



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **302294**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 233/70, 233/96, 277/14, 277/34

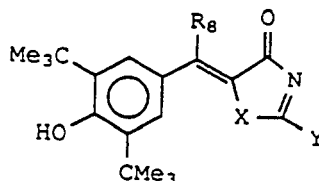
Patentstyret

(21) Søknadsnr	911231	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	26.03.91	(85) Videreføringsdag	27.03.90, US, 499937
(24) Løpedag	26.03.91	(30) Prioritet	18.01.91, US, 640711
(41) Alm. tilgj.	30.09.91		
(45) Meddelt dato	16.02.98		
(73) Patenthaver	Warner-Lambert Co, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, US		
(72) Oppfinner	Wiaczeslaw Antin Cetenko, Ann Arbor, MI, US David Thomas Connor, Ann Arbor, MI, US Jagadish Chandra Sircar, Ann Arbor, MI, US Roderick Joseph Sorenson, Ann Arbor, MI, US Paul Charles Unangst, Ann Arbor, MI, US		
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av antiinflammatoriske 3,5-di-tert.butyl-4-hydrokxy- fenylmetylen-derivater av 2-substituerte tiazolidinoner

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen
Forbindelser med formel I

(57) **Sammendrag**



I

og et farmasøytisk akseptabelt base- eller syreaddisjonssalt derav, hvor

Me er metyl,

X er S, O, NH eller N-lavere alkyl,

R₈ er hydrogen eller metyl,

Y er SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, NR₁R₂, NHCN, NHCNHR₃, NHNHCNH₂,

NHNHCNH₂, N(OH)COR₅, NR₄W, CHCO₂R₄, (CH₂)_mCO₂R₄, S(CH₂)_nCO₂R₆ eller NR₇COR₆,

hvor Z er O, S, NH, CN,

W er CO₂R₇ hvor R₇ er som definert nedenfor, CHCO₂H, (CH₂)_mCO₂H, (CH₂)_mOH, C(CH₂OH)₃,

n er 1, 2, 3, m er 1 til 5,

R₁, R₂ er H, lavere alkyl, arylalkyl eller (CH₂)_nNR₆R₇,

R₃ er H, alkyl eller aryl, R₄ er H eller alkyl, R₅ er alkyl, aryl eller CF₃, R₆ er H eller lavere alkyl, og R₇ er lavere alkyl,

er antiinflammatoriske midler som inhiberer 5-lipoksygenase eller cyklooksygenase eller begge.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

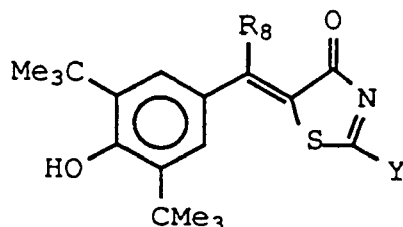
Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av antiinflammatoriske 3,5-di-tert.butyl-4-hydroksy-fenylmetylen-derivater av 2-substituerte tiazolidinoner.

3,5-Di-tertiær-butyl-4-hydroksyfenyl-derivater av 2-substituerte tiazolidinoner, oksazolidinoner og imidazolidinoner beskrives som en del i en rekke forbindelser.

I US patent nr. 5.208.250 beskrives f.eks. tiazolidinoner, oksazolidinoner og imidazolidinoner inklusive 3,5-di-t-butyl-4-fenol. Beskrivelsene i innledningen av nevnte US patent siterer andre beskrivelser, hvilke derfor utgjør en del av den foreliggende beskrivelse. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen avviker imidlertid fra disse ved 2-substituenten i tiazolidinonringsystemet.

Andre referanser beskriver forbindelser som har 2-substituenten ifølge den foreliggende oppfinnelse med forskjellige andre ringsystemer så som tiadiazoler, oksadiazoler eller triazoler, se US patent nr. 5.152.122. Slike referanser avviker imidlertid fra den foreliggende oppfinnelse ved både heteroarylringdelen og substituenten mellom heteroarylringen og 3,5-di-tertiær-butyl-4-hydroksyfenyldelen. Den foreliggende oppfinnelse er begrenset til ringer bundet med en metylendel.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en hittil ukjent forbindelse med formel I



I

og et farmasøytisk akseptabelt base- eller syreaddisjons salt derav,
hvor

Me er metyl,

R₈ er hydrogen eller metyl,

Y er SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, NR₁R₂, NHCN, NHCNHR₃,
 $\text{NHNHCN} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array} \text{NH}_2$, $\text{NHNHCN} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array} \text{NH}_2$, N(OR₆)R₄, N(OH)COR₅ eller NH- $\begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \\ | \\ \text{COOR}_4 \end{array}$
 hvor Z er O, S, NH, NCN,

n er 1, 2, 3,

m er 1 til 5,

R₁, R₂ er H,

R₃ er H, C₁-C₆-alkyl eller aryl,

R₄ er H eller C₁-C₆-alkyl,

R₅ er C₁-C₆-alkyl, aryl eller CF₃,

R₆ er H eller C₁-C₆-alkyl, og

R₇ er C₁-C₆-alkyl,

og "aryl" er fenyl eventuelt substituert med én, to eller tre substituentter, som hver for seg er alkyl med ett til fire karbonatomer, OR₄ hvor R₄ uavhengig er som definert ovenfor, SR₄ hvor R₄ uavhengig er som definert ovenfor, R₄C(O)O hvor R₄ uavhengig er som definert ovenfor, C(O)OR₄ hvor R₄ uavhengig er som definert ovenfor, hydroksymetyl, NR₆R₇ hvor R₆ og R₇ uavhengig er som definert ovenfor, nitro eller halogen.

Enhver slik forbindelse med formel I eller saltet derav kan anvendes ved fremstillingen av et terapeutisk legemiddel.

Det farmasøytiske preparat skal ansees å være profylaktisk mot de ovennevnte sykdommer eller tilstander.

Forbindelsene med formel I har aktivitet som inhibitorer av 5-lipoksygenase, cyklooksygenase eller begge enzymer, hvilket tilveiebringer anvendelse for det farmasøytiske preparat.

Foretrukne forbindelser med formel I er (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, metansulfonat (1:1)-salt, (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetyl-amino)-4(5H)-tiazolon, monohydroklorid, (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2,4-tiazolidindion-2-oxsim, (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-

(metyltio)-4(5H)-tiazolon, (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[hydroksy(1-metyletyl)amino]-4(5H)-tiazolon, [5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, cholin salt.

Mer foretrukket er (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, metansulfonat (1:1)-salt, (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolon, monohydroklorid, (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[hydroksy(1-metyletyl)amino]-4(5H)-tiazolon og [5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, cholin salt.

Mest foretrukket er (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, metansulfonat (1:1)-salt og (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolon, monohydroklorid.

Alkyl med ett til seks karbonatomer er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl eller heksyl og isomerer derav.

Halogen er klor, jod, brom eller fluor.

Aralkyl er aryl som definert ovenfor bundet via alkylenyl så som metylenyl, etylenyl, propylenyl, butylenyl og isomerer derav.

Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan inneholde geometriske isomerer. Oppfinnelsen omfatter således fremstilling av de individuelle isomerer og blandinger derav. De individuelle isomerer kan fremstilles eller isoleres ved kjente fremgangsmåter.

Fremstilling av en tautomer form av utvalgte forbindelser med formel I vil av en gjennomsnittsfagmann ansees for å ligge innenfor rammene av den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene med formel I er både nyttige som den frie base, og når det er mulig, som den frie syre eller et basesalt derav, samt i form av syreaddisjonssalter. Alle former kan fremstilles ifølge oppfinnelsen. I praksis svarer anvendelsen

av saltformen til anvendelsen av syren eller den frie base. Passende farmasøytisk akseptable salter innenfor oppfinnelsens rammer er slike som er avledet av mineralsyrer, så som saltsyre og svovelsyre, og organiske syrer så som metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre eller lignende, hvilket gir henholdsvis hydrokloridet, sulfamatet, metansulfonatet, benzensulfonatet, p-toluensulfonatet eller lignende, eller slike som er avledet av baser, så som passende organiske og uorganiske baser. Eksempler på egnede uorganiske baser for å danne salter med forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter hydroksydene, karbonatene og bikarbonatene av ammoniakk, natrium, litium, kalium, kalsium, magnesium, aluminium, sink eller lignende.

