



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165191

(51) Int. Cl.³ C 07 C 323/62, 317/44

(21) Patentsøknad nr. 870384
(22) Inngivelsesdag 30.01.87
(24) Løpedag 30.01.87
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver G.D. SEARLE & CO.,
P.O. Box 1045,
Skokie, IL 60076,
US.

(83)

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 03.08.87
(44) Utlegningsdag 01.10.90

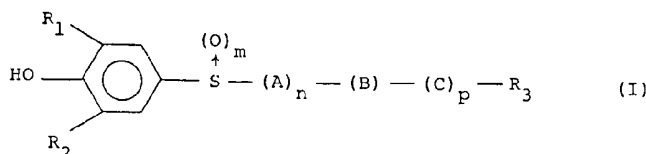
(72) Oppfinner RICHARD AUGUST MUELLER, Glencoe, IL,
RICHARD ALLEN PARTIS, Evanston, IL,
JAMES RONALD DEASON, Wilmette, IL,
US.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 31.01.86, US, nr. 824984,
15.01.87, US, nr. 001259.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV NYE FENOLISKE
TIOETERE SOM INHIBITORER FOR 5-LIPOKSYGENASE.

(57) Sammendrag Substituerte fenoliske tioeterer representert ved
formelen:



hvor R_1 og R_2 er like eller forskjellige og uavhengige av hverandre står for tert-alkyl eller fenyl; A står for metylen eller metylen substituert med alkyl, dialkyl eller hydroksey, forutsatt at når A innbefatter hydroksymetylen er hydroksymetylengruppen ikke nabo-stående til et heteroatom; B står for svovel, sulfoksyd, sulfon, oksygen, -NH- eller nitrogen substituert med alkyl, fenyl, benzyl, substituert fenyl eller substituert benzyl; C står for metylen eller metylen substituert med alkyl; R_3 står for CO_2H , CO_2 -alkyl eller en tetrasolgruppe; m er 0 eller 1, n er 2, 3 eller 4 og p er 1, 2 eller 3; og farmasøytisk akseptable salter derav. Disse forbindelsene er spesifikke inhibitorer for 5-lipoksygenase.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av terapeutisk aktive, substituerte fenoliske tioetere, og nærmere bestemt de nye forbindelsene av formel I som er spesifikke 5-lipoksygenaseinhibitorer og er nyttige, f.eks., som anti-inflammasjons- og anti-allergimidler.

Det er velkjent at arachidonsyre, en essensiell umettet fettsyre, oksygeneres enzymatisk til forskjellige produkter, innbefattende prostaglandiner, tromboksaner, 5-, 11-, 12- og 15-hydroksyeikosantetraensyrer (HETE'er, DIHETE'er) og hydroperoksyekosantetraensyrer (HPETE'er) og leukotriener, som alle har potente fysiologiske virkninger. Leukotrienene, som produseres via 5-lipoksygenaseveien, er hovedbidragsyttere ved opptreden av astmasymptomer, og formidlere for øyeblikkelige hypersensitivitetsreaksjoner, inflammasjon og andre allergiske responser.

Leukotrienene finnes i inflammasjonseksudater og er innbefattet i prosessen med cellulærangrep under inflammasjon. Betegnelsen "leukotriener" benyttes som en generisk betegnelse for å beskrive en klasse av stoffer, så som langsomt-reagerende stoff (SRS) som er en viktig formidler i astma og andre overfølsomhetsreaksjoner. Immunologisk generert SRS betegnes vanligvis som langsomt-reagerende stoff for anafylakse (SRS-A). SRS-A består av leukotriener (LT) kjent som A₄, B₄, C₄, D₄ og E₄. LTC₄ er minst 100 ganger mer potent enn histamin ved forårsakelse av langvarige bronkokonstriksjonseffekter. Leukotrienene øker også vaskulær permeabilitet og forårsaker redusert hjerte-output og hemmet ventrikulærkontraksjon. LTB₄ kan være en viktig formidler av inflammasjon, ved f.eks. inflammasjonssykdom i tarmen.

Kjemotakse er en reaksjon hvorved migreringsretningen for celler bestemmes av stoffer i deres omgivelser. Det er en av hovedprosessene som bringer leukocytter fra blodet til et inflammasjonssete, enten inflammasjonen er forårsaket av et infeksiosøst middel, en allergifremkaller eller et annet pro-

165191

2

inflammatorisk stimuli. LTB₄ er ikke bare kjemotaktisk for neutrofiler og monocytter, men er også meget aktivt ved stimulering av eosynofilbevegelse. LTB₄ stimulerer også kalsium-innstrømning og aggregering av polymorfonukleære leukocytter og LTB₄ kan følgelig spille en viktig rolle ved formidling av både akutt og kronisk inflammasjon.

Reumatoid spondylitt er kjennetegnet ved en akutt neutrofil oppflamming i leddet som er forbundet med forhøyede nivåer av LTB₄. LTB₄ er også tilstede i giktutspredninger; og eksponering mot uratkrystaller er kjent for å stimulere LTB₄ produksjon forårsaket av neutrofiler. Følgelig skulle 5-lipoksygenaseinhibitorene ifølge foreliggende oppfinnelse redusere proteasen og den oksydative belastningen som antas å være ansvarlig for leddødeleggelsen ved artrittisk sykdom ved inhibering av neutrofil tiltrekning og aktivering i artrittiske ledd.

Aspirin og de andre ikke-steroidale anti-inflammasjonsmidlene (NSAID'er) så som indometasin, ibuprofen, fenoprofen, o.l., inhiberer syntesen av prostaglandiner via cyklooksygenaseveien for arachidonsyremetabolisme. Disse prostaglandin-syntetaseinhibitorene viser generelt anti-inflammasjons-, anti-pyretisk og analgetisk aktivitet, og benyttes i stor grad ved behandlingen av artritt. De ikke-steroidale anti-inflammasjonsmidlene kan føre til dannelsen av ytterlige proinflammatoriske derivater av arachidonsyre dannet ved 5-lipoksygenaseveien som spiller en rolle ved øyeblikkelige overfølsomhetsreaksjoner og som også kan ha uttalte inflammasjonseffekter. Administrering av NSAID'ene alene kan fremkalle allergiske reaksjoner innbefattende bronkospasmisk reaktivitet; hudutslett; syndrom med buksmerte, feber, frysninger, kvalme og oppkast; og anafylakse. Av denne grunnen er aspirin og de andre anti-steroidale anti-inflammatoriske midlene (NSAID'er) generelt kontraindikert for pasienter som lider av astma eller som tidligere har vist allergisk følsomhet overfor aspirin eller andre NSAID'er. Co-

administrering av 5-lipoksygenaseinhibitorene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse ved cyklooksygenaseinhibitorer kan mildne de uønskede bivirkningene av sistnevnte og tillate en forøket fordelaktig anvendelse av slike cyklooksygenaseinhibitorer.

Før erkjennelsen av betydningen av 5-lipoksygenaseveien for arachidonsyre- metabolisme ved allergiske reaksjoner og inflammasjon var letingen etter effektive terapeutiske midler hovedsakelig basert på de midlene som behandlet symptomene ved allergi og inflammasjon. Det har siden vært lagt vekt på å utvikle nye legemidler som selektivt blokkerer dannelsen av formidlerne for disse tilstandene, og foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye kjemiske enheter som er inhibitorer for 5-lipoksygenaseveien og som er nyttig ved behandling av astma, reumatoid artritt, psoriasis og andre allergiske tilstander, overfølsomhetstilstander og betennelsestilstander.

Se Bengt Samuesson, "Leukotrienes: Mediators of Immediate Hypersensitivity Reactions and Inflammation", Science, bind 220, s. 568-575 (Mai 1983); Michael K. Bach, "Inhibitors of Leukotriene Synthesis and Action", The Leukotrienes, Chemistry and Biology, s. 163-194 (Academic Press, Inc., 1984); C. W. Lee et al., "Human Biology and Immunoreactivity of Leukotrienes", Advances in Inflammation Research, bind 6, s. 219-225 (Raven Press, New York 1984); lederartikkel, "Leukotrienes and other Lipoxygenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Dermatoses", Arch. Dermatol., bind 119, s. 541-547 (Juli, 1983); Robert A. Lewis et al., "A Review of Recent Contributions on Biologically active Products of Arachidonate Conversion", Int. J. Immunopharmac., bind 4, Nr. 2, s. 85-90 (1982); Michael K. Bach, Biochemical Pharmacology, bind 23, Nr. 4, s. 515-521 (1984); og E. L. Becker, Chemotactic Factors of Inflammation, s. 223-225 (Elsevier Science Publishers V.B., Amsterdam, 1983); P. Sharon, og W. F. Stenson, Gastroenterology, bind 84, 454

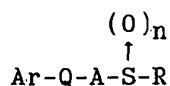
165191

4

(1984); og Musch, M. W. et al., Science, bind 217, 1255 (1982).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som blokkerer 5-lipoksygenasemetabolismeveien og som derfor blokkerer dannelsen av leukotrienene som er ansvarlige for allergi og inflammasjon, og representerer terapeutiske midler som er nyttige ved behandling av allergiske reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner og inflammasjon, alene, eller de kan også benyttes i kombinasjon med andre lipoksygenaseinhibitorer eller med cyklooksygenaseinhibitorer så som de ikke-steroidale anti-inflammasjonsmidlene.

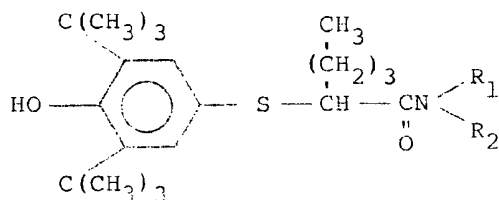
Forskjellige tioeterforbindelser har vært beskrevet tidligere. F.eks. beskriver europeisk patentpublikasjon 0131221 forbindelser av formelen



hvor Ar er fenyl eller fenyl substituert med en til tre forskjellige substituenten, f.eks. alkyl, alkoksy, hydrokso, osv.; Q er oksygen, svovel eller en NH gruppe; A er rettkjedet eller forgrenet, eventuelt substituert, alkylen og R er hydrogen eller rettkjedet eller forgrenet alkyl, eventuelt substituert med alkoksy, hydroksyl, karboksyl, alkoksykarbonyl, osv.; og n er 0,1 eller 2. De beskrevde forbindelsene er angitt å ha anti-inflammatoriske og anti-allergiske egenskaper ved inhibering av ikke-definerte anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner, selv om ingen forsøksresultater er tilveiebrakt. De foretrukne forbindelsene er angitt å være de hvori Q står for oksygen og n er 0, uten at det nevnes noen preferanse blant de tallrike mulige substituentene for R eller substituert fenyl som Ar. I motsetning til oppfinnelsen beskrevet i den foregående publikasjonen har forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse alle et svovelatom ved posisjonen svarende til Q, såvel som di-(tertiære)-alkyl

eller difenylgrupper som substituenten på fenolenheten svarende til den substituerte Ar-gruppen i den ovenfornevnte publikasjonen som, som beskrevet deri, kan inneholde en fenol eller ikke. Videre skal det bemerkes at forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er funnet å ha spesifisitet for inhiberingen av 5-lipoksygenase som er en viktig distinktiv egenskap som ikke tilskrives til forbindelsene i den foregående publikasjonen. En fagmann av gjennomsnittlige kunnskaper vil innse at forbindelsene av formel I, innbefattende deres overraskende spesifikke 5-lipoksygenaseinhiberingsegenskaper, derfor ikke er spesifikt beskrevet i den tidligere nevnte EPA publikasjonnr. 0131221.

U.S. patent nr. 4029812, 4076841 og 4078084 beskriver forbindelser av formelen



innbefattende 2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksy-fenyl)tio-karboksamider. Forbindelsene er angitt å være nyttige for nedsetning av serumkolesterol- og triglyseridnivåer.

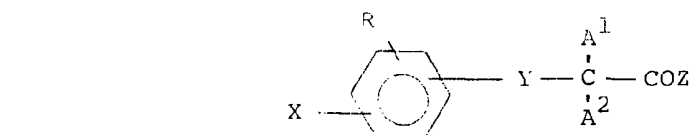
En serie tioetere, nyttige som f.eks. polyfunksjonelle antioksydanter for polymerer, og biologisk aktive stoffer, oppnådd ved den nukelofile addisjonen av tioler, innbefattende 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksy-tiofenol, og hydrogensulfid til akrylatderivater er beskrevet. Se Medvedev et al., Khimiya; Khimicheskaya Tekhnologiya, bind 20, (1977), s. 568-574. Forbindelsene som oppstår ved den foregående prosessen har de generelle formlene RS(CH₂)_nX og S(CH₂CH₂X)₂ hvori R er 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksyfenyl og X står f.eks. for -C≡N, NH₂, CH(OH)CH₂Cl, OH, COCl og forskjellige karboksy-, karboksylat- og amidfunksjoner. Forbindelser av formel I

165191

6

fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, eller 5-lipoksygenaseaktivitet for strukturelt beslektede forbindelser, er ikke beskrevet.

