir omrørt ved 20°C i 16 timer. Løsningsmidlet blir avdampet under vakuum og residuet blir rensed på en silikakolonne (elueringsmiddel: heptan/AcOEt: 100/0 til 80/20). Det forventede produkt blir oppnådd i form av en mørkerød olje i et utbytte på 35%.

**15,2) N'-(4-[4-(4-anilinofenoksy)butyl]fenyl)-**

5 **2-tiofenekarboksimidamid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukter 2,2 og 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 14,1. Produktet blir isolert i form av en fri base. Hvitt fast stoff. Smeltepunkt: 120-121°C.

**Eksempel 16: N'-(4-[4-(3-anilinofenoksy)butyl]fenyl)-**

10 **2-tiofenekarboksimidamid: 16**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 15, ved å starte fra 3-hydroksy-difenylamin. Produktet blir isolert i form av en fri base. Hvitt fast stoff. Smeltepunkt: 73-74°C.

**Eksempel 17: N'-(9H-karbazol-3-yl)-2-tiofenekarboksimidamid: 17**

15 Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 1, ved å starte fra 3-aminokarbazol (*Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820). Produktet blir isolert i form av en fri base. Lyse beige fast stoff. Smeltepunkt: 243-244°C.

**Eksempel 18: 4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamidhydroklorid: 18**

20 Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra 3-aminokarbazol (*Pharmazie* (1993) **48(11)**, 817-820) og 4-nitrofenylsmørsyre. Lys beige fast stoff. Smeltepunkt > 250°C.  
MS: MH<sup>+</sup>: 452,2.

**Eksempel 19: N'-[4-(10H-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid**

25 **hydrojodid: 19**

**19,1) 2-(4-nitrophénoksy)-10H-fenotiazin:**

1,1 g (5,11 mmol) 2-hydroksy-10H-fenotiazin (*J. Med. Chem.* (1992) **35**, 716), 1,34 g (9,71 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> og 0,94 g (6,64 mmol) 4-fluor-1-nitrobenzen blir blandet i 25 ml vannfri DMF i en kolbe under argonatmosfære. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved  
30 70°C i 18 timer. Løsningsmidlet blir deretter avdampet under vakuum og residuet blir tatt opp i 50 ml AcOEt og 50 ml vann. Etter agitering og dekantering, blir den organiske fasen vasket med 50 ml salt vann. Den organiske løsningen blir tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og

konsentrert under vakuum. Residuet blir krystallisert fra diisopropyleter. Etter tørking, blir et gult, fast stoff oppnådd i et utbytte på 83%. Smeltepunkt: 210-211°C.

**19,2) N'-[4-(10H-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamidhydrojodid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukter 2,2 og 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 19,1. Forventet sluttprodukt presipiterer direkte fra reaksjonsblandingen, blir isolert ved filtrering og vasket ved anvendelse av iPrOH. Gult fast stoff. Smeltepunkt: 175-180°C.

**Eksempel 20: N'-{4-[(10-metyl-10H-fenotiazin-2-yl)oksy]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamidhydroklorid: 20**

**20,1) 10-metyl-10H-fenotiazin-2-yl 4-nitrofenylether:**

0,014 g (0,58 mmol) NaH (60%) blir satt til en kolbe under argonatmosfære, inneholdende en løsning av 0,1 g (0,29 mmol) mellomprodukt 19,1 i 10 ml vannfri DMF. Agitering blir holdt, ved 20°C, i 16 timer. 0,04 ml (0,58 mmol) MeI blir deretter satt til reaksjonsblandingen, under agitering ved 20°C. Ved slutten av reaksjonen, blir det hullet i 50 ml is-avkjølt vann og produktet blir ekstrahert ved anvendelse av 50 ml AcOEt. Den organiske fasen blir dekantert, vasket med 50 ml salt vann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet blir rensert på en silikakolonne (elueringsmiddel : heptan/AcOEt : 80/20). En oransje olje blir oppnådd i et utbytte på 50%.

**20,2) N'-{4-[(10-metyl-10H-fenotiazin-2-yl)oksy]fenyl}-2-**

**20 tiofenekarboksimidamidhydroklorid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomproduktene 2,2 og 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 20,1. Et hvitt, fast stoff blir oppnådd.

Smeltepunkt

: 256-257°C.

**Eksempel 21: 4-(4-{{amino(2-tienyl)metylid}amino}fenyl)-N-(10H-fenotiazin-3-yl)butanamidhydroklorid: 21**

**21,1) 3-amino-10H-fenotiazin :**

Reduksjon av nitrofunksjonen av 3-nitro-10H-fenotiazin (*J. Org. Chem.* (1972) **37**, 2691) blir utført i nærvær av Pd/C i en EtOH/THF blanding under betingelsene beskrevet for mellomprodukt 2,2. Et grått, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 97%. Smeltepunkt: 150-156°C.

**21,2) 4-(4-([amino(2-tienyl)metyliden]amino)fenyl)-N-(10H-fenotiazin-3-yl)butanamidhydroklorid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra 4-nitrofenylsmørsyre og mellomprodukt 21,1. Lyse grønt fast stoff. Smeltepunkt : 170-176°C.