Salter kan også dannes med egnede organiske baser. Baser som er egnet for dannelsen av farmasøytisk akseptable base-addisjonssalter med forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse, omfatter organiske baser som er ikke-toksiske og sterke nok til å danne slike salter. Disse organiske baser danner en klasse, hvis grenser lett fastsettes av fagmannen. Klassen kan utelukkende for illustrasjonsformål nevnes å omfatte mono-, di- og trialkylaminer, så som metylamin, dimetylamin og trietylamin, mono-, di- og trihydroksyalkylaminer, så som mono-, di- og trietanolin, aminosyrer så som arginin og lysin, cholin, guanidin, N-metyl-glukosamin, N-metylpiperazin, morfolin, etylendiamin, N-benzylfenetylamin, tris(hydroksymetyl)aminometan eller lignende. (Se f.eks. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66(1), 1-19 (1977)).

Syreaddisjonssaltene av de basiske forbindelser fremstilles enten ved oppløsning av den frie base av forbindelse I i vann eller vandig alkoholoppløsning eller andre passende oppløsningsmidler inneholdende den passende syre eller base og isolere saltet ved inndampning av oppløsningen, eller ved omsetning av den frie base av forbindelse I med en syre såvel som omsetning av forbindelse I som har en syregruppe derpå, med en base slik at omsetningen foregår i et organisk oppløsningsmiddel, i hvilket tilfelle

saltet utfeller direkte eller kan opnås ved konsentrering av oppløsningen.

Basesaltene av forbindelsene med formel I beskrevet ovenfor fremstilles ved omsetning av den passende base med en støkiometrisk ekvivalent mengde av syreforbindelsene med formel I for å oppnå farmakologisk akseptable basesalter derav.

Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan også eksistere på hydratform eller solvat-former.

Nytten av forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av 5-lipoksygenase- eller cyklooksygenaseenzymet eller begge, eller ved behandling av beslektede sykdommer eller tilstander kan demonstreres ved deres effektivitet i forskjellige standardtestprosedyrer. En beskrivelse av hver prosedyre følger.

ARBL/ARBC helcelle 5-lipoksygenase og cyklooksygenase assays

Materialer

Den basofile leukemi-cellelinje fra rotter (RBL-1) ble oppnådd fra the American Type Culture Collection (Rockville, MD).

Radioimmunassay (RIA)-utstyr for LTB_4 og PGF_{20} ble oppnådd fra henholdsvis Amersham (Arlington Heights, IL) og Seragen (Boston, MA).

Alle vevskulturmedier ble oppnådd fra GIBCO (Grand Island, NY).

Fremgangsmåte

RBL-1 celler dyrkes i suspensjonskultur i Eagle's minimum essensielt medium supplert med 12% føtalt kalveserum ved 37°C i en inkubator med tilført luft-5% karbondioksyd. Cellene høstes ved sentrifugering. De vaskes med kald fosfatbufret saltvann pH 7,4 (PBS, NaCl 7,1 g, Na_2HPO_4 1,15 g, KH_2PO_4 0,2 g, og KCl 0,2 g/l). Til slutt suspenderes cellene i PBS inneholdende 1,0 mM kalsium ved en densitet på 2×10^6 cel-

ler/ml. Cellene inkuberes med og uten testmiddel (i DMSO) (1% DMSO har ingen innflytelse på arachidonsyre-metabolismen) i 10 minutter ved romtemperatur. Kalsium-ionofor A23187 (5 μ M) tilsettes og cellene inkuberes i 7 minutter ved 37°C. Reaksjonen stanses ved kjøling av reagensglassene på is i 10 minutter. Cellene separeres ved sentrifugering og supernatanten lagres ved -20°C. Alikvoter (100 μ l) analyseres for LTB₄ og PGF₂ α under anvendelse av radioimmunassay-utstyr tilveiebragt av ovennevnte.

Tabell I inneholder biokjemiske data oppnådd fra dette helcelle-assay som IC₅₀-verdier, hvilke beregnes som den mengde testforbindelse som forårsaker 50% inhibering eller % inhibering ved de angitte mikromol (μ M) av LTB₄ eller PGF₂ α dannelse.

Carragenanindusert rottefotpote-ødem-2 (CFE-2) assay: protokoll

Carragenan-oppløsning (1% vekt/volum) fremstilles ved å oppløse 100 mg carragenan (Marine Colloidal Div., Springfield, NJ) i 10 ml steril saltvannsoppløsning (0,9%) (Travenol). Oppløsningen omrystes i 30 til 45 minutter. Dyrene doseres med en forbindelse 1 time før carragenan-utfordring. Fotpoteødem fremkalles ved å injisere 0,10 ml av 1% carragenan subkutant i høyre bakpotes tredepute hos hver rotte under lett bedøvelse. Start-fotpote-volumet måles umiddelbart etter carragenan-utfordring under anvendelse av kvikksølvpletysmografi (Buxco Electronics). Ødemet måles 5 timer etter carragenaninnngivelse. Forskjellen mellom 5-timers- og startfotpotevolumet uttrykkes som delta ødem. Delta ødemet for hver testgruppe av dyr anvendes til å beregne prosent inhibering av ødem oppnådd med forbindelsen ved testdosen sammenlignet med bærer-kontrollgruppen. Dataene i tabell I (den dose ved hvilken oppsvulmning inhiberes med den angitte prosent) beregnes ved probit-analyse for den dose ved hvilken prosent inhibering forekommer.

Mykobakterium-indusert rottetredepute-ødem assay (MFE): protokoll

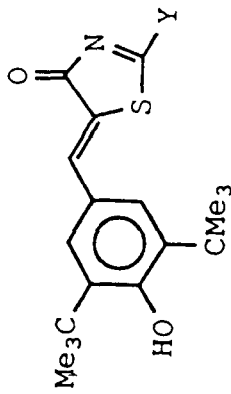
Mykobakterium butyricum (5 mg/ml) suspenderes i

paraffinolje ved sonikering i 10 minutter i et isbad. Tredeputeødem fremkalles på dag 0 ved å injisere 0,1 ml Mykobakterium-blanding i venstre bakpote av lett bedøvede rotter. Oppsvulmning i den injiserte bakpote bestemmes ved kvikksølv-pletysmografi 72 timer etter injeksjon. Grupper av rotter behandles med testforbindelser (suspendert i 0,5% hydroksypropylmetylcellulose med 0,2% Tween-80) eller bærer 1 time før Mykobakterium-injeksjon og på dag 1 og 2. Inhibering av oppsvulmning bestemmes ved å sammenligne endringen i bakpote-volum hos rotter behandlet med forbindelsene og rotter behandlet med bærer. ID_{40} (dosen ved hvilken oppsvulmning inhiberes med 40%) beregnes ved probit-analyse eller vises som % inhibering ved dosen uttrykt som μM , dvs. % ved μM .

Gastrisk ulcerogenisitet (UD): protokoll

Wistar-rotter av hannkjønn (100-250 g) fastes i 24 timer. Etter faste administreres testforbindelser oralt (i 2 ml/kg 0,5% hydroksypropyl-metylcellulose) og rottene nektes adgang til mat og vann i ytterligere 6 timer. Rottene avlives derefter med CO_2 slik at maven kan fjernes, åpnes langs den store kurvatur, og undersøkes på tilstedeværelse av gastriske ulcere. Resultater uttrykkes som prosenten av rotter med gastriske ulcere ved en gitt dose eller som UD_{50} (den dose som forårsaker ulcere i 50% av rottene).