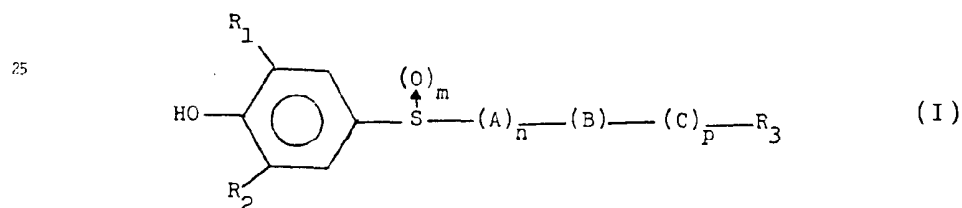
5 U.S. patent nr. 4153803 beskriver kolesterol-nedsettende fenoksyalkansyreestere av formelen



15 hvori, når Y er svovel, X er hydrogen, benzyl, benzyloksy eller benzyltio eller substituerte derivater derav; R er hydrogen, halogen, hydroksy, alkyl eller alkoksy, A¹ og A² er hydrogen eller alkyl og Z er amin eller azacyklohydrokarbonyloksy.

Det er derfor et hovedformål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye substituerte fenoliske tioetere.

20 Ved foreliggende oppfinnelse fremstilles en 5-lipoksygenase-inhiberende forbindelse med formelen



30 og de farmasøytisk akseptable salter derav, hvor R¹ og R₂ er like eller forskjellige og uavhengig av hverandre står for tert-lavere alkyl eller fenyl; A står for metylen eller metylen substituert med lavere alkyl, di-lavere alkyl eller hydroksy, forutsatt at når A innbefatter hydroksymetylen er hydroksymetylen gruppen ikke nabostående til heteroatom;

B står for svovel, sulfoksyd, sulfon, oksygen, -NH- eller nitrogen substituert med lavere alkyl, fenyl eller benzyl;

C står for metylen eller metylen substituert med lavere alkyl; R_3 står for CO_2H eller CO_2 -lavere alkyl; m er 0 eller 1, n er 2, 3 eller 4 og p er 1, 2 eller 3.

Betegnelsen "tert-laverealkyl" slik den her benyttes under henvisning til R_1 og R_2 refererer til forgrenede alkylenheter på fra 4 til 10 karbonatomer som inneholder et tertiært karbonatom knyttet til fenylingen substituert ved R_1 og R_2 . Eksempler på slike grupper er tert-butyl, dvs. 1,1-dimetyletyl, 1,1-dimetylpropyl, 1-metyl-1-(etyl)pentyl, 1,1-dietylpropyl, 1-etyl-1-(propyl)butyl o.l.

Betegnelsen "lavere alkyl" betegner rettkjedede eller forgrenede enverdige hydrokarbonrester inneholdende mellom 1 og 6 karbonatomer innbefattende, f.eks., metyl, etyl, propyl, pentyl, 1-metylbutyl, isopentyl, neopentyl, osv.

Som fagmannen vil erkjenne vil det, når A eller C i formel I står for substituert metylen, finnes et asymmetrisk senter og følgelig oppnås d eller l enantiomerer eller diasteromerer og blandinger av disse. Foreliggende oppfinnelse innbefatter fremstilling av slike blandinger, så vel som de separate isomerene.

Representative for foretrukne forbindelser av formel I er de hvori R_1 og R_2 begge er tert-alkyl eller fenyl;

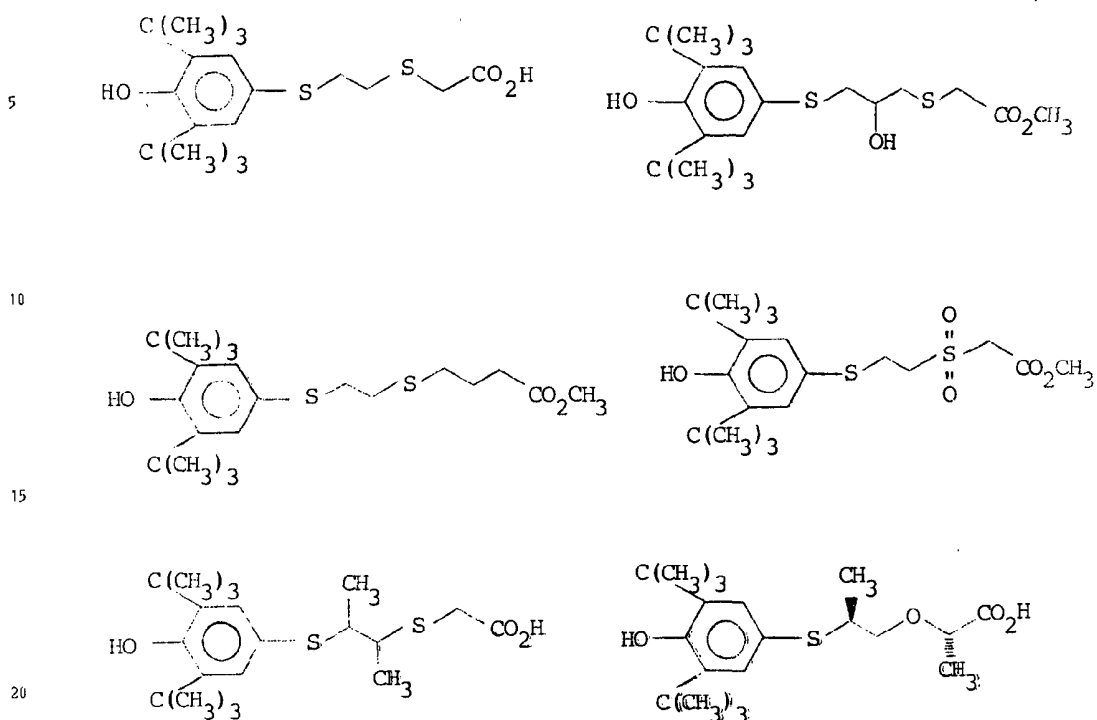
A er $-CH_2-CH_2-$ eller $-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-$; B er svovel; C er $-CH_2-$

eller $-CH_2-CH_2-$; R_3 er CO_2H (eller CO_2^{-+} kationer) og m er 0.

Spesielt foretrukket for anvendelsen i terapeutiske fremgangsmåter er forbindelser av formlene:

165191

8



Uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" skal innbefatte de saltene som er istand til å dannes med forbindelsene med formel I, f.eks. når R₃ står for karboksyl eller tetrazol, uten materielt å endre den kjemiske strukturen eller de farmakologiske egenskapene derav. Slike salter innbefatter uorganiske og organiske kationer eller syreaddisjonsalter, så som natrium, kalium, kalsium, ammonium, alkylammonium, trietanolamin, lysin, hydroklorid, hydrobromid, osv. som er velkjente for fagmannen. De foregående saltene fremstilles på konvensjonell måte ved nøytralisering av forbindelsene av formel I med den ønskede syren eller basen.

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i slike orale doseringsformer som tabletter, kapsler, piller, pulvere, korn, eleksirer eller siruper så

vel som aerosoler for inhalering. Likeledes kan administreringen bevirkes intravaskulært, subkutant, eller intramuskulært ved å anvende doseringsformer som er kjente innen den farmasøytiske teknikken. Generelt er den foretrukne administreringsformen oral. En effektiv, men ikke-toksisk mengde av forbindelsen anvendes i behandlingen. Doseringsområdet velges i overenstemmelse med en rekke faktorer innbefattende type, alder, vekt, kjønn og medisinsk tilstand for pasienten; graden av sykdom som skal lettes; og administreringsmåten. En lege med gjennomsnittlige kunnskaper vil lett kunne bestemme, og foreskrive den effektive mengden av legemiddelet som er påkrevet for å forhindre, behandle eller stoppe utviklingen av tilstanden. Doser av forbindelsen med formel I vil generelt variere mellom 0,1 mg/kg/dag og 100 mg/kg/dag, og fortrinnsvis mellom 0,5 mg/kg/dag og 50 mg/kg/dag ved administrering til pasienter som lider av allergiske reaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner eller inflammasjon. Forbindelsene kan også administreres transdermalt eller topisk for å behandle raskt utbredende hudsykdommer så som psoriasis. Den daglige dosen kan administreres i en enkeltdose eller i like oppdelte doser, 3 eller 4 ganger daglig.

I de farmasøytiske preparatene administreres typisk minst en av de aktive forbindelsene med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i blanding med egnede farmasøytiske fortynningsmidler, eksipienser, eller bærere (her kollektivt betegnet som "bærer"- materialer) egnet valgt med hensyn på den planlagte administreringsformen, dvs. orale tabletter, kapsler, eleksirer, siruper o.l., og i samsvar med konvensjonell farmasøytisk praksis. F.eks. for oral administrering i form av tabletter eller kapsler kan den aktive legemiddelkomponenten være blandet med en hvilken som helst oral ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel inert bærer så som laktose, stivelse, sukrose, cellulose, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol o.l.; for oral administrering i flytende form kan den aktive legemiddel-

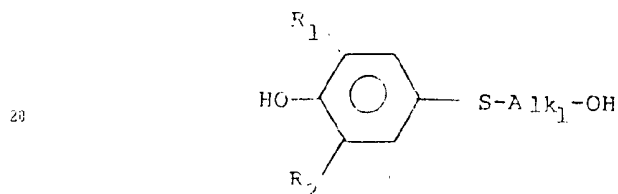
165191

10¹

komponenten være blandet med en hvilken som helst oral ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel inert bærer så som etanol o.l. Videre kan, når det er ønsket eller påkrevet, egnede bindemidler, smøremidler, sprengmidler og fargemidler også være innbefattet i blandingen. Egnede bindemidler innbefatter stivelse, gelatin, naturlige sukkertyper, maissøtningsstoffer, naturlige og syntetiske gummityper så som akasia, natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylenglykol og vokser. Smøremiddelet for anvendelse i disse doseringsformene innbefatter borsyre, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid o.l. Sprengmidler innbefatter, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, guargummi o.l.

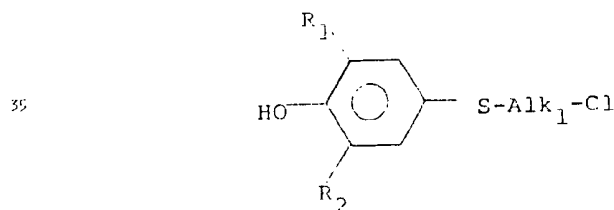
Fremstillingen av forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at den innbefatter

a) omsetning av en forbindelse av formelen



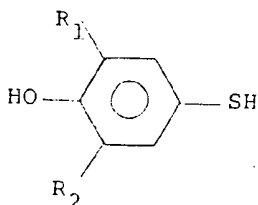
hvor R₁ og R₂ er som definert ovenfor og alk₁ står for (A)_n som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen HX-Alk₂-R₃, hvori X står for B som definert ovenfor, under den forutsetningen at når B i formel I er oksygen betyr HX halogen, Alk₂ står for (C)_p som definert ovenfor, og R₃ er CO₂H eller CO₂-lavere alkyl, eventuelt etterfulgt av omsetning med en base for å gi saltet, eller

b) omsetning av en forbindelse av formelen



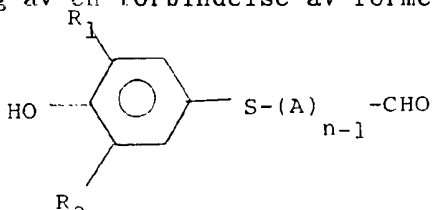
hvor R_1 og R_2 er som definert ovenfor og alk_1 står for $(A)_n$,
 som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen
 $HX-Alk_2-R_3$, hvor X står for (B) som definert ovenfor,
 Alk_2 står for $(C)_p$ som definert ovenfor og R_3 er CO_2H eller
 CO_2 -lavere alkyl, eller

c) omsetning av en forbindelse av formelen



hvor R_1 og R_2 er som definert ovenfor, med en forbindelse av
 formelen $Cl-Alk_1-X-Alk_2-R_3$, hvor alk_1 står for $(A)_n$ som
 definert ovenfor, X står for (B) som definert ovenfor,
 Alk_2 står for $(C)_p$ som definert ovenfor og R_3 er CO_2H eller
 CO_2 -lavere alkyl, eller

d) omsetning av en forbindelse av formelen



hvor R_1 , R_2 og $(A)_n$ er som definert ovenfor, med en for-

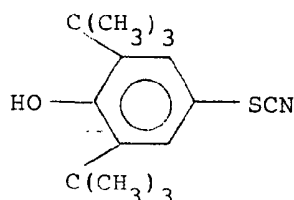
bindelse av formelen $HN-Alk_2-R_3$, hvor Y står for hydrogen,
 lavere alkyl, fenyl, benzyl, substituert fenyl eller
 substituert benzyl, Alk_2 står for $(C)_p$ som definert ovenfor
 og R_3 står for CO_2H eller CO_2 -lavere alkyl, under den
 forutsetningen at når R_3 er CO_2 -alkyl kan produktet eventuelt
 hydrolyseres med syre for å gi forbindelser hvor R_3 er CO_2H ,
 og når R_3 er CO_2H kan produktet eventuelt omsettes med en
 base for å gi saltet.