**Eksempel 22: N'-(4-(4-[2-(10H-fenotiazin-2-yloksy)etyl]-1-piperazinyl)fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid dihydroklorid: 22**

**22,1) 2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-1-etanol:**

7,5 g (60 mmol) 2-brometanol blir tilsatt, under argonatmosfære, til en blanding av 10,35 g (50 mmol) 1-(4-nitrofenyl)piperazin, 7,6 g (55 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> og 9 ml (65 mmol) Et<sub>3</sub>N i 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Det hele blir deretter oppvarmet ved 45°C i 18 timer.

Reaksjonsblandingen blir til slutt fortynnet med 50 ml vann, omrørt og dekantert. Den organiske fasen blir vasket med 50 ml salt vann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet blir krystallisert fra diisopropyleter. Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 89%. Smeltepunkt: 98-99°C.

**22,2) 1-(2-brometyl)-4-(4-nitrofenyl)piperazin:**

8,6 g (26 mmol) CBr<sub>4</sub> blir satt til en løsning av 5 g (20 mmol) mellomprodukt 22,1 i 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Det hele blir avkjølt ved anvendelse av et isbad før tilsetningen, porsjonsvis, av 6,3 g (24 mmol) trifenyfosfin. Agitering blir holdt i 2 timer ved 20°C. Etter tilsetningen av 50 ml vann, agitering og dekantering, blir den organiske fasen vasket med 50 ml salt vann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Inndampningsresiduet blir rensert på en silikakolonne (elueringsmiddel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 95/5) og til slutt krystallisert fra etyleter. Et gult-oransje fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 40%. Smeltepunkt: 134-135°C.

**22,3) 2-{2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]etoksy}-10H-fenotiazin:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 19,1, ved å starte fra mellomprodukt 22,2. Et gult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 43%. Smeltepunkt: 224-225°C.

**22,4) N'-(4-(4-[2-(10H-fenotiazin-2-yloksy)etyl]-1-piperazinyl)-fenyl)-2-tiofenekarboksimidamidhydroklorid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomproduktene 2,2 og 2,3 ved å starte fra mellomprodukt 22,3. Lys beige fast stoff. Smeltepunkt: 198-200°C.

**Eksempel 23: 4-(4-{{[amino(2-tienyl)metylidène]amino}fenyl)-  
N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamidhydroklorid: 23**

**23,1) N'-(4-metylfenyl)-1,4-benzendiamin:**

Reduksjon av nitrofunksjonen av N-(4-metylfenyl)-4-nitroanilin (*Indian J. Chem.* (1981)  
5 **20B**, 611-613) blir utført i nærvær av Pd/C i etanol, under betingelsene beskrevet for  
mellomprodukt 2,2. Et grått, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 85%.

**23,2) 4-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamidhydroklorid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å  
10 starte fra mellomprodukt 22,3 og 4-nitrofenylsmørsyre. Gult fast stoff. Smp.: 142-145°C.

**Eksempel 24: 3-anilinofenyl 4-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-fenyl)butanoat:  
24**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 14, ved  
å starte fra 3-hydroksy-difenylamin og 4-nitrofenylsmørsyre. Hvitt fast stoff. Smeltepunkt:  
15 110-112°C.

**Eksempel 25: 2-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-[2-(9H-karbazol-4-yloksy)etyl]acetamidhydroklorid: 25**

**25,1) 3-(2-brometoksy)-9H-karbazol:**

En blanding av 1,83 g (10 mmol) 4-hydroksykarbazol (*J. Chem. Soc.* (1955),  
20 3475-3477; *J. Med. Chem.* (1964) 7, 158-161), 1,08 ml (12,5 mmol)  
1,2-dibrometan og 2,6 ml (10,5 mmol) av en 4 M vandig løsning av NaOH i 2 ml vann blir  
oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Etter at temperaturen returnerer til 20 °C, blir  
produktet ekstrahert ved anvendelse av 2 ganger 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De organiske løsninger  
blir oppsamlet og deretter suksessivt vasket med 20 ml vann og 20 ml salt vann. Etter  
25 tørking over MgSO<sub>4</sub>, filtrering og konsentrasjon under vakuum, blir residuet renset på en  
silikakolonne (elueringsmiddel: heptan/AcOEt: 80/20). Et beige pulver blir oppnådd i et  
utbytte på 32%. Smeltepunkt: 135-136°C.

**25,2) 3-(2-azidoetoksy)-9H-karbazol:**

En blanding av 0,9 g (3,1 mmol) mellomprodukt 25,1 og 0,20 g (3,1 mmol) NaN<sub>3</sub> i 10 ml  
30 DMF blir oppvarmet ved 70°C i 1 time. Det hele blir deretter hullet i 30 ml av en blanding  
av vann og is. Etter tilsetningen av 50 ml AcOEt og agitering, blir den organiske fasen  
dekantert og vasket suksessivt med 20 ml vann og 20 ml salt vann. Den organiske  
løsningen blir deretter tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Etter

tørking blir et beige farget pulver oppnådd (kvantitativt utbytte) som blir anvendt som det er i følgende trinn.