TABELL 1



Eks. nr.	Y	% veđ µM/		ID ₄₀ (mg/kg) CFE	% veđ µM/ MFE	Gastrisk ulcerogenicitet UD ₅₀
		ARBL	ARBC			
1B	NH ₂	100% @ 10 ^b	80% @ 10 ^d	<10	<10	N @ 200 ^e
3	N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	1.7 ^a	0.33 ^c	41% @ 10	13.2	
4	NHOH	100% @ 10 ^b	81% @ 10 ^d	32% @ 10 17% @ 30		
5	SCH ₃	0.5/0.8 ^a	<0.6 ^c	47% @ 30 36% @ 10	27% @ 2 23% @ 50	
12	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH-CHCOOH} \end{matrix}$	100% @ 10 ^b	55% @ 10 ^d			
7	$\begin{matrix} \text{S} \\ \\ \text{NH-NH-C-NH}_2 \end{matrix}$	0.39 ^a	4.55 ^c			
9	NHCN	0.63 ^a	0.16 ^c	49% @ 30 32% @ 3		
16	$\begin{matrix} \text{NH} \\ \\ \text{NH-C-NH}_2 \end{matrix}$	100% @ 10 ^b	87% @ 10 ^d			

^a IC₅₀ for LTB₄ inhibering

^b % inhibering af LT ved 10 µM

^c IC₅₀ for PGF_{2α}

^d % inhibering af PGF_{2α}

^e N er ikke aktiv ved den testede dosis

En alminnelig lege eller dyrlege bestemmer lett hvilket individ som oppviser symptomer på én eller flere av de ovenfor beskrevne sykdommer. Uansett den valgte administreringsmåte formuleres forbindelsene med formel I til farmasøytisk akseptable doseformer ved konvensjonelle fremgangsmåter kjent i den farmasøytiske teknikk.

Forbindelsene kan administreres i orale doseformer så som tabletter, kapsler, piller, pulvere eller granulater. De kan også administreres rektalt eller vaginalt i former så som suppositorier eller bougier. De kan også innføres parenteralt (f.eks. subkutant, intravenøst eller intramuskulært) under anvendelse av former kjent i den farmasøytiske teknikk. De introduseres også direkte på det angrepne område (f.eks. i form av øyendråper eller ved inhalering). Ved behandling av astma eller allergier, særlig dermatologiske forstyrrelser så som erytem, psoriasis og acne kan forbindelsene også administreres topisk i form av salver, geléer eller lignende. Den generelle foretrukne administreringsmåte er imidlertid oralt.

En effektiv, men ikke-toksisk mengde av forbindelsen anvendes ved behandling. En gjennomsnittlig lege eller dyrlege kan lett bestemme og ordinere den virksomme mengde av forbindelsen for å forhindre eller stanse utviklingen av tilstanden, for hvilken behandling administreres. Legen eller dyrlegen kan på denne måte først anvende relativt lave doser, hvorefter dosen økes inntil det oppnås en maksimal reaksjon.

Ved bestemmelse av når en lipoksygenase-, cyklo-oksxygenase- eller dobbelt lipoksygenase/cyklooksxygenase-inhibitor indikeres, skal selvfølgelig inter alia den særlige tilstand og dens alvorlighetsgrad, såvel som alder, kjønn, vekt og lignende av det individ som skal behandles tas i betraktning, og denne bestemmelse ligger innenfor den behandelende leges kompetanse.

For medisinsk anvendelse vil den nødvendige mengde av en forbindelse med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for å oppnå en terapeutisk virkning selvfølgelig både variere med den særlige forbindelse, administrerings-

måten, pattedyret under behandling og den særlige forstyrrelse eller sykdom det dreier seg om. En egnet dose av en forbindelse med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav til et pattedyr som lider av eller ser ut til å lide av en hvilken som helst av de ovennevnte tilstander, er 0,1 μg til 500 mg av forbindelsen pr. kg legemsvekt. I tilfelle av systemisk administrering kan dosen ligge i området fra 0,5 til 500 mg av forbindelsen pr. kg legemsvekt, idet det mest foretrukne doseområde er 0,5 til 50 mg/kg pattedyrslegemsvekt administrert to til tre ganger daglig. I tilfelle av topisk administrering f.eks. på huden eller øyet kan en passende dose ligge i området fra 0,1 ng til 100 μg av forbindelsen pr. kg, typisk ca. 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

I tilfelle av oral dosering for behandling eller profylakse av artritt eller inflammasjon i alminnelighet av en hvilken som helst årsak kan en passende dose av en forbindelse med formel I eller et fysiologisk akseptabelt salt derav være som spesifisert i foregående avsnitt, men er fortrinnsvis fra 1 mg til 10 mg av forbindelsen pr. kg, idet det mest foretrukne doseområde er fra 1 mg til 5 mg/kg pattedyrlegemsvekt f.eks. fra 1 til 2 mg/kg.

Det er åpenbart at den gjennomsnittlige lege eller dyrlege lett kan bestemme og ordinere den virksomme mengde av forbindelsen til å forhindre eller stanse utviklingen av den tilstand, for hvilken behandling administreres. Som følge herav kan legen eller dyrlegen først anvende relativt lave doser, hvorefter dosen økes inntil maksimum reaksjon oppnås.

Selv om det er mulig å administrere en aktiv ingrediens alene, foretrekkes det å presentere den som en farmasøytisk formulering som omfatter en forbindelse med formel I eller et farmakologisk akseptabelt syreaddisjons- eller basesalt derav og en farmakologisk akseptabel bærer.

Utover forbindelsene med formel I kan de farmasøytiske preparater også inneholde andre aktive ingredienser så som cyklooksigenase-inhibitorer, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), perifere analgetiske midler så som zomepirac, diflunisal eller lignende. Vektforholdet mellom

forbindelser med formel I og den annen aktive ingrediens kan varieres og vil avhenge av den virksomme dose av hver ingrediens. Generelt vil det anvendes en virksom dose av hver. Når en forbindelse med formel I således kombineres med f.eks et NSAID, vil vektforholdet mellom forbindelsen med formel I og NSAID generelt ligge i området fra ca. 1000:1 til ca 1:1000, fortrinnsvis ca. 200:1 til ca. 1:200. Kombinasjoner av en forbindelse med formel I og andre aktive ingredienser vil generelt også ligge innenfor førnevnte område, men i hvert tilfelle bør en virksom dose av hver aktiv ingrediens anvendes.

Kombinasjoner av en forbindelse med formel I og andre aktive ingredienser vil generelt ligge innenfor ovennevnte forhold.

NSAIDs kan karakteriseres i fem grupper:

- (1) propionsyrederivatene,
- (2) eddiksyrederivatene,
- (3) fenaminsyrederivatene,
- (4) bifenyلكarboksylysyrederivatene, og
- (5) oxicamene

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

De propionsyrederivater som kan anvendes, omfatter: ibuprofen, ibuprofen aluminum, indoprofen, ketoprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, fenbufen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, tiaprofen, fluprofen og bucloxinsyre. Strukturelt beslektede propionsyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også omfattet av denne gruppe.

Således er "propionsyrederivater" som definert her ikke-narkotiske analgetiske/ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler med en fri $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ gruppe (hvilken eventuelt kan være en farmasøytisk akseptabel salt-gruppe, f.eks. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), typisk bundet direkte eller via en karbonylfunksjon til et ringsystem, fortrinnsvis til et aromatisk ringsystem.

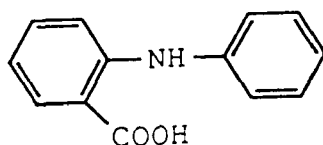
De eddiksyrederivater som kan anvendes, omfatter:

indometacin som er et foretrukket NSAID, sulindac, tolmetin, zomepirac, diclofenac, fenclofenac, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acemetacin, fentiazac, clidanac, oxpinac og fenclozinsyre. Strukturelt beslektede eddiksyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også omfattet av denne gruppe.