165191

12

De følgende eksemplene illustrerer ytterligere detaljer vedrørende fremstillingen av forbindelsene med formel I. Fagmannen vil lett innse at kjente variasjoner av betingelsene og fremgangsmåtene i de følgende fremgangsmåtene for fremstilling kan anvendes. Smeltepunkter ble bestemt på en Thomas-Hoover smeltepunktapparat og er ukorrigerede.

Eksempel 1 - 3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl-tiocyanat

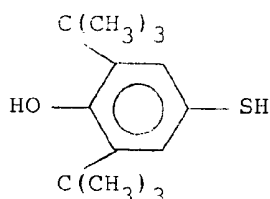


Til en trehalset, rundbunnet 5 liters kolbe, utstyrt med en mekanisk rører, gassinntak, termometer og gassutløp, ble det tilsatt 2,6-di-tert-butylfenol (474 g, 2,30 mol), ammonium-tiocyanat (76,12 g, 4,83 mol) og metanol (1200ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt og avkjølt til 0° C i et is/saltdbad. Mens temperaturen ble holdt ved 0 til 10° C ble klorgass langsomt boblet gjennom blandingen i ca. 1 time, hvoretter reaksjonsblandingen hadde en heterogen gulfarge. Amoniakk ble deretter boblet gjennom reaksjonsblandingen i ca. en og en halv time, reaksjonsblandingen ble holdt ved en temperatur på mellom 0 og 10° C. Blandingen ble omrørt i ytterligere en time ved 0° C, hellt i 2 l kaldt destillert vann og nedkjølt over natten. Den vandige fasen ble dekantert og den faste fasen ble opptatt i metanol, utfelt ved tilsats av vann, filtrert og tørket i 2 dager over fosforpentoksyd. Det resulterende gummiaktige gule faste stoffet ble rekrystallisert fra pentan og tørket i vakuum slik at produktet oppsto som et hvitt pulver, smeltepunkt 61,5-63° C.

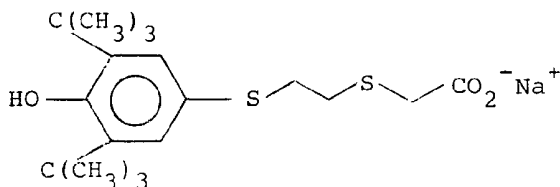
Analyse beregnet for C₁₅H₂₁NSO:

Teori: C, 68.40; H, 8.03; N, 5.32; S, 12.17.

Funnet: C, 68.85; H, 8.05; N, 5.29; S, 12.12.

Eksempel 2 - 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol

3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyltiocyanat (55 g, 0,209 mol) ble oppløst i aceton (200ml) under en argonatmosfære. Vann (7,6 g, 0,42 mol) ble tilsatt og reaksjonen ble avkjølt til 0° C. Trietylfosfin (24,7 g, 0,209 mol) ble tilsatt dråpevis i løpet av et tidsrom på en time og reaksjonen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur under omrøring. Oppløsningen ble konsentrert, oppløsningsmidlene fjernet, og den resulterende oljen ble rensed ved kromatografi på silisiumoksyd. Fraksjonene inneholdende tiolen ble samlet, oppløsningsmidlene ble fjernet slik at det oppstod et hvitt pulver som ble rekrystallisert fra metanol/vann og tørket slik at det oppstod 43,3 g av det ønskede produktet. NMR bekreftet produktets identitet.

Eksempel 3 - [[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-tio]etyl]tio]eddiksyre, mononatriumsalt

Merkaptoeddiksyre (1,3 g, 0,0144 mol) ble tilsatt til en oppløsning av natriumetoksyd, fremstilt fra natrium (0,66 g, 0,0288 mol) i etylalkohol (25ml). Etter omrøring i en time ble 1-brom-2-kloretan (6ml, 0,072 mol) tilsatt i en porsjon, og oppløsningen ble omrørt i 2 timer. Etter oppvarming til tilbakestrømning i 4 timer ble overskuddet av 1-brom-2-kloretan fjernet ved hjelp av rotasjonsfordamper. Etylalkohol

165191

14

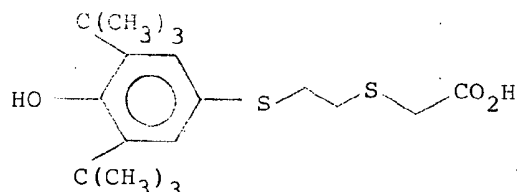
(50ml) ble tilsatt til resten og natriumsaltet av 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol fremstilt fra natrium (0,33 g, 0,0144 mol) og 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (3,43 g, 0,0144 mol) i etylalkohol (25ml) ble tilsatt ved hjelp av kanyle. Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur ble blandingen oppvarmet til tilbakestrømming i 1 time, avkjølt til romtemperatur, og vann (50ml) ble tilsatt under rask omrøring. Etylalkoholen ble fjernet med en rotasjonsfordamper. Den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat (2x100ml), kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble krystallisert fra etylacetat/heksan. Dette faste stoffet ble rekrystallisert fra etylacetat/heksan slik at forbindelsen i overskriften oppsto.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{27}O_3S_2Na$ (378,54):

Beregnet: C, 57.11; H, 7.19; S, 16.94.

Funnet: C, 56.75; H, 7.24; S, 16.84.

Eksempel 4 - [[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-tio]etyl]tio]eddiksyre



Forbindelsen i overskriften av eksempel 3 (0,90 g) ble oppløst i vann (40ml), surgjort med 10% saltsyre og ekstrahert i etylacetat (2x50ml). De samlede ekstraktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert ved anvendelse av en rotasjonsfordamper slik at det oppstod en olje. Oljen ble krystallisert fra heksan slik at forbindelsen i overskriften oppsto, smeltepunkt ca. 86° C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{28}O_3S_2$ (356,54):

Beregnet: C, 60.64; H, 7.92; S, 17.98.

Funnet: C, 60.93; H, 7.87; S, 17.81.

Eksempel 5

Forbindelsen i overskriften av eksempel 4 ble også fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 3 uten isolering av natriumsaltet. Etylacetatoppløsningen inneholdende natrium-

5 saltet ble behandlet med 10% saltsyre, omrørt i 30 minutter og lagene ble separert. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert med en rotasjonsfordamper slik at det oppstod et fast stoff som ble re-

krystallisert fra heksan.

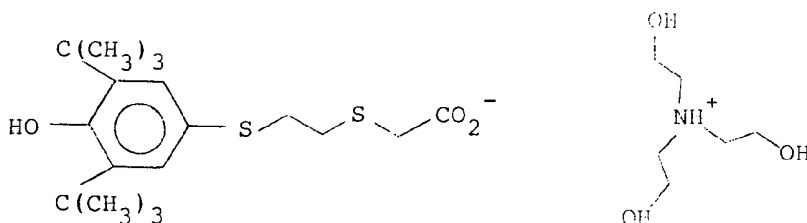
10 Analyse beregnet for $C_{18}H_{28}O_3S_2$ (356.54):

Beregnet: C, 60.64; H, 7.92; S, 17.98.

Funnet: C, 60.73; H, 7.84; S, 17.92.

Eksempel 6 - [[2-[[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]tio]eddiksyre, 2,2',2" nitrilotris[etanol]salt.

15



En oppløsning av trietanolamin (0,60 g, 0,004 mol) i etyl-

25 alkohol (3ml) ble tilsatt til en oppløsning av forbindelsen i overskriften av eksempel 4 (1,4 g, 0,004 mol) i etylalkohol (5ml). Denne blandingen ble oppvarmet på en varm plate i 1,5 timer. Etylalkoholoppløsningen ble konsentrert til et volum på 5ml og etyleter (25ml) ble tilsatt etterfulgt av heksan (5ml). Et hvitt fast stoff ble frafiltrert, vasket med

30 etyleter-heksan og lufttørket slik at det oppstod 1,8 g av forbindelsen i overskriften, smeltepunkt ca. $81^{\circ}C$.

Analyse beregnet for $C_{24}H_{43}NO_6S_2$ (505.7):

Beregnet: C, 57.00; H, 8.57; N, 2.77; S, 12.68.

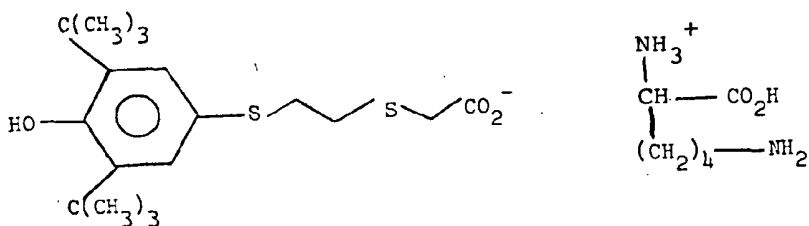
35 Funnet: C, 56.94; H, 8.53; N, 2.76; S, 12.60.

165191

16

Eksempel 7

[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]eddiksyre,
lysinsalt



10 Forbindelsen i overskriften av eksempel 4 (0,71 g, 0,002 mol)
og lysin (0,29 g, 0,002 mol) ble oppløst i metylalkohol
(30ml) og oppvarmet til 40°C i 18 timer. Oppløsningen ble
15 konsentrert til et volum på 15ml og etyleter ble tilsatt
inntil oppløsningen var uklar, og den ble avkjølt i 72 timer
i et kjøleskap. Det hvite faste stoffet ble frafiltrert,
vasket godt med etyleter, og tørket i vakuum slik at det
oppstod 0,59 g av produktet, smeltepunkt ca. 130°C.

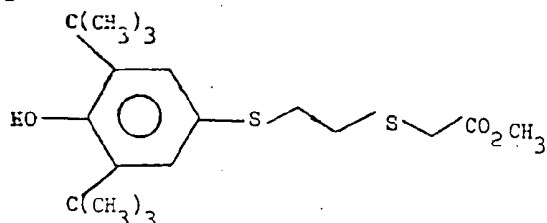
Analyse beregnet for C₂₄H₄₂N₂O₅S₂ (502.7):

20 Beregnet: C, 57.34; H, 8.42; N, 5.57.

Funnet: C, 57.41; H, 8.14; N, 5.69.

Eksempel 8

25 Metyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-
etyl]tio]acetat



35 Tionylklorid (3ml) ble tilsatt til forbindelsen i over-
skriften av eksempel 4 (1,2 g, 0,003 mol) i metylalkohol
(50ml) og omrørt i 2 timer. Oppløsningsmiddelet og overskudd
tationylklorid ble fjernet ved anvendelse av en rotasjons-
fordamper, og produktet ble rensset ved kromatografi på
silisiumoksyd slik at det oppstod 0,8 g av en olje.

165191

17

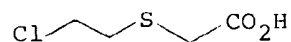
Analyse beregnet for $C_{19}H_{30}O_3S_2$

Beregnet: C, 61.58; H, 8.16; S, 17.30.

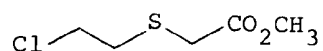
Funnet: C, 61.46; H, 8.04; S, 17.31.

Eksempel 9

[(2-kloretyl)tio]eddiksyre



10 Merkaptoeddiksyre (10,6 g, 0,11 mol) ble tilsatt til etyl-
alkohol (100ml) inneholdende natriumetoksyd nyfremstilt fra
natrium (5,56 g, 0,24 mol). Etter omrøring i 2,5 timer ble 1-
brom-2-kloretan (41,3 g, 0,288 mol) tilsatt dråpevis iløpet
15 av 3 minutter og omrørt over natten ved romtemperatur. Det
hvite faste stoffet ble frafiltrert, oppløst i vann (50ml) og
surgjort med 10% saltsyre (50ml) og ekstrahert med etylacetat
(3x50ml). Ekstraktene ble blandet, tørket over natriumsulfat,
filtrert og konsentrert slik at det oppstod en olje som ved
20 NMR ble identifisert som forbindelsen i overskriften.

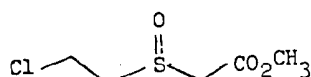
Eksempel 10 - metyl[(2-kloretyl)tio]acetat

25 Tionylklorid (10ml) ble tilsatt til en oppløsning av for-
bindelsen i overskriften av eksempel 9 (9,7 g, 0,06 mol) i
metylalkohol (100ml) avkjølt til 5°C ved hjelp av et isbad.
30 Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2,5
timer ved romtemperatur. Metylalkoholen og overskuddet
tionylklorid ble fjernet ved anvendelse av en rotasjons-
fordamper slik at det oppstod 9,8 g av en olje som ved NMR
ble identifisert som forbindelsen i overskriften.