**25,3) 2-(9H-karbazol-3-yloksy)etylamin:**

En løsning av mellomprodukt 25,2 i 50 ml EtOH så vel som 0,3 g Pd/C (10%) blir innført i  
 5 en rustfri stål autoklav utstyrt med en magnetisk rører. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 2 timer under 1,5 bar H<sub>2</sub> ved en temperatur på 25°C. Pd/C blir deretter eliminert ved filtrering og filtratet blir konsentrert under vakuum inntil tørrhet. Residuet blir tatt opp i etyleter og dannete krystaller blir filtrert og rikelig skyllet med etyleter. Etter tørking blir et hvitt pulver oppnådd i et utbytte på 82%. Smeltepunkt : 145-146°C.

10 **25,4) 2-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl}-N-[2-(9H-karbazol-4-yloksy)etyl]acetamidhydroklorid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra mellomprodukt 25,3 og 4-nitrofenylsmørsyre. Lys beige fast stoff. Smp.: 233-234°C.

15 **Eksempel 26: N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-2-anilinobenzamidhydroklorid: 26**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra N-fenylantranilinsyre og 4-nitrofenetylamin. Blekgult fast stoff. Smeltepunkt: 163-165°C.

20 **Eksempel 27: N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-2-(2,3-dimetylanilino)benzamidhydroklorid: 27**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra mefenaminsyre og 4-nitrofenetylamin. Blekgult fast stoff. Smp.: 168-170°C.

25 **Eksempel 28: N'-(4-{{[4-(2-anilinobenzoyl)-1-piperazinyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamiddihydroklorid: 28**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra N-fenylantranilinsyre og 4-nitrofenylpiperazin. Blekgult fast stoff. Smp.: 168-170°C.

30 **Eksempel 29: N'-(4-{{[4-[2-(2,3-dimetylanilino)benzoyl]-1-piperazinyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamiddihydroklorid: 29**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra mefenaminsyre og 4-nitrofenylpiperazin. Blekgult fast stoff. Smp.: 166-168°C.

**Eksempel 30:** 4-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-(4-phénoksyfenyl)butanamidhydroklorid: 30

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 14, ved å starte fra 4-nitrofenylsmørsyre og 4-fenoksyfenol. Blekgult fast stoff. Smp.: 119-123°C.

5 **Eksempel 31:** N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}phénetyl)-  
4-(4-hydroksyphénoksy)benzamidhydroklorid: 31

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra 4-(4-hydroksyfenoksy)benzosyre og 4-nitrofenetylamin. Blekgult fast stoff. Smeltepunkt: 155-157°C.

10 **Eksempel 32:** N-[2-(9H-karbazol-4-yloksy)etyl]-  
2-tiofenekarboksimidamid: 32

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 25,3. Det forventede produkt blir isolert i form av en fri base. Hvitt fast stoff. Smeltepunkt: 180-181°C.

15 **Eksempel 33:** N-[3-(9H-karbazol-4-yloksy)propyl]-  
2-tiofenekarboksimidamid: 33

**33,1) 2-[3-(9H-karbazol-4-yloksy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)dion:**

1 g (5,46 mmol) 4-hydroksykarbazol (*J. Chem. Soc.* (1955), 3475-3477; *J. Med. Chem.* (1964) 7, 158-161) blir satt til en suspensjon, under argon, av 0,23 g (5,73 mmol) NaH  
20 (60%) i 20 ml vannfri DMF. Etter agitering i 30 minutter ved 20°C, blir 1,46 g (5,46 mmol) 3-brompropylphtalimid i løsning i 10 ml vannfri DMF satt dråpevis til reaksjonsblandingen. Det hele blir oppvarmet ved 80°C i 16 timer. Etter at temperaturen returnerer til 20°C, blir 5 ml vann tilsatt og blandingen blir konsentrert under vakuu. Residuet blir tatt opp i 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og den organiske løsningen blir vasket  
25 suksessivt med 50 ml 1M NaOH, 100 ml vann og 100 ml salt vann. Etter tørking over MgSO<sub>4</sub>, filtrering og konsentrasjon under vakuu, blir en oljeaktig residue oppnådd som langsomt krystalliserer. Krystallene blir vasket ved anvendelse av etyleter. Et beige, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 40%. Smeltepunkt: 171-172°C.

**33,2) 3-(9H-karbazol-4-yloksy)propylamin:**

30 En løsning av 0,13 ml (3,24 mmol) hydrazinhydrat i 5 ml etanol blir satt dråpevis til en løsning av 0,8 g (2,16 mmol) mellomprodukt 33,1 i 30 ml etanol, oppvarmet til tilbakeløp. Reaksjonsblandingen blir omrørt og oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer. Etter at temperaturen returnerer til 20°C, blir produktet fordelt mellom 100 ml AcOEt og 50 ml

1M NaOH. Etter dekantering blir den organiske fasen vasket suksessivt med 50 ml vann og 50 ml salt vann. Den organiske løsningen blir tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Et beige pulver blir oppnådd i et utbytte på 41%. Smeltepunkt: 146-147°C.