Således er "eddiksyrederivater" som definert her ikke-narkotiske analgetiske/ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler med en fri $-CH_2COOH$ gruppe (hvilken eventuelt kan være en farmasøytisk akseptabel saltgruppe, f.eks. $-CH_2COO^- Na^+$), typisk bundet direkte til et ringsystem, fortrinnsvis til et aromatisk eller heteroaromatisk ringsystem.

De fenaminsyrederivater som kan anvendes, omfatter: mefanaminsyre, meclofenaminsyre, flufenaminsyre, nifluminsyre og tolfenaminsyre. Strukturelt beslektede fenaminsyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også omfattet av denne gruppe.

Således er "fenaminsyrederivater" som definert her ikke-narkotiske analgetiske/ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler som inneholder basisstrukturen:

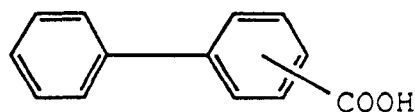


hvilken kan bære en rekke forskjellige substituenten og i hvilken den frie COOH-gruppe kan ha form av et farmasøytisk akseptabelt salt f.eks. $COO^- Na^+$.

Bifenylylkarboksylsyrederivatene som kan anvendes omfatter: diflunisal og flufenisal. Strukturelt beslektede bifenylylkarboksylsyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også omfattet av denne gruppe.

Således er "bifenylylkarboksylsyrederivater" som definert her ikke-narkotiske analgetiske/ikke-steroid antiinflam-

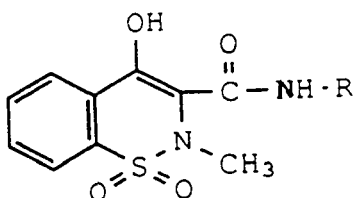
matoriske legemidler som inneholder basisstrukturen:



hvilken kan bære en rekke forskjellige substituentter og i hvilken den frie COOH-gruppe kan ha form av et farmasøytisk akseptabelt salt f.eks. $\text{COO}^- \text{Na}^+$.

Oxicamene som kan anvendes i den foreliggende oppfinnelse omfatter: piroxicam, sudoxicam, isoxicam og 4-hydroksyl-1,2-benzotiazin-1,1-dioksyd-4-(N-fenyl)-karboksamid. Strukturelt beslektede oxicamer med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også omfattet av denne gruppe.

Således er "oxicamer" som definert her ikke-narkotiske analgetiske/ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler med den generelle formel:



hvor R er et aryl- eller heteroarylringsystem.

Følgende NSAIDs kan også anvendes:

acemetacin, alminoprofen, natriumamfenac, aminoprofen, anitrazafen, antrafenin, auranofin, bendazac, lysinat, benzydamin, beprozoin, broperamol, bufezolac, carprofen, cinmetacin, ciproquazon, clidanac, cloximat, dazidamin, deboxamet, delmetacin, detomedin, dexindoprofen, diacerein, di-fisalamin, difenpyramid, emorfazon, enfenaminsyre, enolicam, epirizol, etersalat, etodolac, etofenamat, fanetizolmesylat, fenclofenac, fenclorac, fendosal, fenflumizol, fentiazac, feprazon, floktafenin, flunixin, flunoxaprofen, fluproquazon,

fopirtolin, fosfosal, furclopofen, furofenac, glucametacin, guaimesal, ibuproxam, isofezolac, isonixim, isoprofen, isoxepac, isoxicam, lefetamin, HCl, leflunomid, lofemizol, kalsium-lonazolac, lotifazol, loxoprofen, lysin, clonixinat, natrium-meclofenamat, meseclazon, microprofen, nabumeton, nictindol, nimesulid, orpanoxin, oxametacin, oxapadol, oxaprozin, perisoxalcitrat, pimeprofen, pimetacin, piproxen, pirazolac, pirfenidon, pirprofen, pranoprofen, proglumetacinmaleat, proquazon, pyridoxiprofen, sudoxicam, suprofen, talmetacin, talniflummat, tenoxicam, tiazolinobutazon, tielavin B, tiaprofensyre, tiaramid, HCl, tiflamizol, timegadin, tioxaprofen, tolfenaminyre, tolpadol, tryptamid, ufenamat og zidometacin.

NSAIDs som også kan anvendes omfatter videre salicylatene, særlig aspirin og fenylbutazonene og farmasøytisk akseptable salter derav.

Farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene med formel I kan også som den annen aktive ingrediens inneholde antihistaminmidler så som benadryl, dramamin, histadyl, fenergan eller lignende. Alternativt kan de inneholde prostaglandinantagonister så som dem som er beskrevet i EP patentansøking nr. 11.067 eller tromboksanantagonister så som dem som er beskrevet i US patentskrift nr. 4.237.160. De kan også inneholde histidindekarboksylaseinhibitorer så som Ó-fluormetylhistidin beskrevet i US patentskrift nr. 4.325.961. Forbindelsene med formel I eller II kan også hensiktsmessig kombineres med en H₁- eller H₂-receptorantagonist som f.eks. cimetidin, ranitidin, terfenadin, famotidin, temelastin, acrivastin, loratadin, cetrizin, tazifyllin, azelastin, aminotiadiazoler beskrevet i EP-81102976.8 eller lignende forbindelser så som dem som er beskrevet i US patentskrift nr. 4.283.408, nr. 4.362.736 og nr. 4.394.508 og EP patentansøking nr. 40.696. De farmasøytiske preparater kan også inneholde en K⁺/H⁺-ATPase-inhibitor så som omeprazol beskrevet i US patentskrift nr. 4.255.431 eller lignende. Alle de ovennevnte referanser utgjør en del av den foreliggende beskrivelse.

Forbindelsene med formel I fremstilles ved de efterfølgende fremgangsmåter som representerer foreliggende oppfinnelse.

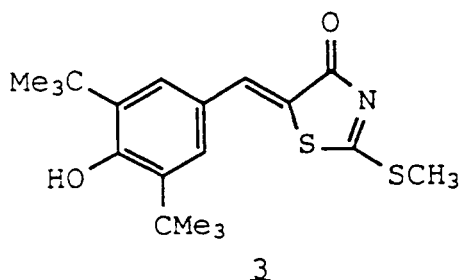
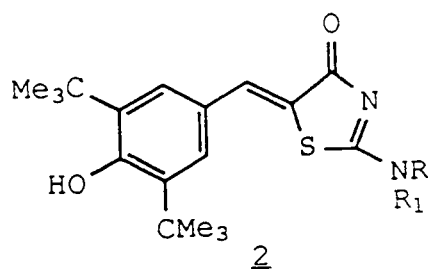
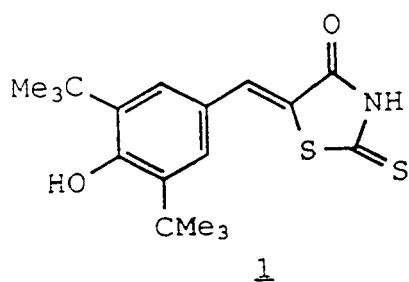
Fremgangsmåte for fremstilling av 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksyfenylmetylanderivater av 2-substituerte tiazolidinoner som antiinflammatoriske midler

En generell fremgangsmåte for fremstilling av benzyldenforbindelsen 2 er kondensasjon av tionet 1 (Iso Katsumi et al Chem. Pharm. Bull., 34(4); 1619-1627 (1986)) med aminer så som hydroksylamin, N-metylhydroksylamin og N,N-dimetyletylamin i hydroksyl-oppløsningsmidler så som metanol, etanol eller isopropanol ved temperaturer fra 24-100°C under utvikling av hydrogensulfid. Variasjoner i definisjonen av Y som finnes i forbindelser med formel I, fremstilles ved fremgangsmåter som er analoge med de i US patentansøking nr. 426.814 innlevert 30. oktober 1989, og offentliggjort i EP patentansøking 89121896.8 beskrevne, hvilke derfor utgjør en del av den foreliggende beskrivelse.