35

165191

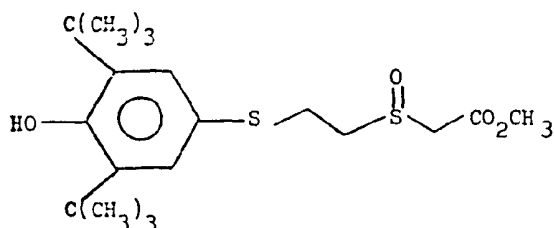
18

Eksempel 11 - metyl[(2-kloretyl)sulfinyl]acetat

5

3-klorperoksybenzosyre (81%, 4,7 g, 0,022 mol) ble tilsatt til forbindelsen i overskriften av eksempel 10 (3,7 g, 0,022 mol) i kald (5°C) metylenklorid (75ml), omrørt i 30 minutter og avkjølt i et kjøleskap i 48 timer. Etter fjernelse av det faste stoffet ved filtrering ble det tilsatt en mettet oppløsning av natriumtiosulfat (30ml), og blandingen ble omrørt i 15 minutter. Lagene ble separert og det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat (2x50ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og oppløsningsmiddelet fjernet på en rotasjonsfordamper. Resten ble krystallisert fra etylacetat og heksan slik at det oppstod et hvitt fast stoff som ble identifisert som forbindelsen i overskriften på grunnlag av dets NMR og IR spektre.

20

Eksempel 12 - etyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-fenyl]tio]etyl]sulfinyl]acetat

25

2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (2,97 g, 0,0125 mol) ble tilsatt til natriumetoksyd, nyfremstilt fra natrium (0,29 g, 0,0125 mol) i etylalkohol (75ml), og omrørt i 1,5 timer. En oppløsning av forbindelsen i overskriften av eksempel 11 (2,3 g, 0,0125 mol) i etylalkohol (50ml) ble tilsatt dråpevis iløpet av 1 time, og den resulterende oppløsningen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Vann (100ml) ble tilsatt og etylalkoholen ble fjernet ved anvendelse av en rotasjonsfor-

30

35

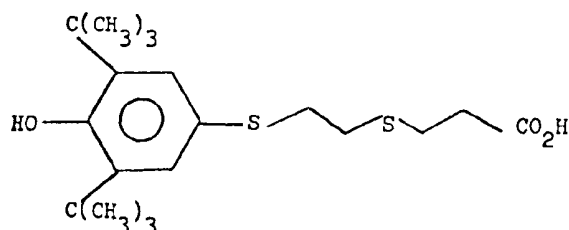
damper. Den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat (2x100ml). De samlede organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert, konsentrert og produktet ble rensed ved kromatografi på silisiumoksyd. Det gule faste stoffet ble rekrystallisert fra etylacetat/heksan slik at det oppstod 1,1 g, smeltepunkt ca. 110°C.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{32}O_4S_2$ (400.6):

Beregnet: C, 59.97; H, 8.05; S, 16.01.

Funnet: C, 59.96; H, 7.72; S, 16.19.

Eksempel 13 - 3-[[2-[[3,5-bis(dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-tio]etyl]tio]propansyre



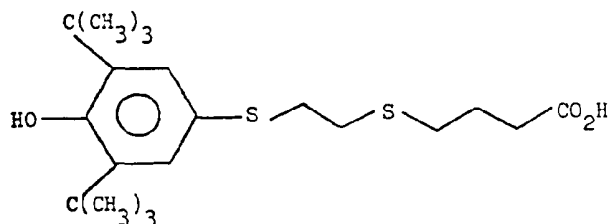
Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 5 fra 3-merkaptopropionsyre (6,1 g, 0,057 mol); natrium (3,9 g, 0,17 mol); 1-brom-2-kloretan (12,4 g, 0,086 mol); og 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (13,7 g, 0,057 mol), rensed ved kromatografi på silisiumoksyd og rekrystallisert fra etylacetat/heksan, smeltepunkt ca. 57,5°C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{30}O_3S_2$ (370.6):

Beregnet: C, 61.58; H, 8.16; S, 17.30.

Funnet: C, 61.64; H, 7.89; S, 17.32.

Eksempel 14 - 4-[[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]tio]butansyre

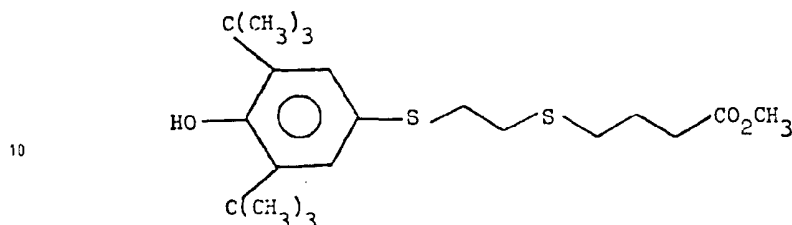


165191

20

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 13 fra 4-merkaptosmørsyre og identifisert ved forbindelsens NMR spektrum.

5 Eksempel 15 - metyl 4-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]tio]butanoat



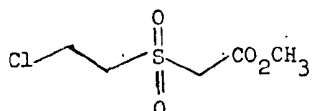
15 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 8 fra forbindelsen i overskriften av eksempel 14 (6,5 g) og tionylklorid (10ml) i metylalkohol (75ml).

Analyse beregnet for $C_{21}H_{34}O_3S_2$ (398.6):

Beregnet: C, 63.28; H, 8.60; S, 16.09.

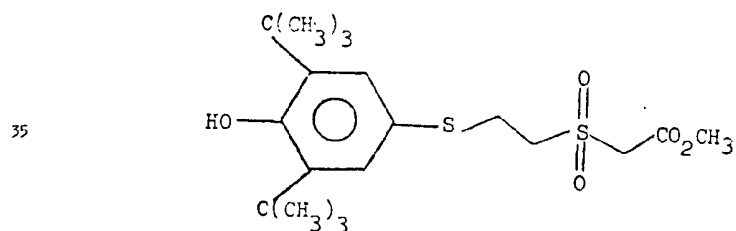
Funnet: C, 63.49; H, 8.71; S, 16.14.

20 Eksempel 16 - metyl[(2-kloretyl)sulfonyl]acetat



25 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt fra 3-klorperoksybenzosyre og forbindelsen i overskriften av eksempel 11 ved fremgangsmåten ifølge eksempel 11, og ble identifisert ved dens NMR og IR spektra.

30 Eksempel 17 - etyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]sulfonyl]acetat



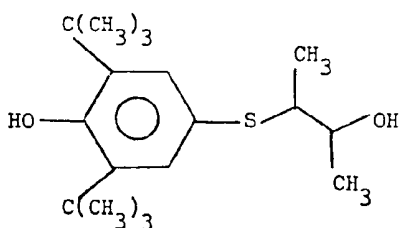
Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 12 fra forbindelsen i overskriften av eksempel 16, natriumetoksyd og 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol, smeltepunkt ca. 95°C.

5 Analyse beregnet for $C_{20}H_{32}O_5S_2$ (416.6):

Beregnet: C, 57.66; H, 7.74; S, 15.39.

Funnet: C, 57.67; H, 7.77; S, 15.67.

10 Eksempel 18 - 2,6-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-[(2-hydroxy-1-metylpropyl)tio]fenol



15 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (18,2 g, 0,076 mol) ble tilsatt til en oppløsning av natriumetoksyd, nyfremstilt fra natrium (3,5 g, 0,15 mol) i etylalkohol (100ml) og omrørt i 1 time. Etter avkjøling til 5°C med et isbad ble trans-2,3-epoksybutan (5,0 g, 0,069 mol) tilsatt og isbadet ble fjernet. Etter omrøring i 5,5 timer ble reaksjonsblandingen helt i 10% saltsyre (50ml). Etylalkoholen ble fjernet ved anvendelse av en rotasjonsfordamper og den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat (2x75ml). Ekstraktene ble blandet, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en orange olje. Produktet ble rensert ved kromatografi på silisiumoksyd slik at det oppstod et gult fast stoff som ble rekrystallisert fra heksan og ga et hvitt fast stoff, smeltepunkt ca. 73°C.

30 Analyse beregnet for $C_{18}H_{30}O_2S$ (310.5):

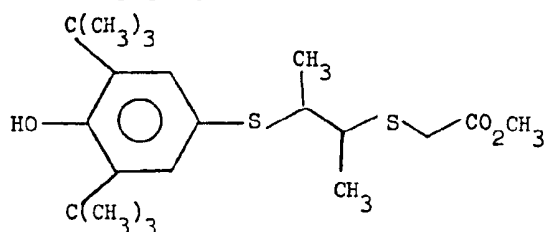
Beregnet: C, 69.63; H, 9.74; S, 10.33.

Funnet: C, 69.75; H, 9.60; S, 10.35.

165191

22

Eksempel 19 - metyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-fenyl]tio]-1-metylpropyl]tio]acetat



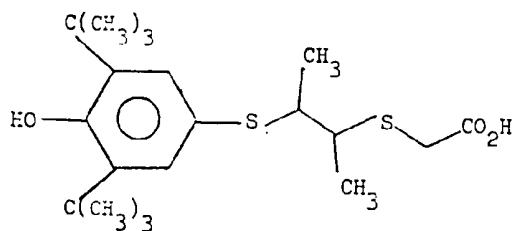
Forbindelsen i overskriften av eksempel 18 (3,5 g, 0,0112 mol) ble tilsatt til trifluoreddiksyre (4ml) og omrørt i 1 time. Metyltioglykolat (1ml, 0,0112 mol) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 2,5 timer og deretter helt i vann (100ml) og etylacetat (25ml). Etter 18 timer ble lagene separert og det organiske laget ble konsentrert slik at det oppstod 5,6 g av en olje. Produktet ble renset ved kromatografi på silisiumoksyd.

Analyse beregnet for $C_{21}H_{34}O_3S_2$ (398.1):

Beregnet: C, 63.28; H, 8.60; S, 16.09.

Funnet: C, 63.17; H, 8.70; S, 16.15.

Eksempel 20 - [[2-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-fenyl]tio]-1-metylpropyl]eddiksyre



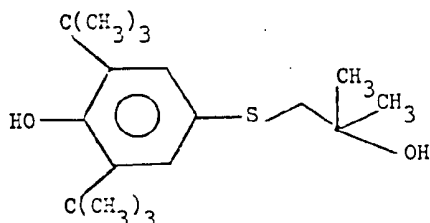
Litiumhydroksydmonohydrat (0,20 g, 0,0035 mol) ble tilsatt til en oppløsning av forbindelsen i overskriften av eksempel 19 (1,16 g, 0,0029 mol) i metylalkohol (35ml) og vann (10ml). Når reaksjonsblandingen ble klar, ble mer vann tilsatt. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 10% saltsyre. Metylalkohol ble fjernet ved anvendelse av en rotasjonsfordamper, og resten ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatekstraktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet ble renset ved kromatografi på silisiumoksyd.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{32}O_3S_2$ (384.6):

Beregnet: C, 62.46; H, 8.39; S, 16.67.

Funnet: C, 62.33; H, 8.22; S, 16.37.

5 Eksempel 21 - 2,6-bis(1,1-dimetyetyl)-4-[(2-hydroksy-2-metylpropyl)tio]fenol



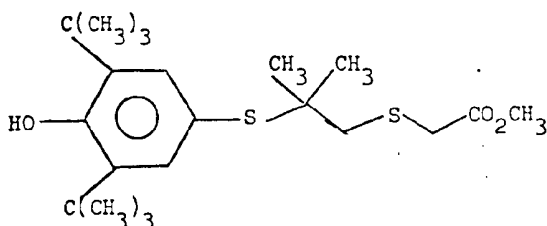
Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 18 fra 1,1-dimetyletylenoksyd.

15 Analyse beregnet for $C_{18}H_{30}O_2S$ (310.5):

Beregnet: C, 69.63; H, 9.74; S, 10.33.

Funnet: C, 69.55; H, 9.92; S, 10.45.

20 Eksempel 22 - metyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyetyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-2-metylpropyl]tio]acetat



25 Metyltioglykolat (0,7 g, 0,0067 mol) ble ved hjelp av en sprøyte tilsatt til en omrørt oppløsning av forbindelsen i overskriften av eksempel 21 (2,2 g, 0,007 mol) og trifluor-

30 eddiksyre (3ml). Denne oppløsningen ble etter tre timer hellt i vann (50ml) og ekstrahert med etylacetat (2x50ml). Ekstraktene ble samlet, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje. Produktet ble rensert ved kromatografi på silisiumoksyd. Produktet fra eksempel 25 oppnås også

35 ved foreliggende reaksjon som metylesteren.

165191

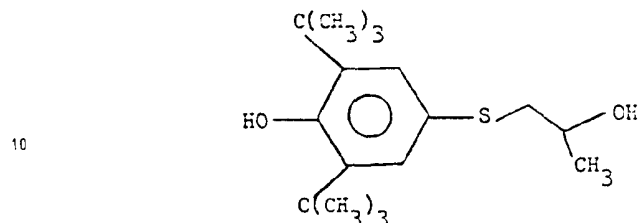
24

Analyse beregnet for $C_{21}H_{34}O_3S_2$ (398.6):

Beregnet: C, 63.27; H, 8.60; S, 16.09.

Funnet: C, 63.00; H, 8.61; S, 16.19.