**33,3) N-[3-(9H-karbazol-4-yloksy)propyl]-2-tiofenekarboksimidamid:**

- 5 Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 33,2. Det forventede produkt blir isolert i form av en fri base. Blek beige fast stoff. Smeltepunkt: 189-190°C.

**Eksempel 34: N-{4-[4-(10H-fenotiazin-2-yloksy)butyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamidhydrojodid: 34**

- 10 Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 15, ved å starte fra 4-(4-nitrofenyl)-1-butanol og 2-hydroksy-10H-fenotiazin (*J. Med. Chem.* (1992) **35**, 716). Forventet sluttprodukt presipiterer direkte fra reaksjonsblandingen, det blir isolert ved filtrering og vasket ved anvendelse av iPrOH. Gult fast stoff. Smp.: 262-270°C.

- 15 **Eksempel 35: 3-[(3-[[amino(2-tienyl)metyliden]amino]-benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamidtrihydroklorid: 35**

**35,1) tert-butyl 3-(4-anilinoanilino)-3-oksopropylkarbammat:**

- Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,1, ved å starte fra Boc-β-alanin og 4-aminodifenylamin. Etter rask filtrering på en silikakolonne (elueringsmiddel : Heptan/AcOEt : 1/1), blir det forventede produkt oppnådd med et kvantitativt utbytte.
- 20

**35,2) 3-amino-N-(4-anilinofenyl)propanamid:**

- 15 g (42,2 mmol) mellomprodukt 35,1 blir oppløst i 300 ml AcOEt og 120 ml av en vandig 6 N HCl løsning blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt kraftig, ved 20°C, i 1 time. Etter dekantering, blir den vandige fasen gjenvunnet og gjort basisk (pH > 11) ved tilsetning av en vandig 2 M NaOH-løsning. Produktet blir deretter ekstrahert ved anvendelse av 2 ganger 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og den organiske fasen blir vasket med 50 ml salt vann. Etter tørking over MgSO<sub>4</sub>, filtrering og konsentrasjon under vakuum, blir residuet rensert på en silikakolonne (elueringsmiddel : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH (20%) : 20/5/0,5). Et fiolett pulver blir oppnådd i et utbytte på 73%. Smeltepunkt : 108-110°C.
- 25

- 30 **35,3) N- (4-anilinofenyl)-3-[(3-nitrobenzyl)amino]propanamid:**

1,40 g (5,5 mmol) mellomprodukt 35,2, 0,92 g (6 mmol) 3-nitrobenzaldehyd og 3 g 4 Å pulverulent molekylsikt som er aktivert på forhånd blir tilsatt suksessivt, under inert

atmosfære, inn i en kolbe inneholdende 100 ml vannfri MeOH. Reaksjonsblandingen blir omrørt kraftig i 15 timer før tilsetningen, porsjonsvis, av 0,24 g (6 mmol) NaBH<sub>4</sub>.

- Agitering blir beholdt for ytterligere 4 timer før tilsetningen av 10 ml vann. Etter 15min blir det siktede filtrert fra og reaksjonsblandingen blir ekstrahert to ganger med 100 ml  
 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske fasen blir vasket suksessivt med 50 ml vann og 50 ml salt vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet blir rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 20/1). En oransje olje blir oppnådd i et utbytte på 94%.

**35,4) 3-[(3-aminobenzyl)amino]-N-(4-anilinoenyl)propanamid:**

- 10 Reduksjon av nitrofunksjonen av mellomprodukt 35,3 blir utført i nærvær av Pd/C i etanol, under betingelsene beskrevet for mellomprodukt 2,2. Etter filtrering av Pd/C og konsentrasjon under vakuum blir produktet direkte anvendt i det følgende trinn.

**35,5) 3-[(3-[[amino(2-tienyl)metyliden]amino]-benzyl)amino]-N-(4-anilinoenyl)propanamidtrihydroklorid:**

- 15 0,50 g (1,40 mmol) mellomprodukt 35,4 og 0,50 g (1,75 mmol) S-metyl-2-tiofen tiokarboksimidhydrojodid oppløses i 15 ml isopropanol og 15 ml DMF i en 50 ml kolbe, i nærvær av 0,11 ml (1,40 mmol) pyridin. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 20 timer ved 23°C. Etter avdampning av løsningsmidlet under vakuum blir residuet tatt opp i 100 ml av en blanding av NaOH 1N og etylacetat (1/1). Etter dekantering blir den organiske fasen  
 20 vasket med 50 ml vann fulgt av 50 ml salt vann. Den organiske løsningen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert, konsentrert under vakuum og residuet blir rensset på en silikagelkolonne (elueringsmiddel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH (20%): 20/5/0,5). De rene fraksjoner blir oppsamlet og konsentrert under vakuum. Forbindelsen blir deretter oppløst i metanol og saltdannet ved tilsetning av en 1N HCl løsning i etyleter (10 ml). Etter agitering i én  
 25 time ved 20°C, blir reaksjonsblandingen konsentrert under vakuum for å produsere et blekgult pulver. Smeltepunkt: 184-186°C.