En alternativ fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen 2 ovenfor er kondensasjon av metylmerkaptoforbindelsen 3 med aminer så som N-isopropylhydroksylamin, N-cykloheksylhydroksylamin, metoksylamin, vandig metylamin, vandig dimetylammin, guanidin eller tiosemikarbazid i alkohol-oppløsningsmidler ved temperaturer fra 24-100°C under utvikling av metylmerkaptan.

En annen fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen 2 ovenfor er kondensasjon av metylmerkaptoforbindelsen 3 med cyanamid, glycin, dl-alanin eller 2-cyanoacetamid i hydroksyl-oppløsningsmidler så som metanol, etanol eller isopropanol ved temperaturer fra 40-100°C i nærvær av kalium-t-butoksyd.

3,5-di-tert-butyl-4-hydroksy-2-metylmerkaptoforbindelsen 3 anvendes som utgangsmateriale for en rekke forskjellige transformasjoner. Forbindelsen 3 syntetiseres fra 1 ved omsetning med metyljodid i dioksan i nærvær av trietylammin ved 0-50°C.



En fagmann vil gjenkjenne variasjoner i rekkefølgen og i de passende reaksjonsbetingelser fra de analoge reaksjoner vist eller på annen måte kjente, hvilke hensiktsmessig kan anvendes i fremgangsmåtene ovenfor for fremstilling av forbindelsene med formel I.

Introduksjon og fjernelse av slike oksygenbeskyttelsesgrupper er velkjent innenfor den organiske kjemi, se f.eks. "Protective Groups in Organic Chemistry" J.F.W. McOmie, ed. (New York, 1973), side 43ff, 95ff, J.F.W. McOmie, *Advances in Organic Chemistry*, vol. 3, 159-190 (1963), J.F.W. McOmie, *Chem. & Ind.*, 603 (1979) og T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" Wiley (New York), 1981, kapitel 2, 3 og 7.

Eksempler på egnede oksygenbeskyttelsesgrupper er benzyl, trialkylsilyl, etoksyetyl, metoksyetoksymetyl, metoksymetyl, trialkylsilyletyl eller lignende.

I den her beskrevne fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen for fremstilling av forbindelser med formel I er behovet for beskyttelsesgrupper generelt velkjent for en fagmann, og som følge herav er anvendelsen av passende beskyttelsesgrupper nødvendigvis forutsatt ved fremgangsmåtene i skjemaene, selv om slike grupper ikke behøver å være illustrert.

Produktene fra de her beskrevne reaksjoner isoleres på konvensjonell måte så som ved ekstraksjon, destillasjon, kromatografi eller lignende.

Utgangsmaterialer som ikke er beskrevet her, er kommersielt tilgjengelige, kjente eller kan fremstilles ved i teknikken kjente fremgangsmåter.

Saltene av forbindelsene med formel I beskrevet ovenfor fremstilles ved å omsette den passende base eller syre med en støkiometrisk ekvivalent mengde av forbindelsene med formel I.

Oppfinnelsen belyses ytterligere ved de etterfølgende eksempler. Slike eksempler er ikke begrensende.

Eksempel 1

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon

En blanding av 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzaldehyd (9,4 g, 0,04 mol), pseudotiohydantoin (4,7 g, 0,0405 mol), natriumacetat (8,3 g, 0,1 mol) og iseddiksyre (200 ml) omrøres og oppvarmes ved tilbakeløpskjøling i 21 timer. Den avkjølte blanding settes til isvann, og det utfelte faste stoff filtreres og vaskes med vann. Det faste residuum oppløses i eter og vaskes suksessivt med vann, vandig natriumbikarbonat-oppløsning og vann. Ekstrakten tørres og oppløsningsmidlet fjernes for å oppnå 9,4 g residuum. Råproduktet omkrystalliseres fra metanolenylacetat for å oppnå 3,8 g (38%) (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, smp. 277-279°C.

Analyse for $C_{18}H_{24}N_2O_2S$:

Beregnet: C 65,03, H 7,28, N 8,43, S 9,64.

Funnet : C 64,90, H 7,30, N 8,21, S 9,50.

Eksempel 1B

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon-metansulfonat (1:1) salt

En oppløsning av metansulfonsyre (0,75 g, 0,0078 mol) i tetrahydrofuran (4 ml) settes til en omrørt oppløsning av 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-

4-tiazolidinon (2,32 g, 0,007 mol) i tetrahydrofuran (189 ml) ved romtemperatur. Blandingen omrøres i 25 minutter og oppløsningsmidlet fjernes $<30^{\circ}\text{C}$ under redusert trykk. Residuet tritureres med eter og det resulterende faste stoff oppsamles, vaskes med eter for å oppnå 2,99 g faststoff, smp. 252°C (dek.). Residuet omkrystalliseres fra metanolener for å oppnå 2,67 g (89,3%) (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon-metansulfonat (1:1) salt, smp. 252°C (dek.).

Analyse for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}\cdot 0,13\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 52,96, H 6,61, N 6,50, S 14,88.

Funnet : C 52,58, H 6,57, N 6,38, S 14,94.

Eksempel 2

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(hydroksymetylamino)-4(5H)-tiazolon

En blanding av N-metylhydroksylamin,hydroklorid (12,52 g, 0,15 mol), bariumkarbonat (14,8 g, 0,075 mol), etanol (50 ml) og vann (50 ml) omrøres ved romtemperatur i ti minutter. 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-tiokso-4-tiazolidinon (se Ikuo Katsumi et al Chem. Pharm. Bull., 34(4), 1619-1627 (1986)) (17,5 g, 0,05 mol) og etanol (600 ml) settes dertil og den resulterende blanding omrøres og tilbakeløpskjøles i 8 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter, filtreres og oppløsningsmidlet fjernes ved 45°C under redusert trykk. Residuet behandles med isvann og det resulterende faste stoff separeres ved filtrering, vaskes med vann og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase tørres og konsentreres for å oppnå 19 g residuum. Residuet lynkromatograferes over silikagel (214 g), først under elue-ring med metylenklorid og derefter med metylenklorid-metanol (9:1) for å oppnå 11,5 g rent produkt. Det omkrystalliseres fra metanol-etylacetat for å oppnå 8,6 g (48%) (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(hydroksymetylamino)-4(5H)-tiazolon, smp. $199-200^{\circ}\text{C}$ (dek.).

Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

Beregnet: C 62,96, H 7,23, N 7,73, S 8,84.

Funnet : C 62,72, H 7,23, N 7,43, S 8,59.

Eksempel 3

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolon, monohydroklorid

En oppløsning av 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolon (8,3 g, 0,022 mol) i 50 ml metylenklorid behandles med eterisk saltsyre for å oppnå 9,1 g (kvantitativt utbytte) rent produkt, smp. 177-179°C. Det omkrystalliseres fra metylenklorid-metanolener for å oppnå 6,0 g (66%) analytisk rent (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolon, monohydroklorid, smp. 177-179°C.

Analyse for $C_{20}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$:

Beregnet: C 58,17, H 7,08, N 6,78, S 7,76, Cl 8,58.

Funnet : C 58,60, H 7,20, N 6,81, S 7,85, Cl 8,31.

Eksempel 4

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2,4-tiazolidindion-2-oxim

En blanding av hydroksylamin, hydroklorid (40,75 g, 0,59 mol), kalium-t-butoksyd (60,6 g, 0,54 mol) og metanol (500 ml) omrøres ved romtemperatur i 25 minutter. En oppløsning av 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-tiokso-4-tiazolidinon (49,64 g, 0,14 mol) i metanol (2,5 l) tilsettes derefter og blandingen omrøres og tilbakesløpskjøles i 23 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter, filtreres og oppløsningsmidlet avdampes ved 45°C under redusert trykk. Residuet behandles med isvann og det resulterende faste stoff separeres, vaskes med vann og oppløses derefter i eter. Den organiske fase tørres for å oppnå 15 g av et faststoff. Faststoffet omkrystalliseres fra eter-toluen for å oppnå 14,6 g (30%) rent (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2,4-tiazolidindion-2-oxim, smp. 241°C (dek.).