5 Eksempel 23 - 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-[(2-hydroksypropyl) tio]fenol



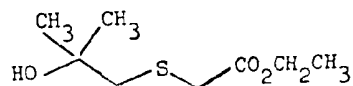
15 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 18 fra propylenoksyd, smeltepunkt ca. 82°C.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{28}O_2S$ (296.5):

Beregnet: C, 68.87; H, 9.52; S, 10.82.

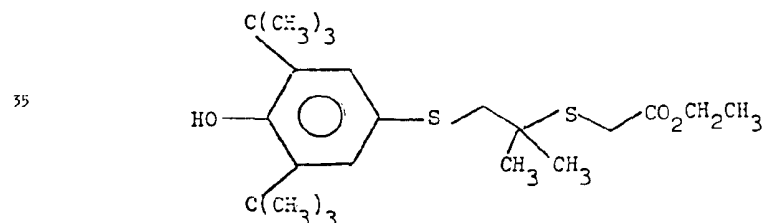
Funnet: C, 69.10; H, 9.49; S, 11.06.

20 Eksempel 24 - etyl[(2-hydroksy-2-metylpropyl) tio]acetat



25 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 18 fra metyltioglykolat (13,8 g, 0,13 mol), natrium (3,0 g, 0,13 mol) og 1,1-dimetyletylenoksyd (9,3 g, 0,13 mol). Forbindelsen i overskriften ble identifisert ved sitt NMR spektrum.

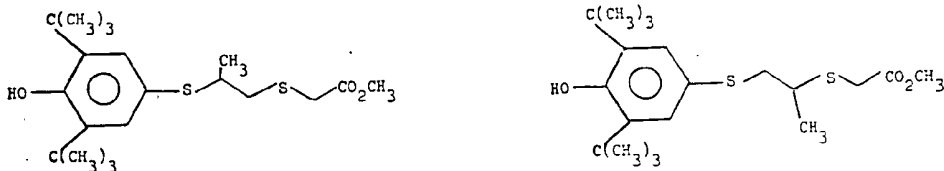
30 Eksempel 25 - etyl 2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy fenyl] tio]-1,1-dimetyletyl] tio]acetat



Trifluoreddiksyre (10ml) ble tilsatt til en oppløsning av 2,6-bis (1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (2,6 g, 0,011 mol) og forbindelsen i overskriften av eksempel 24 (1,9 g, 0,01 mol) i metylenklorid (50ml) og omrørt i 20 timer ved romtemp-
 5 eratur. Reaksjonsblandingen ble hellt i vann (100ml) og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med vann (100ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet (en olje) ble rensset ved kromatografi på silisium-
 10 oksyd og identifisert ved ^1H NMR og ^{13}C NMR spektra. Produktet fra eksempel 22 oppnås også ved foreliggende reaksjon som etylesteren.

Eksempel 26

Metyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-
 15 propyl]tio]acetat og metyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio-1-metyletyl]tio]acetat



Metyltioglykolat (1ml, 0,0112 mol) ble tilsatt til en
 25 oppløsning av forbindelsen i overskriften av eksempel 23 (3,5 g, 0,0118 mol) i trifluoreddiksyre (3ml). Oppløsningen ble omrørt i 48 timer og hellt i vann (50ml) og ekstrahert med etylacetat (50ml). Etylacetatekstraktet ble vasket med vann (2x50ml), mettet natriumbikarbonat (50ml), vann (2x50ml),
 30 tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert slik at det oppstod en olje. Produktene (olje) ble rensset ved kromatografi på silisiumoksyd.

Analyse beregnet for C₂₀H₃₂S₂O₃ (384.6):

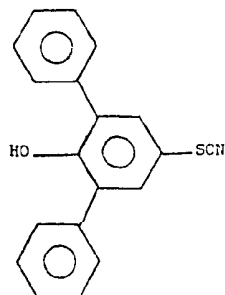
Beregnet: C, 62.46; H, 8.39; S, 16.67.

Funnet: C, 62.63; H, 8.29; S, 16.80.

165191

26

Eksempel 27 - 2'-hydroksy[1,1':3',1"-terfenyl]-5'-yl tio-
cyanat



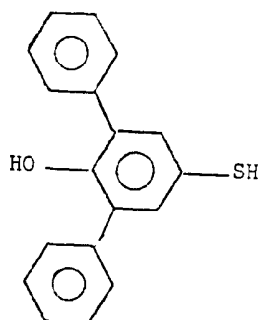
2,6-difenylfenol (100 g, 0,406 mol) og ammoniumtiocyanat (67,99 g, 0,893 mol) ble suspendert i metanol (150ml) i en trehalset rundbunnet kolbe utstyrt med magnetisk rører, termometer og bobleinnretning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -5°C i et aceton/is-bad og klorgass boblet igjennom oppløsningen i 3 timer. Temperaturen ble holdt under 10°C , ammoniakk-gass ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 2 timer. Innholdet av flasken ble deretter hellt i isavkjølt destillert vann (250ml) og fikk stå i 12 timer. Etter filtrering ble det faste stoffet tørket i vakuum ved 45°C i 12 timer. Forbindelsen i overskriften ble rensset ved kromatografi på silisiumoksyd og rekrystallisert fra heksan, smeltepunkt ca. $104-106,5^{\circ}\text{C}$.

Analyse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{OSN}$ (303,69):

Beregnet: C, 75,22; H 4,32; N, 4,62; S, 10,57.

Funnet: C, 75,12; H 4,49; N, 4,65; S, 10,41.

Eksempel 28 - 5'-merkaptto-[1,1':3',1"-terfenyl]-2'-ol



165191

27

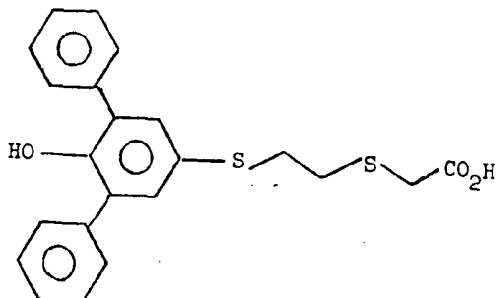
Forbindelsen i overskriften av eksempel 27 (32,2 g, 0,106 mol) og vann (1,9ml) ble oppløst i aceton (150ml) under omrøring og avkjølt til -5°C . Trietylfosfin (15,7ml, 0,106 mol) ble tilsatt dråpevis i løpet av et tidsrom på 40 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og deretter ved romtemperatur i 2 timer. Oppløsningsmiddelet ble fordampet og produktet ble isolert ved kromatografi på silisiumoksyd.

Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{OS}$ (278.31):

Beregnet: C, 77.67; H, 5.07; S, 11.52.

Funnet: C, 77.80; H, 5.19; S, 11.68.

Eksempel 29 - [[2-[(2'-hydroksy[1,1':3',1''-terfenyl]-5'-yltio]etyl]tio]eddiksyre



Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 13 fra merkptoeddiksyre (2,3 g, 0,025 mol); 1-brom-2-kloretan (2,1ml, 0,025 mol); natrium (1,8 g, 0,08 mol) og 5'-merkpto- 1,1':3', 1''-terfenyl -2'-ol (8,6 g, 0,03 mol), smeltepunkt ca. 125°C .

Analyse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ (395.5):

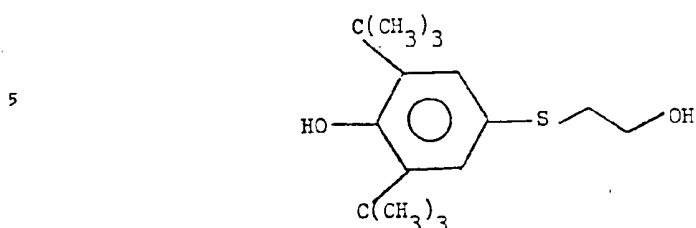
Beregnet: C, 66.64; H, 5.08; S, 16.17.

Funnet: C, 67.01; H, 5.13; S, 16.10.

165191

28

Eksempel 30 - 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-[(2-hydroksyetyl)tio]fenol



10 Trietylamin (0,42 g, 0,0042 mol), 2-brometanol (0,52 g, 0,0044 mol) og forbindelsen i overskriften av eksempel 2 (1,0 g, 0,0042 mol) ble omrørt i metylenklorid (50ml) i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble kondensert og etylacetat (25ml) ble tilsatt til resten. Etter filtrering ble det hvite faste

15 stoffet i filtratet konsentrert og produktet ble renset ved kromatografi på silisiumoksyd, smeltepunkt ca. 66°C.

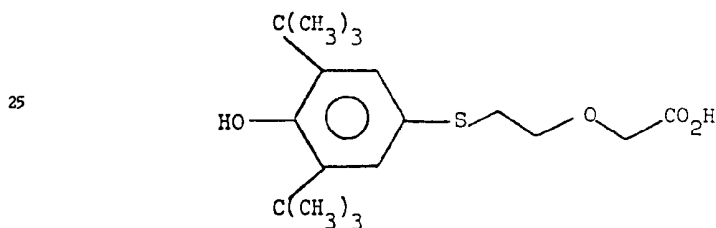
Analyse beregnet for $C_{16}H_{26}O_2S$ (282.4):

Beregnet: C, 68.04; H, 9.28; S, 11.35.

Funnet: C, 67.98; H, 9.20; S, 11.24.

20

Eksempel 31 - [2-[[3,5-bis(dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-etoksy]eddiksyre



30

Kloreddiksyre (1,88 g) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra eksempel 30 (5,64 g,) i tert. butylalkohol. Kalium tert-butoksyd (8,96 g) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til tilbakestrømning i 22 timer. Reaksjonen ble gjort basisk med 5% natriumbikarbonat og ekstrahert med etyleter (3x50ml). $NaHCO_3$ ekstraktene ble surgjort til pH 2

35 med 1N HCl og ekstrahert 3 ganger med etyleter (100ml). De samlede organiske ekstraktene ble vasket 2 ganger med vann, 2

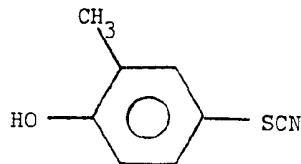
ganger med mettet saltvannsoppløsning, tørket over natrium-sulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet ved anvendelse av en rotasjonsfordamper slik at man fikk det urene produktet. Produktet ble rensset ved kromatografi på silisiumoksyd, smeltepunkt ca. 86°C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{28}O_4S$ (340.47):

Beregnet: C, 63.50; H, 8.29; S, 9.42.

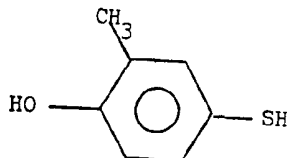
Funnet: C, 63.52; H, 8.02; S, 9.46.

Eksempel 32 - 4-hydroksy-3-metylfenyl-tiocyanat



Natriumtiocyanat (23,5 g, 0,29 mol) ble tilsatt til en oppløsning av orto-kresol (31,4 g, 0,29 mol) i metylalkohol (225ml) og avkjølt ved hjelp av et isbad. En oppløsning av brom (46,4 g, 0,29 mol) i metylalkohol (50ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert og hellt i vann (400ml). Natriumtiosulfat ble tilsatt for å eliminere fargen (gul). Produktet ble ekstrahert i etyleter (2x200ml). Etyleterekstraktene ble vasket med vann (100ml), 1N saltsyre (200ml) og mettet natriumklorid (50ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet ble rensset ved kromatografi på silisiumoksyd. Strukturen ble bekreftet ved NMR og IR spektroskopi.

Eksempel 33 - 4-merkaptto-2-metylfenol



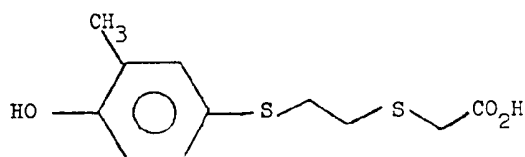
Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 2 fra trietylfosfin (10,0 g), vann (1,5 g) og

165191

30

forbindelsen fra eksempel 32 (14,0 g). Strukturen ble bekreftet ved NMR og IR spektroskopi.

Eksempel 34 - [[2-[(4-hydroksy-3-metylphenyl)tio]etyl]tio]-
5 eddiksyre



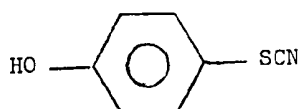
10 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 5 fra forbindelsen ifølge eksempel 33, smeltepunkt ca. 86°C.

Analyse beregnet for C₁₁H₁₄O₃S₂ (258.3):

15 Beregnet: C, 51.13; H, 5.47; S, 24.82.

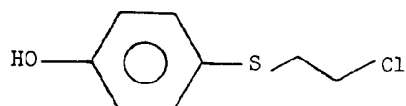
Funnet: C, 51.09; H, 5.50; S, 24.86.

Eksempel 35 - 4-hydroksyfenyl-tiocyanat



20 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 32 fra fenol (0,35 mol), brom (0,35 mol) og natriumtiocyanat (0,35 mol).