**Eksempel 36: N'-(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid: 36**

- Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukter  
 30 35,3, 35,4 og 35,5, ved å starte fra 10H-fenotiazin-3-karbaldehyd (*J. Chem. Soc.* (1951), 1834 ; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1969), 1769) og 4-nitrofenetylamin. Beige skum.  
 MS: MH<sup>+</sup>: 457,1.

**Eksempel 37: N-(4-[[amino(2-tienyl)metyliden]amino]fenetyl)-2-metoksy-10H-fenotiazin-1-karboksamidhydroklorid: 37**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 2, ved å starte fra 2-metoksy-10H-fenotiazin-1-karboksylysyre (*J. Med. Chem.* (1992) **35**(4), 716-  
5 724) og 4-nitrofenetylamin. Blekgult fast stoff. Smeltepunkt > 200°C (dekomponering).

**Eksempel 38: N'-[4-(2-[[2-metoksy-10H-fenotiazin-1-yl)metyl]amino]etyl)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid: 38**

**38,1) 2-metoksy-10H-fenotiazin-1-karbaldehyd:**

4,6 g (20 mmol) 2-metoksy-10H-fenotiazin oppløses, under en argonatmosfære, i en  
10 trehalset kolbe, inneholdende 140 ml vannfri etyleter. 20 ml (50 mmol) av en løsning av nBuLi (2,5 M) i heksan blir deretter tilsatt dråpevis, ved 20°C. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 3 timer ved 20°C før dråpevis tilsetning av 6,2 ml (80 mmol) vannfri DMF. Agitering blir holdt i ytterligere 15 timer ved 20°C. Det hele blir deretter hullet i 150 ml is-avkjølt vann og produktet blir ekstrahert to ganger ved anvendelse av 200 ml  
15 etylacetat. Den organiske løsningen blir vasket med 100 ml salt vann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Inndampningsresiduet blir tatt opp i diisopropyleter, filtrert og tørket for å produsere et rødt, fast stoff i et utbytte på 30%. Smeltepunkt: 155-160°C.

**38,2) N'-[4-(2-[[2-metoksy-10H-fenotiazin-1-yl)metyl]amino]etyl)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for Eksempel 36, ved å starte fra mellomprodukt 38,1 og 4-nitrofenetylamin. Grå fast stoff. MS: MH<sup>+</sup>: 487,2.

**Eksempel 39: N'-{4-[(10H-fenotiazin-2-yloksy)metyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid: 39**

**39,1) 2-[(4-nitrobenzyl)oksy]-10H-fenotiazin:**

1,08 g (5 mmol) 2-hydroksey-  
10H-fenotiazin (*J. Med. Chem.* (1992) **35**, 716) blir oppløst, under argonatmosfære, i 20 ml vannfri THF i en kolbe. Løsningen blir deretter avkjølt til 0°C og 0,22 g (5,5 mmol) NaH (60%) blir tilsatt porsjonsvis. Etter agitering i 15 minutter, blir 1,2 g (5,5 mmol) 4-nitrobenzylbromid tilsatt porsjonsvis og reaksjonsblandingen blir omrørt i 15 timer ved  
30 20°C før den blir hullet i 50 ml is-avkjølt vann. Produktet blir ekstrahert to ganger med 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og den organiske løsningen blir vasket suksessivt med 25 ml vann og 25 ml

salt vann. Etter tørking over MgSO<sub>4</sub>, filtrering og konsentrasjon under vakuum, blir inndampningsresiduet rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 99/1 til 98/2). Etter konsentrasjon av reneste fraksjoner blir et rødbrun fast stoff oppnådd, som blir omkrystallisert ved anvendelse av isopropylacetat. Et rødbrunt fast stoff blir tilslutt oppnådd i et utbytte på 37%.

**39,2) 4-[(10H-fenotiazin-2-yloksy)metyl]anilin:**

1,02 g (4,52 mmol) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O og 0,29 g (4,52 mmol) Zn blir tilsatt suksessivt til en løsning av 0,65 g (1,86 mmol) mellomprodukt 39,1 i en blanding av 9,3 ml eddiksyre og 1,2 ml HCl (12 N). Det hele blir omrørt i 18 timer ved 20°C. Reaksjonsblandingen blir deretter gjort basisk ved tilsetning av en 30% vandig NaOH-løsning. Produktet blir deretter ekstrahert to ganger ved anvendelse av 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske løsningen blir vasket med 50 ml salt vann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet blir rensset på en silikakolonne (elueringsmiddel: Heptan/AcOEt: 1/1). Et blekgult, fast stoff blir oppnådd i et utbytte på 20%. Smeltepunkt: > 175°C (dekomponering).

**39,3) N'-[4-[(10H-fenotiazin-2-yloksy)metyl]fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid:**

Den anvendte eksperimentelle protokoll er lik den som er beskrevet for mellomprodukt 2,3, ved å starte fra mellomprodukt 39,2. Lakse-rosa fast stoff. Smeltepunkt: 105-116°C.