Forbindelsen i eksempel 4 fremstilles også via BaCO_3 -metoden som beskrevet i eksempel 2 under anvendelse av passende tilsvarende utgangsmaterialer.

Eksempel 5

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyll]metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon

En oppløsning av 5-[(3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)metylen]-2-tiokso-4-tiazolidinon (69,9 g, 0,2 mol) og trietylamin (20,24 g, 0,2 mol) i dioksan (1,1 l) omrøres ved romtemperatur i 1 time. Metyljodid (141,9 g, 1 mol) tilsettes og reaksjonsblandingen omrøres i ytterligere 20 timer. Blandingen filtreres og overskudd av oppløsningsmiddel fjernes $<40^\circ\text{C}$ under redusert trykk. Den avkjølte blanding settes til is-vann og ekstraheres med kloroform. Oppløsningen vaskes med vann og konsentreres for å oppnå et residuum. Residuet omkrystalliseres først fra toluen og derefter fra metanol for å oppnå 19,2 g (26%) rent produkt, smp. $159-160^\circ\text{C}$. De kombinerte filtrater inndampes og residuet omkrystalliseres fra metanol for å oppnå ytterligere 20,7 g (29%) (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyll]metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon, smp. $159-160^\circ\text{C}$.

Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$:

Beregnet: C 62,77, H 6,93, N 3,85, S 17,64.

Funnet : C 62,80, H 6,54, N 3,47, S 17,72.

Eksempel 6

(Z)-N-[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyll]metylen]-4-okso-2-tiazolidinyliden]glycin

En blanding av glycin (2,25 g, 0,03 mol), kalium-t-butoksyd (2,81 g, 0,025 mol) og etanol (700 ml) omrøres ved romtemperatur i 15 minutter. 5-[(3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon (7,27 g, 0,02 mol) tilsettes og blandingen tilbakeløpskjøles med omrøring i 20 timer. Blandingen filtreres derefter og oppløsningsmidlet fjernes ved 40°C under redusert trykk. Residuet behandles med is-vann, forsures med 1 N vandig saltsyre og

ekstraheres med eter. Den organiske fase vaskes med vann, tørres og oppløsningsmidlet fjernes for å oppnå 7,75 g faststoff. Det rå faststoff omkrystalliseres fra tetrahydrofuran-eter for å oppnå 2,95 g (38%) rent (Z)-N- [5- [[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4-okso-2-tiazolidinyliden]glycin, smp. 260°C (dek.).

Analyse for $C_{20}H_{26}N_2O_4S \cdot 0,25C_4H_8O$:

Beregnet: C 61,74, H 6,91, N 6,86, S 7,85.

Funnet : C 61,82, H 7,08, N 6,50, S 7,55.

Eksempel 7

(Z)-2-[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4-okso-2-tiazolidinyliden]hydrasinkarbotiamid

En blanding av 5-[(3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon (6,13 g, 0,0169 mol) og tiosemikarbazid (1,53 g, 0,0169 mol) i etanol (300 ml) tilbakekjøles under omrøring i 7 timer. Etter henstand natten over ved romtemperatur separeres produktet ved filtrering, vaskes med etanol for å oppnå 5,78 g fast stoff. Det omkrystalliseres fra DMF-metanol for å oppnå 3,4 g (47%) rent (Z)-2-[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]-metylen]-4-okso-2-tiazolidinyliden]-hydrasinkarbotiamid, smp. 200-202°C.

Analyse for $C_{19}H_{26}N_4O_2S_2 \cdot H_2O$:

Beregnet: C 53,75, H 6,65, N 13,20.

Funnet : C 53,76, H 6,48, N 13,24.

Eksempel 8

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[hydroksy(1-metyletyl)amino]-4(5H)-tiazolon

En blanding av N-isopropylhydroksylamin,hydroklorid (5,5 g, 0,049 mol), kalium-t-butoksyd (4,83 g, 0,043 mol) og etanol (500 ml) omrøres ved romtemperatur i 15 minutter. 5-[(3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon (7,27 g, 0,02 mol) tilsettes derefter og blandingen tilbakekjøles under omrøring i 6 timer. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet under redusert trykk helles den avkjølte

reaksjonsblanding i en blanding av is-vann inneholdende 1 N saltsyre og ekstraheres med eter. Den organiske fase vaskes med vann, tørres og oppløsningsmidlet avdampes for å oppnå 7,7 g residuum. Residuet lynkromatograferes på silikagel (202 g), først under eluering med metylenklorid og derefter med metylenklorid-metanol (9:1) for å oppnå 7,0 g rensset produkt. Det omkrystalliseres fra metylenklorid-etylacetat-eter for å oppnå 4,2 g (54%) rent (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[hydroksy(1-metyletyl)amino]-4(5H)-tiazolidinon, smp. 208°C (dek.).

Analyse for $C_{21}H_{30}N_2O_3S$:

Beregnet: C 64,58, H 7,74, N 7,17.

Funnet : C 64,52, H 7,67, N 6,92.

Eksempel 9

[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyll]cyanamid

En oppløsning av cyanamid (5,04 g, 0,12 mol) og kalium-t-butoksyd (12,28 g, 0,11 mol) i etanol (1 l) omrøres ved romtemperatur i 15 minutter. 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon (36,36 g, 0,1 mol) settes derefter til oppløsningen og blandingen tilbakeløpskjøles under omrøring i 23 timer. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet (~650 ml) helles den avkjølte reaksjonsblanding i en blanding av is-vann inneholdende 1 N saltsyre. Det faste stoff frafiltreres, vaskes med vann og oppløses derefter i etertylacetat. Den organiske fase vaskes med vann, tørres og oppløsningsmidlet fjernes for å oppnå 35,7 g faststoff. Faststoffet omkrystalliseres fra metanol for å oppnå 25,1 g (70%) rent [5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyll]cyanamid, smp. 240-242°C.

Analyse for $C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot 0,2CH_3OH$:

Beregnet: C 63,38, H 6,59, N 11,55, S 8,81.

Funnet : C 63,18, H 6,70, N 11,55, S 8,75.

Eksempel 9B

[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, cholinsalt

Til en oppløsning av [5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid (12,7 g, 0,035 mol) settes cholinbikarbonat (12,1 g, 0,034 mol, 46,6% vandig). Blandingen tilbakeløpskjøles i to timer. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet, nedbrytes residuet med etylacetat, avkjøles derefter og bunnfallet separeres ved filtrering, vaskes med etylacetat for å oppnå 15 g rent produkt, smp. 189-190°C. Det omkrystalliseres fra metanolenylacetat for å oppnå 14,02 g (89,3%) hvitt krystallinsk analytisk rent [5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, cholinsalt, smp. 189-190°C.

Analyse for $C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot C_5H_{14}NO$:

Beregnet: C 62,58, H 7,88, N 12,16, S 6,96.

Funnet : C 62,53, H 7,86, N 12,21, S 7,14.

Eksempel 10

(Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[[2-(dimetylamino)etyl]amino-4(5H)-tiazolon

En blanding av 5-[(3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl)metylen]-2-tiokso-4-tiazolidinon (6,99 g, 0,02 mol), N,N-dimetylaminoetylamin (5,29 g, 0,06 mol) og etanol (250 ml) tilbakeløpskjøles under omrøring i 7,5 timer.

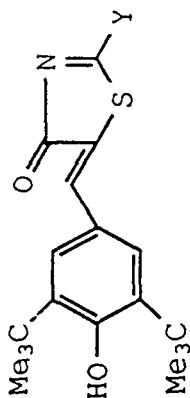
Oppløsningsmidlet destilleres av under redusert trykk og residuet omkrystalliseres fra toluen for å oppnå 5,7 g fast stoff. Det faste stoff omkrystalliseres fra metanolenylacetat-toluen for å oppnå 3,4 g (42%) rent (Z)-5-[[2,6-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[[2-(dimetylamino)etyl]amino-4(5H)-tiazolon, smp. 209-211°C.