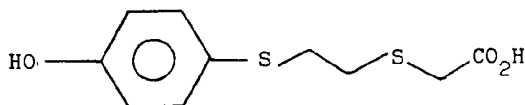
Eksempel 36 - 4-[(2-kloretyl)tio]fenol



30 2-kloretanol (3,9 g, 0,049 mol) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra eksempel 35 (7,4 g, 0,049 mol) i vann (0,1 mol) og aceton (50ml). Etter avkjøling med et isbad ble trietylfosfin (5,6 g, 0,047 mol) tilsatt dråpevis i løpet av

25 minutter. Etyleter (200ml) og vann (75ml) ble tilsatt og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med vann (4x50ml) og mettet natriumklorid (2x25ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert slik at det oppstod en gul olje. Strukturen ble bekreftet ved NMR spekteret.

Eksempel 37 - [[2-[(4-hydroksyfenyl)tio]etyl]tio]eddiksyre



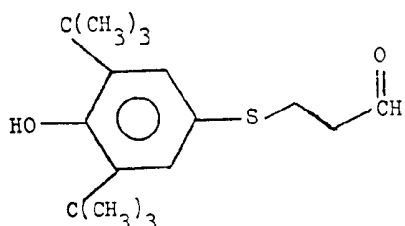
Merkaptoeddiksyre (3,5 g, 0,039 mol) ble tilsatt til etylalkohol (100ml) inneholdende natrium (1,8 g, 0,078 mol). Forbindelsen fra eksempel 36 (7,3 g, 0,039 mol) i etylalkohol (20ml) ble tilsatt dråpevis og blandingen ble oppvarmet under tilbakestrømning i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, hellt i vann (250ml) og surgjort med 2N saltsyre. Produktet ble ekstrahert i etyleter (2x150ml) og etyleteren ekstrahert med 1M natriumbikarbonat (3x80ml). De samlede basiske vaskeoppløsningene ble surgjort med 2N saltsyre og ekstrahert med etyleter (3x150ml). De samlede etyleterekstraktene ble vasket med vann (3x75ml) og mettet natriumklorid (50ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert slik at det oppstod et gult fast stoff. Rekrystallasjon fra etyleter/pentan ga forbindelsen i overskriften, smeltepunkt ca. 105°C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{12}O_3S_2$ (244.3):

Beregnet: C, 49.15; H, 4.96; S, 26.24.

Funnet: C, 49.02; H, 5.00; S, 26.41.

Eksempel 38 - 3-[[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-tio]propanal

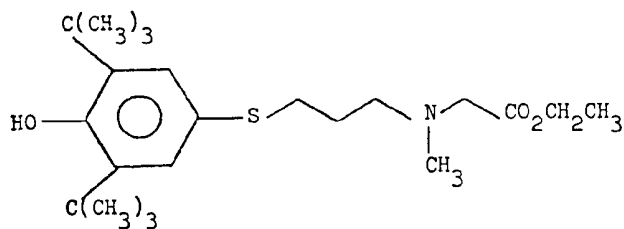


165191

32

Trietylamin (1,1ml, 0,0076 mol) ble tilsatt til en oppløsning
 5 av 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (18,2 g, 0,076
 mol) i metylalkohol (200ml) og omrørt i 30 minutter. Ny-
 destillert akrolein (12,8 g, 0,23 mol) ble tilsatt og opp-
 løsningsen omrørt ved romtemperatur. Produktet ble rensset ved
 10 kromatografi på silisiumoksyd og identifisert ved sitt NMR og
 IR spektrum og hadde et smeltepunkt på ca. 75°C.

Eksempel 39 - etyl[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-
 fenyl]tio]propyl]metylamino]acetat



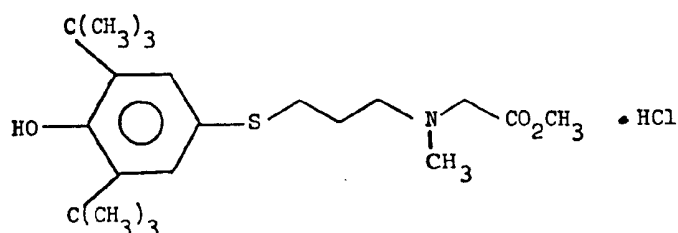
Sarkosinetylesterhydroklorid (2,3 g, 0,015 mol) og forbin-
 15 delsen fra eksempel 38 (5,0 g, 0,017 mol) ble omrørt i 2
 timer i etylalkohol (40ml). Natriumcyanoborhydrid (0,93 g,
 0,015 mol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved rom-
 20 temperatur i 18 timer, oppvarmet til tilbakestrømning i 30
 minutter, deretter surgjort med 1N saltsyre til ca. pH 2.
 Etter omrøring i 1 time ble volumet av reaksjonsblandingen
 konsentrert, vann (50ml) ble tilsatt og produktet ekstrahert
 med etylacetat. Etylacetatekstraktet ble vasket med vann og
 30 mettet med natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat,
 filtrert og konsentrert. Produktet ble rensset ved kromato-
 grafi på silisiumoksyd.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{37}O_3NS$ (395.6):

Beregnet: C, 66.79; H, 9.43; N, 3.54; S, 8.10.

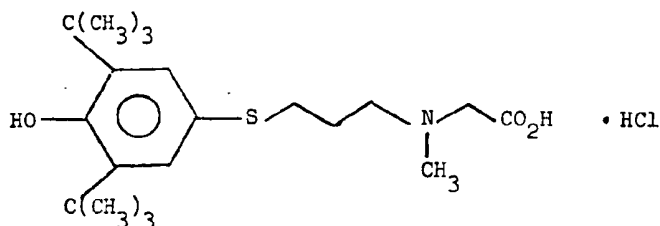
35 Funnet: C, 67.09; H, 9.40; N, 3.50; S, 8.21.

Eksempel 40 - metyl[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-fenyl]tio]propyl]metylamino]acetat, monohydroklorid



Gassformig hydrogenklorid ble boblet inn i en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 39 (113mg) i metylalkohol (20ml) i 15 minutter, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og produktet ble karakterisert ved sitt NMR og IR spektrum.

Eksempel 40A - [[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-fenyl]tio]propyl]metyl]amino]eddiksyre, monohydroklorid



Produktet fra eksempel 39 ble hydrolysert med 6N saltsyre ved 65°C slik at forbindelsen i overskriften oppstod, smeltepunkt ca. 168°C.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{33}O_3NS \cdot HCl$ (403.22):

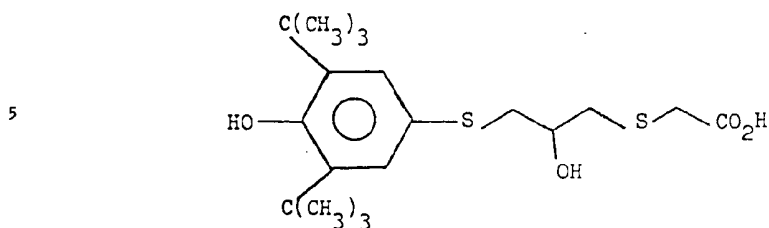
Beregnet: C, 59.46; H, 8.48; N, 3.47; Cl, 8.78; S, 7.94.

Funnet: C, 59.17; H, 8.40; N, 3.22; Cl, 8.86; S, 8.09.

165191

34

Eksempel 41 - [[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-2-hydroksypropyl]tio]eddiksyre

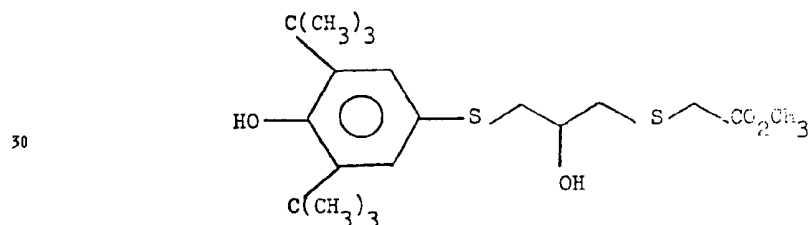


10 Merkaptoeddiksyre (1,32 g, 0,0144 mol) ble tilsatt til en oppløsning av etylalkohol (100ml) inneholdende natrium (0,66 g, 0,029 mol). Oppløsningen ble omrørt i 30 minutter og epiklorhydrin (1,33 g, 0,0144 mol) ble tilsatt ved hjelp av en sprøyte. En oppløsning av natriumsaltet av 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol fremstilt fra 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-merkaptofenol (3,43 g, 0,0144 mol) og natrium (0,33 g, 0,0144 mol) i etylalkohol (50ml) ble tilsatt

15 dråpevis, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 72 timer ved romtemperatur. Vann (50ml) ble tilsatt, og etylalkoholen ble fjernet ved anvendelse av en rotasjonsfordamper. Produktet ble ekstrahert i etylacetat, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet ble isolert som en olje ved kromatografi på silisiumoksyd. Strukturen ble bekreftet ved hjelp av NMR og IR spekterene.

20

25 **Eksempel 42** - metyl[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-2-hydroksypropyl]tio]acetat



35 Oksalylklorid (3ml) ble tilsatt til en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 41 (2,3 g) i benzene (50ml) og omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsvolumet ble redusert og metylalkohol (100ml) tilsatt. Etter fordampning av opplø-

ningsmidlene ble produktet (en olje) rensset ved kromatografi på silisiumoksyd.

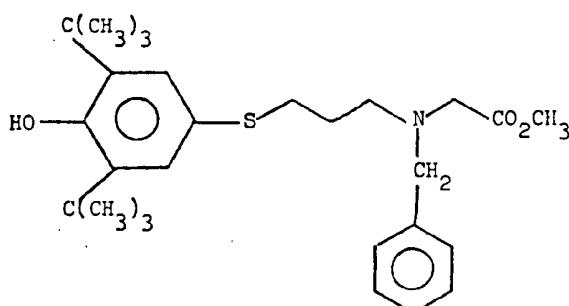
Analysen beregnet for $C_{20}H_{32}O_4S_2$ (400.6):

Beregnet: C, 59.97; H, 8.05; S, 16.01.

5 Funnet: C, 59.64; H, 8.15; S, 16.08.

Ved å anvende de foregående syntesefremgangsmåtene og egnede utgangsmaterialer kan følgende forbindelse fremstilles:

10 Eksempel 43

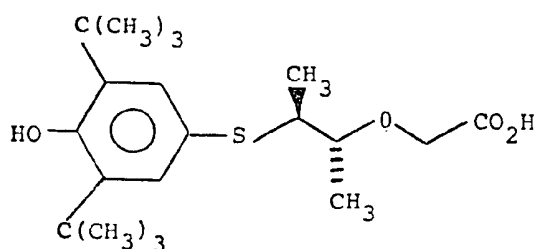


Forbrenningsanalyse: $C_{27}H_{39}NO_3S$ (457,681)

Beregnet: C = 70,86, H = 8,59, N = 3,06, S = 7,01

20 Funnet : C = 70,94, H = 8,67, N = 3,40, S = 7,21

Eksempel 44 - [2S*-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksy-fenyl]tio]-1R*-metylpropoksy]eddiksyre



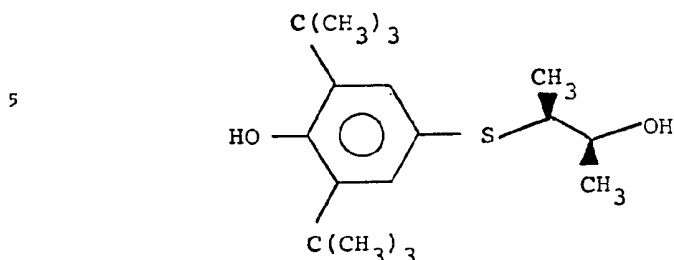
30 Med utgangspunkt i 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-[(2-hydroksy-1-metylpropyl)tio]fenol fra eksempel 18 og ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge eksempel 31 oppstod forbindelsen i overskriften, smeltepunkt ca. 89-92°C; massespektrum 368 (M^+).

35

165191

36

Eksempel 45 - 2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-[[2R*-hydroksy-1R*-metylpropyl)tio]fenol

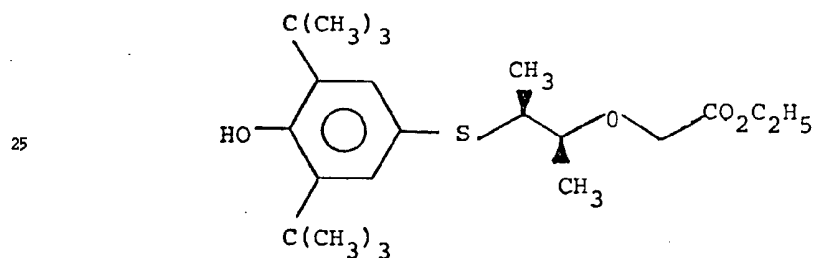


15

Produktet fra eksempel 2 ble tilsatt til en oppløsning av 3,5 g natriummetall i 150ml etanol ved 5°C og omrørt i 1 time. Cis-2-butenoksyd (10 g) i 50ml etanol ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsoppløsningen fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur i løpet av ca. 18 timer, ble deretter surgjort med 10% saltsyre, ekstrahert med etylacetat og tørket over natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet under vakuum, og den resulterende oljen ble kromatografert på silisiumoksyd slik at produktet oppstod; smeltepunkt 53-56°C.