**Farmakologisk studie av produktene ifølge foreliggende oppfinnelse**

**Undersøkelse av effektene på neuronal konstitutiv NO syntase av en rat's cerebellum**

Den hemmende aktiviteten av produktene ifølge foreliggende oppfinnelse blir bestemt ved å måle deres effekter på omdannelsen av NO syntase av [<sup>3</sup>H]L-arginin inn i [<sup>3</sup>H]L-citrullin i henhold til modifisert metode av Bredt og Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990) **87**: 682-685). Cerebellummet av Sprague-Dawley rotter (300 g - Charles River) blir raskt fjernet, dissekert ved 4°C og homogenisert i et volum på ekstraksjonsbuffer (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatin A 10 mg/ml, leupeptin 10 mg/ml). Homogenater blir deretter sentrifugert ved 21000 g i 15 min ved 4°C. Doseringen blir utført i glass test rør hvor 100 µl av inkuberingsbuffer inneholdende 100 mM av HEPES (pH 7,4), 2 mM av EDTA, 2,5 mM av CaCl<sub>2</sub>, 2 mM av ditiotreitoll, 2 mM av redusert NADPH og 10 µg/ml calmodulin er fordelt. 25 µl av en løsning inneholdende 100 nM av [<sup>3</sup>H]L-arginin (Spesifikk aktivitet: 56,4 Ci/mmol, Amersham) og 40 µM av ikke-radioaktiv L-arginin blir tilsatt. Reaksjonen blir initiert ved tilsetning av 50 µl av homogenat, idet det endelige volum er 200 µl ( manglende 25 µl er enten vann eller testet produkt). Etter 15 min blir reaksjonen stanset med 2 ml stoppbuffer (20 mM av HEPES, pH 5,5, 2 mM av EDTA). Etter føring av prøvene gjennom en 1 ml kolonne av DOWEX harpiks blir radioaktiviteten

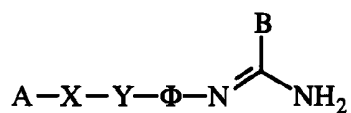
kvantifisert av et væske scintillasjonsspektrometer. Forbindelsene fra eksemplene 3 til 5, 7, 9 til 12, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 26, 27, 30, 31 og 35 til 37 beskrevet ovenfor viser en IC<sub>50</sub> lavere enn 3,5 µM.

Undersøkelse av effektene på lipidisk peroksydasjon av cerebral cortex til en rotte

- 5 Den hemmende aktiviteten til produktene ifølge foreliggende oppfinnelse blir bestemt ved å måle deres effekter på graden av lipidisk peroksydasjon, bestemt ved konsentrasjonen av malondialdehyd (MDA). MDA produsert av peroksydasjon av umettede fettsyrer er en god indikasjon på lipidisk peroksydasjon (H Esterbauer og KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) **186**: 407-421). Sprague dawley hannrotter som veier 200 til 250 g
- 10 (Charles River) ble avlivet ved halshugging. Cerebral cortex blir fjernet, deretter homogenisert ved anvendelse av en Thomas potter i en 20 mM Tris-HCl buffer, pH = 7,4. Homogenatet ble sentrifugert to ganger ved 50000 g i 10 minutter ved 4°C. Pelleten blir lagret ved -80°C. På forsøksdagen blir pelleten erstattet i suspensjon i en konsentrasjon på 1 g/ 15 ml og sentrifugert ved 515 g i 10 minutter ved 4°C. Supernatanten blir anvendt
- 15 umiddelbart for å bestemme lipidisk peroksydasjon. Homogenatet av rottens cerebral cortex (500 µl) blir inkubert ved 37°C i 15 minutter i nærvær av forbindelsene som skal testes eller av løsningsmiddel (10 µl). Lipidisk peroksydasjonsreaksjon blir initiert ved tilsetning av 50 µl av FeCl<sub>2</sub> ved 1 mM, EDTA ved 1 mM og askorbinsyre ved 4 mM. Etter inkubering i 30 minutter ved 37°C, blir reaksjonen stanset ved tilsetning av 50 µl av
- 20 en løsning av hydroksylert ditertiobutyltoluen (BHT, 0,2 %). MDA blir kvantifisert ved anvendelse av en kolorimetrisk test, ved omsetning av et kromogent reagens (R), N-metyl-2-fenylindol (650 µl) med 200 µl av homogenatet i 1 time ved 45°C. Kondenseringen av en MDA molekyl med to molekyler av reagens R produsere en stabil kromofor maksimal absorbense bølgelengde som er lik 586 nm. (Caldwell et al. *Europeisk J. Farmakol.* (1995) **285**, 203-206). Forbindelsene fra Eksemplene 1 til 9, 12 til 19, 21 til 23, 30 og 35
- 25 til 37 beskrevet ovenfor viser en IC<sub>50</sub> lavere enn 30 µM.