Analyse for $C_{22}H_{33}N_3O_2S$:

Beregnet: C 65,48, H 8,24, N 10,41.

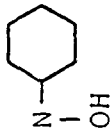
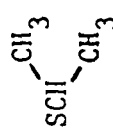
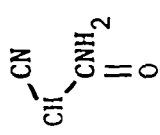
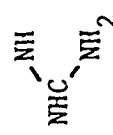
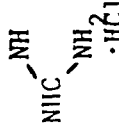

Funnet : C 65,38, H 8,34, N 10,19.

Ved å følge fremgangsmåten i eksempel 1-10, fremstilles følgende eksempler under anvendelse av passende tilsvarende utgangsmaterialer.



Eks. nr.	Y	Smp °C	Utbytte % g	Metode Eksempel	Kromatografi Eluerings- oppl.middel	Rensnings- oppl.middel	Empirisk formel	Analyse			
								C	H	N	S Cl
								bereg./funnet			
1C	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCCO}_2\text{H}$ \parallel HCCOOH	198-200	45 6.1	1B		metanol-eter	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$	58.91; 58.76;	6.29; 6.40;	6.25; 6.54;	7.15; 7.15
1D	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	237-239	69 9.31	1B		metanol-etylacetat	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ HCl	58.60; 58.66;	6.82; 6.90;	7.59; 7.54;	8.69; 8.38;
1E	$\text{NH}_2 \cdot \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$ 	205-207	96 14.5	1B		metanol-etylacetat	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$	59.50; 59.33;	6.39; 6.59;	5.55; 5.46	
1F	$\text{NH}_2 \cdot \text{HO}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$ 	>140	23 2.2	1B		metanol-etylacetat	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$	52.38; 51.93;	6.60; 6.70;	6.11; 6.08;	13.98; 13.95
3A	$-\text{N}-\text{CH}_3$ $ $ OCH_3	187-189 (dek.)	27 3.0	2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ $\underline{\quad} \quad \underline{\quad}$ $\quad \quad \quad 95:5$	metylenklorid-etylacetat	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	63.80; 63.93;	7.49; 7.10;	7.74; 7.44;	8.52; 8.48

Eks. nr.	Y	Smp. °C	Utbytte %	Metode Eksempel	Kromatografi Eluerings- oppl.middel	Rensnings- oppl.middel	Empirisk formel	Analyse				
								bereg./funnet				
								C	H	N	S	Cl
4C	$\begin{array}{c} \text{N-O}^- \\ \\ \text{H} \\ \text{HO}-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ + \end{array}$	178-180	27 3.0	9B		metanol-etylacetat	$\begin{array}{c} \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \\ \text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}_2 \end{array}$	61.17; 8.26; 9.30; 7.10 60.60; 8.35; 9.21; 6.94				
6A	$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$	239-240	65 2.7	6		tetrahydrofuran etylacetat	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	63.13; 7.22; 6.69; 7.66 63.04; 7.38; 6.68; 7.60				
7A	$\text{NHIC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	157-162	23 1.5	7		diklormetan-eter-hexsan (kromatografi eluerings-middel diklormetan: metanol = 9:1	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	60.53; 7.39; 6.42; 7.34 60.12; 7.34; 6.19; 7.30				
8A	$\begin{array}{c} \text{NHIC}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH} \end{array}$	293-295	63 7.0	8		dimetylformamid etanol	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	62.66; 7.51; 13.92; 7.96 62.33; 7.79; 13.76; 8.20				
10A	$\text{NHIC}_2\text{H}_2\text{OH}$	266-267	25 1.85	10		metanol	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	63.80; 7.50; 7.44; 8.51 63.58; 7.17; 7.19; 8.52				
11	$\text{SCl}_2\text{CO}_2\text{H}$	191-192	51 5.93	5		eter-toluen	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}_2$	58.94; 6.18; 3.44; 15.74 58.87; 6.40; 3.35; 15.65				
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{NCl} \\ \diagup \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	281 (dek.)	30 2.45	6		tetrahydrofuran etylacetat	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	62.35; 6.98; 6.92; 7.93 62.61; 6.86; 6.67; 7.78				

Eks. nr.	Y	Smp. °C	Utbytte %	Metode Eksempe!	Kromatografi Eluerings- oppl.middel	Rensnings- oppl.middel	Empirisk formel	Analyse			
								C bereg./	H funnet	N	S Cl
13		213-215 (dek.)	29 2.5	8	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH	metylen- klorid- etylacetat- heksan	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₃ S	66.94; 66.67;	7.96; 7.88;	6.50; 6.39;	7.45; 7.39
14		154-155	27 10.5	5		toluen- heksan	C ₂₁ H ₂₉ NO ₂ S ₂	64.41; 64.81;	7.46; 7.45;	3.58; 3.29;	16.38; 16.59
15		274-276	10 1.1	9	kloroform: metanol=9:1	tetrahydro- furan-etanol	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	63.12; 62.70;	6.31; 6.46;	10.52; 10.12;	8.03; 7.79
16		267-268	31 6.0	8		metanol- etanol	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S 0.6 mol H ₂ O	59.23; 59.61;	7.12; 7.21;	14.54; 14.12;	8.32; 8.42
16A		217-220	24 1.9	1B		metanol- etylacetat	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S HCl	55.53; 55.37;	6.62; 6.70;	13.63; 13.56;	7.80; 7.74; 8.63; 8.77
17		245-246	77 2.69	8		metanol	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	62.96; 62.65;	7.23; 7.03;	7.73; 7.44;	8.34; 8.39

Eks. nr.	Y	Smp. °C	Utbytte		Metode Eksempel	Kromatografi		Rensnings- oppl.middel	Empirisk formel	Analyse			
			Smp. °C	%		Eluerings- oppl.middel	Metode Eksempel			C bereg./	H funnet	N funnet	S Cl
18	NIICl ₃	308-310	69	2.4	7			DMF-EtOAc	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	65.86; 65.52	7.56; 7.73	8.09; 8.12	9.25 8.91
18A	NHCH ₃ ·HCl	308-310	90	1.88	1B			metanol- eter	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ S·HCl	59.59; 59.04	7.11; 7.18	7.31; 7.01	8.37; 8.41; 9.48
19	NMe ₂	247-249	77	2.76	7			metanol	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	66.63; 66.52	7.83; 7.75	7.77; 7.64	8.89 8.69
19A	NMe ₂ ·HCl	247-249	75	1.8	1B			metanol- eter	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S·HCl	60.51; 60.13	7.36; 7.37	7.06; 6.95	8.08; 8.04; 8.87
20A	Cl ₂ COOC ₂ H ₅	225-227	37	1.5	32			metanol	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ S	65.48; 65.39	7.24; 7.22	3.47; 3.53	7.95 7.81

302294

Fremstilling av mellomprodukt: Metyl-(4-okso-2-tiazolidinylden)acetat (en blanding av E:Z isomerer)

En blanding av kalium-tert-butoksyd (112,2 g, 1 mol) og metanol (400 ml) holdes ved -10 til -6°C, og en blanding av metyltioglykolat (106,14 g, 1 mol) og metylcyanoacetat (99,09 g, 1 mol) tilsettes over en periode på 20 minutter. Når tilsetningen er fullført fortsettes omrøring ved ±-6°C i 20 minutter, derefter ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen fortyndes med eter (+1,5 l) og bunnfallet fjernes ved filtrering, vaskes med eter og lufttørres. Bunnfallet oppløses derefter i isvann og gjøres forsiktig surt med 4 N saltsyre. Produktet separeres ved filtrering, vaskes med vann og tørres for å oppnå 119 g hvitt faststoff. Det omkrystalliseres fra tetrahydrofuran-etylacetat for å oppnå 80,95 g (47%) analytisk rent produkt, smp. 171-172°C.