20

Eksempel 46 - etyl[2R*-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-tio]-1R*-metylpropoksy]acetat



35

Produktet fra eksempel 45 (15,4 g) ble tilsatt til 450ml tetrahydrofuran (THF) og oppløsningen ble avkjølt til ca. -55°C. Kaliumheksametyldisilasan (112ml av 0,95 M i THF) ble tilsatt; reaksjonsblandingen ble oppvarmet til ca. -10°C, og 9,95 g etylbromacetat ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av ca. 18 timer, ble deretter avkjølt til ca. 5°C og 11ml eddiksyre ble tilsatt, etterfulgt etter ca. 1 time av tilsats av vann og eter. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med

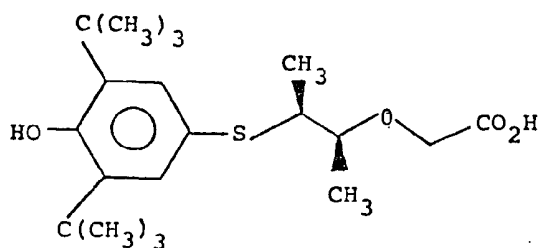
eter. Eterekstraktene ble samlet og vasket med vann, deretter tørket over natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet under vakuum og den resulterende oljen ble kromatografert på silisiumoksyd slik at produktet ble oppnådd som en olje.

Forbrenningsanalyse:

Beregnet: C = 66.63, H = 9.15, S = 8.09

Funnet : C = 66.82, H = 9.30, S = 8.26

Eksempel 47 - [2R*-[3,5-bis[1,1-dimetyletyl]-4-hydroksy-fenyl]-tio]-1R*-metylpropoksy, eddiksyre



Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 20 fra produktet fra eksempel 46. Produktet ble oppnådd som en olje.

Forbrenningsanalyse:

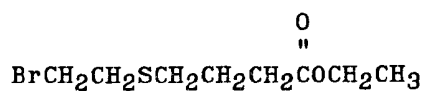
Beregnet: C = 65.18, H = 8.75

Funnet : C = 65.25, H = 8.96

Eksempel 48

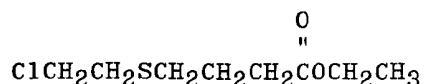
Etyl 4-[(2-brometyl)tio]butanoate og

Etyl 4-[(2-kloretyl)tio]butanoate



165191

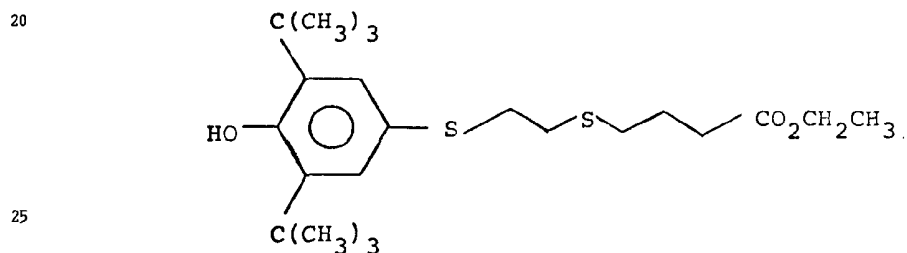
38



4-merkaptosmørsyre (10,0 g) ble tilsatt dråpevis til en
 5 oppløsning av 3,8 g natrium i 150ml etanol, etterfulgt av
 dråpevis tilsats av 2-brom-1-kloretan i 25ml etanol. Opp-
 løsningsen ble omrørt i 2,5 timer, og toluen etterfulgt av
 etanol ble tilsatt 2 ganger og fjernet på en rotasjons-
 fordampner. En oppløsning av 10% saltsyre ble tilsatt til
 10 resten, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. Etyl-
 acetatekstraktene ble tørket over natriumsulfat og oppløs-
 ningsmiddelet ble fjernet slik at det oppstod en olje som ble
 kromatografert på silisiumoksyd slik at produktene oppstod,
 disse ble karakterisert ved PMR spektrum, bromanalyse og
 15 kloranalyse.

Eksempel 49

Etyl-4-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-
 etyl]tio]-butanoate



Forbindelsen i overskriften, en olje, ble fremstilt ved
 fremgangsmåten ifølge eksempel 12 ved anvendelse av produkt-
 ene fra eksempel 48 og eksempel 2.

30 Forbrenningsanalyse:

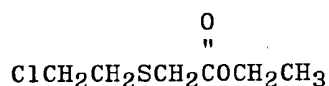
Beregnet: C = 64.04, H = 8.79, S = 15.54

Funnet : C = 63.85, H = 8.94, S = 15.35

35

Eksempel 50

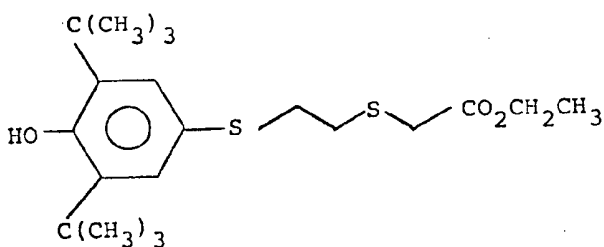
Etyl-[(2-kloretyl)tio]acetat



Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 48 ved anvendelse av metyltioglykolat og bromkloretan. Den ble identifisert ved sitt PMR spektrum.

Eksempel 51

Etyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]-tio]acetat



Forbindelsen i overskriften, en olje, ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 12 ved anvendelse av produktene fra eksempel 50 og eksempel 2.

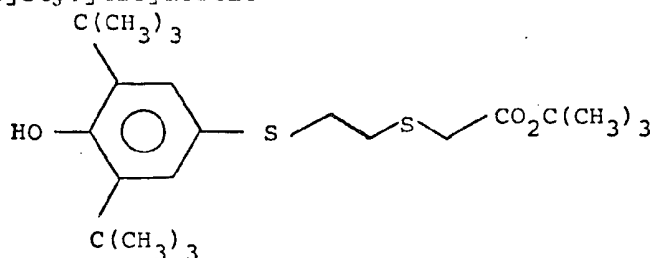
Forbrenningsanalyse:

Beregnet: C = 62.46, H = 8.39, S = 16.67

Funnet : C = 62.55, H = 8.60, S = 16.70

Eksempel 52

1,1-dimetyletyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]tio]acetat



165191

40

I en trykkreaktor ble 1,0g av produktet fra eksempel 4 oppløst i 25,0ml metylenklorid etterfulgt av tilsats av 0,04ml svovelsyre og 25ml isobutylen. Oppløsningen ble ristet i ca. 72 timer, og deretter tilsatt til 25ml vann inneholdende 296mg natriumbikarbonat. Det vandige laget ble ekstrahert med ytterligere metylenklorid, de organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og oppløsningsmiddelet ble fjernet. Resten ble kromatografert på silisiumoksyd slik at forbindelsen i overskriften oppstod som en olje.

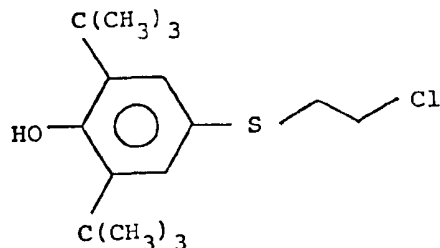
Forbrenningsanalyse:

Beregnet: C = 64.04, H = 8.79, S = 15.54

Funnet : C = 64.08, H = 8.72, S = 15.64

Eksempel 53

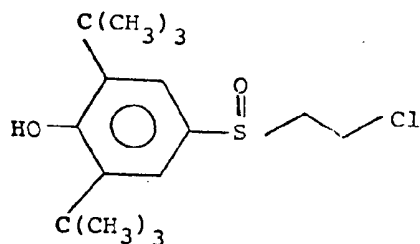
2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-[(2-kloretyl)tio]-fenol



Produktet fra eksempel 1 ble behandlet ved fremgangsmåten ifølge eksempel 36 slik at forbindelsen i overskriften oppstod; smeltepunkt ca. 102-106°C.

Eksempel 54

2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-[(2-kloretyl)-sulfonyl]-fenol



Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 11 fra produktet fra eksempel 53.

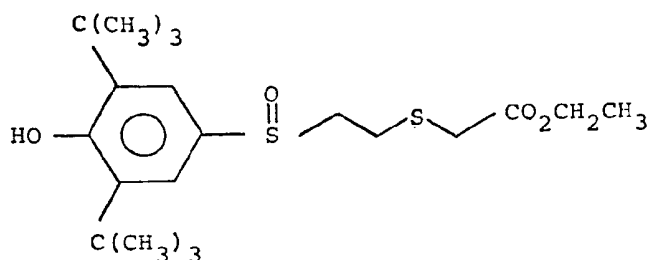
Forbrenningsanalyse:

Beregnet: C = 60.64, H = 7.95, Cl = 11.19, S = 10.12

Funnet : C = 60.79, H = 8.03, Cl = 11.55, S = 10.32

Eksempel 55

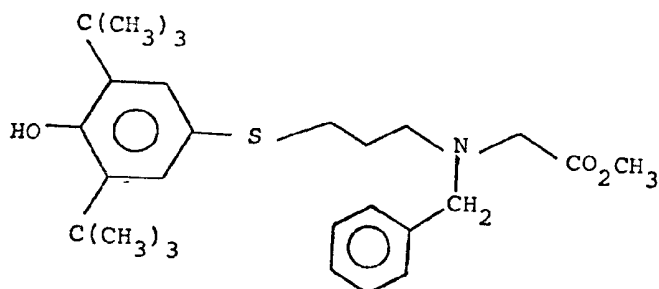
Etyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]sulfinyletyl]tio]acetat



Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 37 ved anvendelse av produktet fra eksempel 54 og merkaptoeddiksyremetylester; smeltepunkt ca. 97-102°C.

Eksempel 56

Metyl[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]propyl](fenylmetyl)amino]acetat



Ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge eksempel 39 ble produktet fra eksempel 38 omsatt med metanol og N-benzylglysinmetylester slik at forbindelsene i overskriften oppsto.

Forbrenningsanalyse: C₂₇ H₃₉ NO₃S (457.681)

Beregnet: C = 70.86, H = 8.59, N = 3.06, S = 7.01

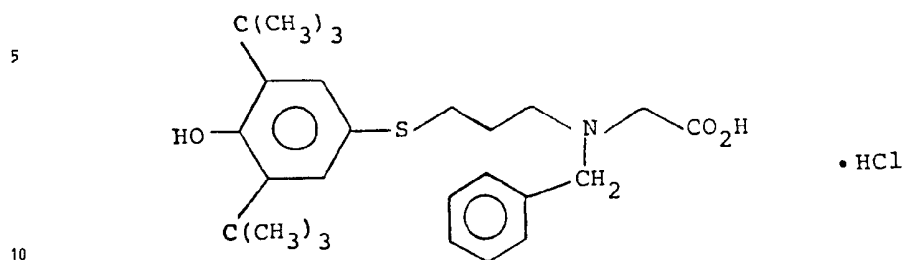
Funnet : C = 70.94, H = 8.67, N = 3.40, S = 7.21

165191

42

Eksempel 57

[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]propyl]-
(fenylmetyl)amino]eddiksyre, hydroklorid



Produktet fra eksempel 56 ble behandlet ved fremgangsmåten
ifølge eksempel 40A slik at forbindelsen i overskriften
oppsto, smeltepunkt ca. 190-200°C.

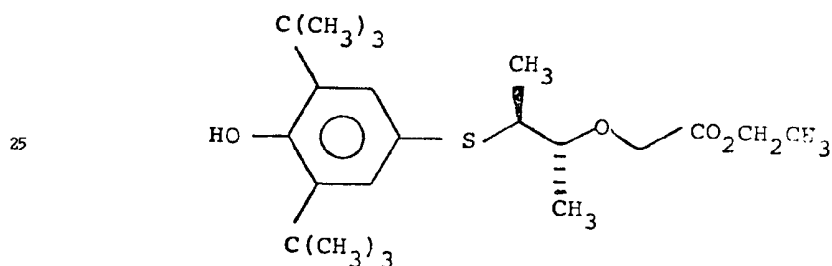
15 Forbrenningsanalyse: C₂₆ H₃₈ Cl N O₃S (480.115)

Beregnet: C = 65.05, H = 7.98, N = 2.92, Cl = 7.38, S = 6.68

Funnet : C = 64.99, H = 7.90, N = 2.94, Cl = 7.59, S = 6.82

Eksempel 58

20 Etyl[2S*-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-
1R*-metylpropoksy]acetat



Produktet fra eksempel 31 ble behandlet ved fremgangsmåten
ifølge eksempel 46 slik at forbindelsen i overskriften
oppsto.