## Patentkrav

1. Produkt, karakterisert ved at det har den generelle formel (I)

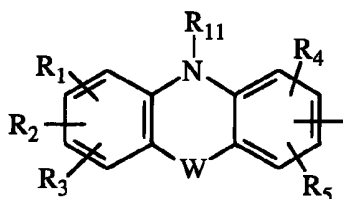


(I)

hvor:

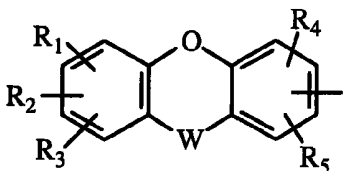
$\Phi$  representerer en binding eller en fenylene rest;

5 A representerer en



rest hvor  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe, en lineær eller forgrenet alkyl eller alkoksyrest som har 1 til 6 karbonatomer,  $R_{11}$  representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet alkyl som har 1 til 6 karbonatomer,

10 eller en



rest hvor  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe, B representerer heterocyklisk aryl med 5 eller 6 medlemmer inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra O, S, N og spesielt tiofen;

W eksisterer ikke eller representerer en binding eller S;

15 X representerer en binding eller -O-, -S-, -CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-, -CO-NR<sub>16</sub>-, -O-CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-O-, -NR<sub>16</sub>-CO-NR<sub>17</sub>- rest,

Y representerer en binding eller en rest valgt fra  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{18}\text{-}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{18}\text{-CO-}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-Q-}(\text{CH}_2)_n-$  rester,

Q representerer piperazin,

5 m og n er hele tall fra 0 til 6;

R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> og R<sub>18</sub> representerer et hydrogenatom;

eller et salt av nevnte produkt.

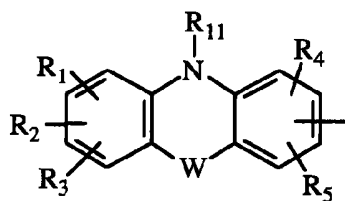
2. Produkt ifølge krav 1, karakterisert ved at

10 R<sub>11</sub> representerer et hydrogenatom eller en metylrest,

B representerer tiofen.

3. Produkt ifølge ett av kravene 1 eller 2, karakterisert ved at

A representerer en



15 rest hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> representerer uavhengig et hydrogenatom eller en metylrest.

4. Produkt ifølge krav 1, karakterisert ved at det er én av de følgende forbindelser:

- N-[4-(fenylamino)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;

20 - 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenacetamid;

- {4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]fenoksy}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-acetamid;

- 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;

- 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;

- 4-[[2-tienyl(imino)metyl]amino]-N-[4-(4-metoksyfenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;

- 2-{4-{{2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl}-etyl [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat;
- N-{2-{4-{{2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl}etyl)-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-urinstoff;
- 4-{4-{{2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid;
- 5 - 1-{{(4-fenylamino)fenylamino]karbonyl}-4-{4-{{2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl}-piperazin;
- 4-{{2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamin;
- 3-{{2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamid;
- 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-
- 10 N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- 4-anilino fenyl-4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}-fenyl)butanoat;
- 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-
- N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- N'-{4-[4-(3-anilino fenoksy)butyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- 15 - N'-(9H-karbazol-3-yl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamid;
- N'-[4-(10H-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- N'-{4-[4-(10-metyl-10H-fenotiazin-2-yl)oksy]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-
- 20 N-(10H-fenotiazin-3-yl)butanamid;
- N'-(4-{4-[2-(10H-fenotiazin-2-yloksy)etyl]-1-piperazinyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- 25 - 3-anilino fenyl 4-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}-fenyl)butanoat;
- 2-(4-{{amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-[2-(9H-karbazol-4-yloksy)etyl]acetamid;

- N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl})-2-anilinobenzamid;
- N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl})-2-(2,3-dimetylanilino)benzamid;
- N'-{4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-piperazinyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- 5 - N'-(4-{4-[2-(2,3-dimetylanilino)benzoyl]-1-piperazinyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl})-N-(4-fenoksyfenyl)butanamid;
- N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl})-4-(4-hydroksyfenoksy)benzamid;
- 10 - N-[2-(9*H*-karbazol-4-yloksy)etyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- N-[3-(9*H*-karbazol-4-yloksy)propyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- N-{4-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)butyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;
- 3-[(3-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;
- 15 - N'-(4-{2-[(10*H*-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- N-(4-{{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl})-2-metoksy-10*H*-fenotiazin-1-karboksamid;
- N'-[4-(2-{{(2-metoksy-10*H*-fenotiazin-1-yl)metyl}amino}etyl)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- 20 - N'-{4-[(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)metyl]fenyl}-2-tiofenekarboksimidamid;

eller én av deres salter.

**5. Produkt ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t a t det er én av de følgende forbindelser:**

- 25 - {4-{{[2-tienyl(imino)metyl]amino}fenoksy}}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-acetamid;
- 4-{{[2-tienyl(imino)metyl]amino}}-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 4-{{[2-tienyl(imino)metyl]amino}}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;

- 2-{4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl}-etyl [4-(fenylamino)fenyl]-karbamat ;
- 4-{4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid;
- 3-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenpropanamid;
- 5 - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;
- N'-(4-[4-(3-anilinofenoksy)butyl]fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid ;
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(9*H*-karbazol-3-yl)butanamid;
- N'-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;
- 10 - 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-  
N-(10*H*-fenotiazin-3-yl)butanamid;
- N'-(4-{4-[2-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)etyl]-1-piperazinyl}fenyl)-2-tiofenekarboksimidamid;
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoksyfenyl)butanamid;
- 15 - 3-[(3-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-benzyl)amino]-  
N-(4-anilinofenyl)propanamid;
- N'-(4-{2-[(10*H*-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-  
2-tiofenekarboksimidamid;
- N-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}fenetyl)-2-metoksy-10*H*-fenotiazin-1-
- 20 karboksamid;

eller én av deres salter.

**6.** Produkt ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det er én av de følgende forbindelser:

- 4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- 25 - 4-{[2-tienyl(imino)metyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamid;
- N'-[4-(10*H*-fenotiazin-2-yloksy)fenyl]-2-tiofenekarboksimidamid;

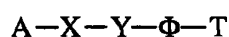
- 4-(4-{[amino(2-tienyl)metyliden]  
amino}fenyl)-N-(10H-fenotiazin-3-yl)butanamid;

- 3-[(3-{[amino(2-tienyl)metyliden]amino}-benzyl)amino]-  
N-(4-anilino)fenyl)propanamid;

- 5 - N'-(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ylmetyl)amino]etyl}fenyl)-  
2-tiofenekarboksimidamid;

eller én av deres salter.

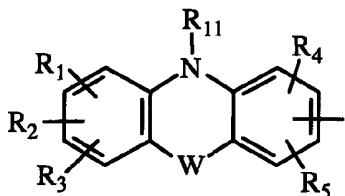
7. Nye industrielle produkter, karakterisert ved at de er forbindelsene med den generelle formel (IS)



(IS)

- 10 hvor

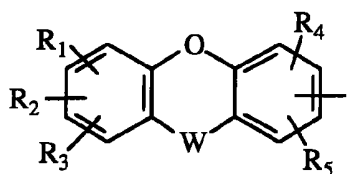
A representerer en



rest hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom, en OH gruppe, en lineær eller forgrenet alkyl eller alkoksyrest som har 1 til 6 karbonatomer,

- 15  $R_{11}$  representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet alkylrest som har 1 til 6 karbonatomer,

eller en



rest hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe,

W eksisterer ikke eller representerer en binding eller S;

X representerer en binding eller en -O-, -CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-,  
-CO-NR<sub>16</sub>-, -O-CO-, -NR<sub>16</sub>-CO-O- eller -NR<sub>16</sub>-CO-NR<sub>17</sub>- rest;

Y representerer en binding eller en rest valgt fra -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- og -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- rester,

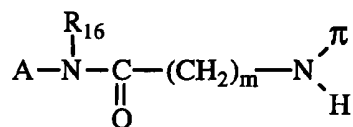
5 Q representerer piperazin,  
m og n er hele tall fra 0 til 6;

Φ representerer en fenylene-rest;

T representerer NO<sub>2</sub> eller NH<sub>2</sub>;

R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> og R<sub>18</sub> representerer et hydrogenatom.

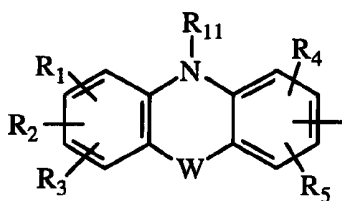
10 8. Nye industriell produkter, karakterisert ved at de er forbindelsene med den generelle formel (IS')



(IS')

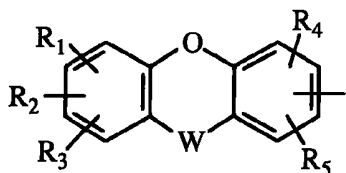
hvor

A representerer en



15 rest hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe,  
en lineær eller forgrenet alkyl eller alkosyrest som har 1 til 6 karbonatomer,  
R<sub>11</sub> representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet alkyl som har 1 til 6  
karbonatomer,

eller en



rest hvor  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  representerer uavhengig et hydrogenatom, en OH gruppe,

W eksisterer ikke eller representerer en binding eller S;

$\pi$  representerer et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe av karbamattypen;

$R_{16}, R_{17}$  og  $R_{18}$  representerer et hydrogenatom;

5 og m representerer et helt tall fra 0 til 6.

**9. Medikament, karakterisert ved at det omfatter et produkt med den generelle formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte produkt.**

10 **10. Farmasøytiske preparat, karakterisert ved at det inneholder som aktiv bestanddel minst et produkt ifølge ett av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte produkt.**

15 **11. Anvendelse av et produkt med den generelle formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av nevnte produkt, for fremstilling av et medikament for behandling av proliferative og inflammatoriske sykdommer, sykdommer som påvirker lungesystemet og luftveiene, kardio-vaskulære og cerebro-vaskulære forstyrrelser, forstyrrelser i sentrale og perifere nervesystem, forstyrrelser i skjelettmuskel og neuromuskulære ledd, samt kutane sykdommer, katarakter, organtransplantater, auto-immune og virale sykdommer, cancer, neurologiske sykdommer**  
20 **assosiert med intoksikasjoner, assosiert med behandlinger eller forstyrrelser av genetisk opprinnelse.**