Forbrenningsanalyse:

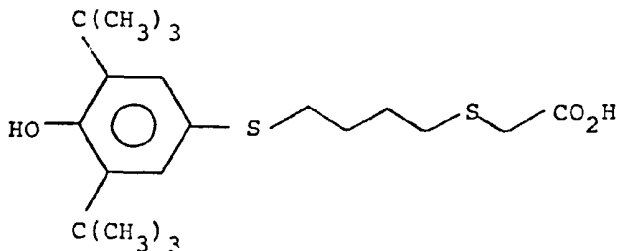
Beregnet: C = 66.63, H = 9.15, S = 8.09

Funnet : C = 66.51, H = 9.15, S = 8.10

35

Eksempel 59

[[4-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]butyl]-
tio]eddiksyre



Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved fremgangsmåten
ifølge eksempel 5 ved anvendelse av merkaptoeddiksyre og 1-
brom-4-klorbutan; smeltepunkt 84-86°C.

Forbrenningsanalyse: C₂₀ H₃₂ O₃S₂ (384.604)

Beregnet: C = 62.46, H = 8.39, S = 16.67

Funnet : C = 62.59, H = 8.32, S = 16.78

Biologiske vurderinger

Forbindelsene med formel I er vurdert med hensyn på 5-
lipoksygenaseinhibering ved følgende analysefremgangsmåter.

(1)

Inhibering av 5-lipoksygenase, in vitro: anti-inflammatorisk,
anti-allergisk aktivitet.

100,000 x g supernatantfraksjonen av "Rat Basophilic Leukemia
Cell Homogenate" (RBL-1) tjener som en 5-lipoksygenaseenzym-
kilde. Enzymet inkuberes med [1-¹⁴C]-arachidonsyre og Ca⁺⁺ i
nærvær og fravær av forsøksforbindelsen. Produktet av 5-
lipoksygenase, 5-hydroksyeicosantetraensyre (5-HETE),
separeres ved tynnsjikt-kromatografi og måles ved hjelp av
radioaktivitet. En forbindelse som inhiberer 5-HETE syntesen
med 30% eller mer betraktes som aktiv ved denne konsentra-
sjonen. Innledende undersøkelsesdoser er 1 x 10⁻⁴M. Når
forbindelsen inhiberer mer enn 50% av 5-HETE syntesen ved 10⁻⁴M
undersøkes forbindelsen ved flere dosenivåer for å
bestemme IC₅₀ verdien (inhiberingskonsentrasjonen som
inhiberer 50%).

165191

(2)

In vivo inhibering av ovalbumin-indusert bronkokonstriksjon-anti-allergianalyse.

5 Voksne Hartley hannmarsvin (300-350g, fastende) gjort aktivt følsomme for ovalbumin ble benyttet ved foreliggende analyse. Ovalbumin (OA) forårsaker bronkokonstriksjon når den administreres til marsvin som er gjort aktivt følsomme. Den observerte bronkokonstriksjonen er sammensatt av minst 2 distinkte komponenter:

10 a)

en cyklooksygenaseavhengig, raskt forekommende bronkokonstriksjon formidlet av tromboksan-A₂ og muligens andre formidlere og

b)

15 en 5-lipoksygenaseavhengig langsomt utviklende komponent, avhengig av de novo genereringen av LTC₄ og LTD₄.

Alle forsøksdyr blir forbehandlet med aspirin og pyrilamin for å blokkere opptreden av den raskt forekommende komponent (a). Forbindelser som blokkerer genereringen av LTC₄ og LTD₄ (5-lipoksygenaseinhibitorer) eller antagoniserer aktiviteten av LTC₄/LTD₄ (leukotrien inhibitorer) modulerer graden av den gjenværende komponenten av denne vel karakteriserte anafylaktiske responsen. Forsøksforbindelsene administreres ved undersøkelsesdoser på 50mg/kg, i.v. eller 100mg/kg, i.g. En forbindelse bedømmes som aktiv i dette forsøket dersom den 25 forårsaker en signifikant reduksjon (dvs. $p < 0,05$, student's t-test) i intratrakialt insuflasjonstrykk induisert ved en i.v. injeksjon av ovalbumin (3mg/ml, i.v.), aspirin (5mg/kg, i.v.) og propranolol (6mg/kg, i.p.). Behandlede dyr sammenlignes statistisk med kontrolldyr behandlet samtidig med bærer. 30 Forbindelser som bedømmes som aktive ved inhibering av produksjonen av LTC₄/LTD₄-allergiformidlere ved inhibering av 5-lipoksygenase ifølge foreliggende forsøk antas å spille en betydelig rolle ved bronkopulmonære allergiske tilstander, f.eks. astma. Resultatene med hensyn til visse av de foretrukne forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er angitt i tabellene I og II nedenfor: 35

165191

45

TABELL I

| Forbindelse fra eksempel nr. | 5-lipoksygenase inhibering, in vitro, IC ₅₀ (μ M) | |
|---------------------------------|--|------|
| 5 | 4 | 1.40 |
| | 6 | 1.80 |
| | 12 | 0.33 |
| | 13 | 1.00 |
| 10 | 15 | 0.12 |
| | 17 | 0.30 |
| | 19 | 0.24 |
| | 20 | 0.82 |
| | 31 | 7.30 |
| 15 | 34 (sammenligningsforbindelse) | 100 |
| | 37 (sammenligningsforbindelse) | 55.0 |
| | 42 | 0.31 |

20

25

30

35

165191

TABELL II

| 5 Forbindelse fra eksempel Nr. | Antagonisme for OA-indusert bronnokonstriksjon i marsvin (min. effektiv dose) |
|--------------------------------------|---|
| 3 | 100mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 1) |
| 6 | 50mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 1) |
| 10 4 | 100mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 2) |
| 8 | 100mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 1) |
| 15 13 | 100mg/kg, i.g., 5 timer (bærer 2) |
| 19 | 32mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 2) |
| 20 20 34 | 32mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 2) |
| 37 | 100mg/kg, i.g., 3 timer (bærer 2) |
| 25 42 | 50mg/kg, i.g., 2 timer (bærer 1) |

Bærer 1 = 20% DMSO i polyetylenglykol

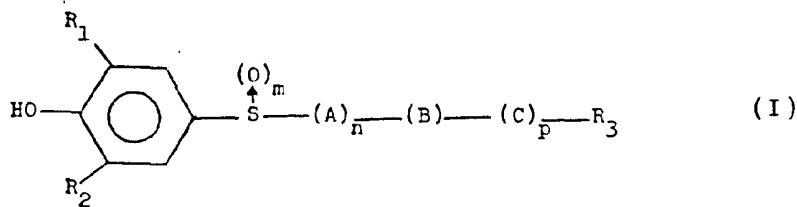
Bærer 2 = peanøtt olje

30
35
Det skal videre bemerkes at forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse ikke er funnet å være inhibitorer for hverken 12- eller 15-lipoksygenaser eller cyklooksygenase ved konsentrasjoner som inhiberer 5-lipoksygenase, hvilket ytterligere bekrefter spesifisiteten av foreliggende forbindelser for 5-lipoksygenase.

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en 5-lipoksygenase-
 5 inhiberende forbindelse med formelen



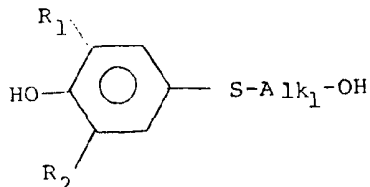
15 og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R_1 og R_2 er
 like eller forskjellige og uavhengige av hverandre står for
 tert-lavere alkyl eller fenyl; A står for metylen eller
 metylen substituert med lavere alkyl, di-lavere alkyl eller
 20 hydroksy, forutsatt at når A innbefatter hydroksymetylen er
 hydroksymetylengruppen ikke nabostående til heteroatom;

B står for svovel, sulfoksyd, sulfon, oksygen, -NH- eller
 nitrogen substituert med lavere alkyl, fenyl eller benzyl;

C står for metylen eller metylen substituert med lavere
 alkyl; R_3 står for CO_2H eller CO_2 -lavere alkyl; m er 0 eller
 25 1, n er 2,3 eller 4 og p er 1,2 eller 3,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n i n n b e f a t t e r

a) omsetning av en forbindelse av formelen



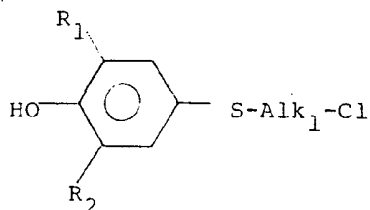
30 hvori R_1 og R_2 er som definert ovenfor og alk_1 står for $(A)_n$
 som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen

35 HX- Alk_2 - R_3 , hvori X står for B som definert ovenfor, under

den forutsetningen at når B i formel I er oksygen betyr HX halogen,

Alk₂ står for (C)p som definert ovenfor, og R₃ er CO₂H eller CO₂-lavere alkyl, eventuelt etterfulgt av omsetning med en base for å gi saltet, eller

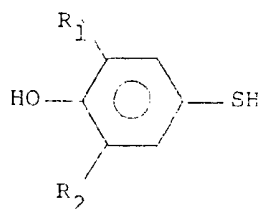
b) omsetning av en forbindelse av formelen



hvor R₁ og R₂ er som definert ovenfor og alk₁ står for (A)_n som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen

HX-Alk₂-R₃, hvor X står for (B) som definert ovenfor, Alk₂ står for (C)p som definert ovenfor og R₃ er CO₂H eller CO₂-lavere alkyl, eller

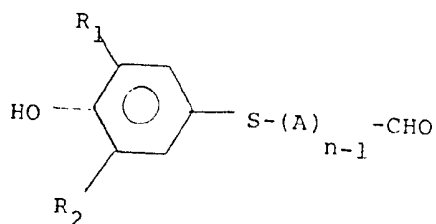
c) omsetning av en forbindelse av formelen



hvor R₁ og R₂ er som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen Cl-Alk₁-X-Alk₂-R₃, hvor alk₁ står for (A)_n som definert ovenfor, X står for (B) som definert ovenfor,

Alk₂ står for (C)p som definert ovenfor og R₃ er CO₂H eller CO₂-lavere alkyl, eller

d) omsetning av en forbindelse av formelen

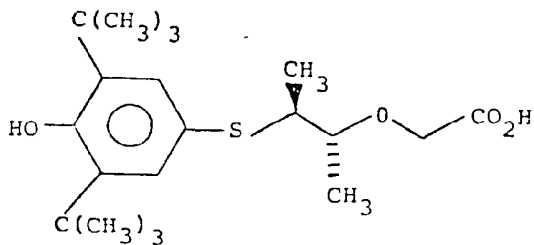


hvor R_1 , R_2 og $(A)_n$ er som definert ovenfor, med en for-

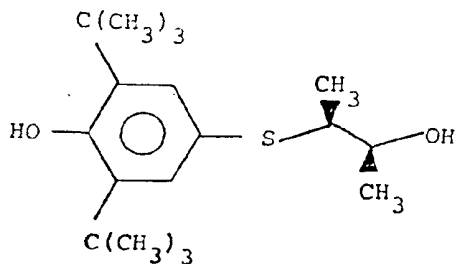
bindelse av formelen $\text{HN}-\overset{\text{Y}}{\text{Alk}}_2-\text{R}_3$, hvor Y står for hydrogen, lavere alkyl, fenyl, benzyl, substituert fenyl eller substituert benzyl, Alk_2 står for $(\text{C})_p$ som definert ovenfor og R_3 står for CO_2H eller CO_2 -lavere alkyl, under den forutsetningen at når R_3 er CO_2 -alkyl kan produktet eventuelt hydrolyseres med syre for å gi forbindelser hvor R_3 er CO_2H , og når R_3 er CO_2H kan produktet eventuelt omsettes med en base for å gi saltet.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse av formelen



karaktisert ved at den omfatter omsetning av en forbindelse med formelen



med kloreddiksyre.

165191

50

3.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av [[2-
[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-1-metylpro-
pyl]tio]eddiksyre eller et salt derav, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

4.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etoksy]-
eddiksyre eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

5.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
[2S*-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-1R*-
metylpropoksy]eddiksyre eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tilsvarende utgangsmaterialer
anvendes.

6.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
[2R*-[3,5-bis-(dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-1R*-
metylpropoksy]eddiksyre eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tilsvarende utgangsmaterialer
anvendes.

7.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
etyl[2R*-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-1R*-
metylpropoksy]acetat eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

8.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
etyl 4-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-
etyl]tio]butanoat eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t
v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

9.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av etyl [[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-tio]etyl]tio]acetat eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

10.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 1,1-dimetyletyl-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]etyl]tio]acetat eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

11.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av etyl[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-sulfinyl]etyl]tio]acetat eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

12.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av metyl[[3-[[3,5-bis(1,1dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-propyl](fenylmetyl)amino]acetat eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

13.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av [[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-propyl]-(fenylmetyl)amino]eddiksyrehydroklorid eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

165191

52

14.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
etyl[2S*-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]-1R*-
metylpropoksy]acetat eller et salt derav, k a r a k t e r i -
5 s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

15.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av [[4-
[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]tio]butyl]-
10 tio]eddiksyre eller et salt derav, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

15

20

25

30

35