Analyse for C₆H₇NO₃S:

Beregnet: C 41,61, H 4,07, N 8,09.

Funnet : C 41,56, H 4,11, N 8,05.

Eksempel 20

Metyl-[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4-okso-2-tiazolidinylden]acetat

(Dobbeltbinding i stilling 5 er Z, dobbeltbinding i stilling 2 er en blanding av E:Z isomerer).

En blanding av 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzaldehyd (23,4 g, 0,1 mol), metyl-(4-okso-2-tiazolidinylden)acetat (17,52 g, 0,101 mol), piperidin (3 ml) og etanol (1 l) tilbakeløpskjøles under omrøring i 21 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter og bunnfallet separeres ved filtrering for å oppnå 31,4 g faststoff, smp. 256-258°C. Det omkrystalliseres fra tetrahydrofuran-etylacetat for å oppnå 19,4 g (50%) analytisk rent produkt, hvilket er metyl-[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4-okso-2-tiazolidinylden]acetat, smp. 257-259°C.

Analyse for C₂₁H₂₇NO₄S:

Beregnet: C 64,75, H 6,99, N 3,60, S 8,23.

Funnet : C 64,59, H 6,89, N 3,65, S 8,03.

Eksempel 215-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-2,4-tiazolidindion

En blanding av 3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyaceto-
fenon (Tet Lett. 1981, 5293) (4,0 g, 16 mmol), 2,4-
tiazolidindion (3,0 g, 26 mmol) og ammoniumacetat (1,9 g, 25
mmol) i 12 ml toluen omrøres under N₂ og oppvarmes til
tilbakekøpsskjøling i 48 timer, og stripes derefter for
opløsningsmiddel ved rotasjons-inndampning. Residuet kokes et
kort øyeblikk i 20 ml metanol, avkjøles og bunnfallet
fracfiltreres, renses med metanol og tørres for å oppnå det
rene produkt 5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-
hydroksyfenyl]etyliden]-2,4-tiazolidindion (3,7 g), smp. 253-
254°C.

Eksempel 225-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-2-tiokso-4-tiazolidinon

En blanding av 3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyaceto-
fenon (20,2 g, 81 mmol), rhodanin (11,8 g, 86 mmol) og
ammoniumacetat (6,6 g, 86 mmol) i 110 ml toluen under N₂
oppvarmes under tilbakekøpsskjøling ved anvendelse av en Dean-
Stark felle i 3 dager, og ytterligere ammoniumacetat (3,0 g,
37 mmol) tilsettes og oppvarming fortsettes til sammenlagt 96
timer. Blandingen avkjøles i et isbad og det utfelte produkt
fracfiltreres, renses med toluen, derefter etanol og tørres for
å oppnå gyldenbrune krystaller (22,2 g), smp. 244-246°C. En
prøve omkrystallisert fra acetonitril var analytisk ren,
hvilken er 5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-
hydroksyfenyl]etyliden]-2-tiokso-4-tiazolidinon, smp. uendret.

Eksempel 235-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon

En blanding av 5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-
hydroksyfenyl]-etyliden]-2-tiokso-4-tiazolidinon (1,6 g, 4
mmol), jodmetan (0,45 ml, 7 mmol) og diisopropyletylamin (1,1

ml, 6 mmol) i 20 ml etanol omrøres under N₂ ved romtemperatur i 16 timer, og omrøres derefter i 200 ml vann. Bunnfallet frafiltreres, renses med vann og tørres for å oppnå produktet (1,4 g) 5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon, smp. 206-209°C. En prøve omkrystallisert fra acetonitril var analytisk ren, smp. 224-226°C.

Eksempel 24

5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid

Kalium-t-butoksyd (0,9 g, 8 mmol) settes til en omrørt suspensjon av 5-[1-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-2-(metyltio)-tiazolon (2,5 g, 7 mmol) i 30 ml etanol under N₂, etterfulgt av cyanamid (0,4 g, 10 mmol), og blandingen oppvarmes ved tilbakeløpskjøling. Etter 2 timer avkjøles blandingen, omrøres i 200 ml vann og gjøres sur med H₃PO₄. Bunnfallet frafiltreres, renses med vann og tørres for å oppnå produktet (2,3 g). Omkrystallisering av en prøve fra acetonitril gir det analytisk rene materiale, hvilket er 5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, smp. 229-230°C.

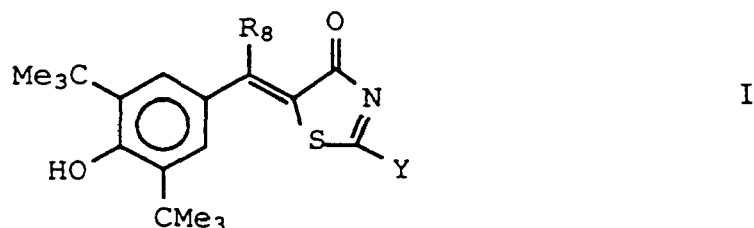
Eksempel 25

N-[5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]guanidin

Kalium-t-butoksyd (1,2 g, 10 mmol) settes til en omrørt suspensjon av 5-[1-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-2-(metyltio)-tiazolon (2,5 g, 7 mmol) i 30 ml etanol under N₂, etterfulgt av guanidin,hydroklorid (1,4 g, 15 mmol), og blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling. Etter 2 timer avkjøles blandingen, omrøres i 200 ml vann og bunnfallet frafiltreres, renses med vann og tørres for å oppnå produktet (2,5 g). En prøve omkrystallisert fra etanol/acetonitril var analytisk ren, hvilken er N-[5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]etyliden]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]guanidin, smp. 277°C (dek.).

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med antiinflammatorisk virkning, med formel I



og et farmasøytisk akseptabelt base- eller syreaddisjons salt derav,

hvor

Me er metyl,

R_8 er hydrogen eller metyl,

Y er SCH_3 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 , NR_1R_2 , $NHCN$, $NHC(=Z)NHR_3$, $NHNHC(=S)NH_2$, $NHNHC(=NH)NH_2$, $N(OR_6)_4$, $N(OH)COR_5$, eller $NH-CH(CH_3)-COOR_4$
 hvor Z er O, S, NH, NCN,

n er 1, 2, 3,

m er 1 til 5,

R_1 , R_2 er H,

R_3 er H, C_1 - C_6 -alkyl eller aryl,

R_4 er H eller C_1 - C_6 -alkyl,

R_5 er C_1 - C_6 -alkyl, aryl eller CF_3 ,

R_6 er H eller C_1 - C_6 -alkyl, og

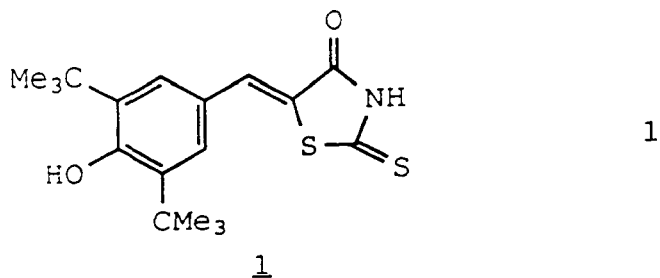
R_7 er C_1 - C_6 -alkyl,

og "aryl" er fenyl eventuelt substituert med én, to eller tre substituent, som hver for seg er alkyl med ett til fire karbonatomer, OR_4 hvor R_4 uavhengig er som definert ovenfor, SR_4 hvor R_4 uavhengig er som definert ovenfor, $R_4C(O)O$ hvor R_4 uavhengig er som definert ovenfor, $C(O)OR_4$ hvor R_4 uavhengig er som definert ovenfor, hydroksymetyl, NR_6R_7 hvor R_6 og R_7 uavhengig er som definert ovenfor, nitro

eller halogen,

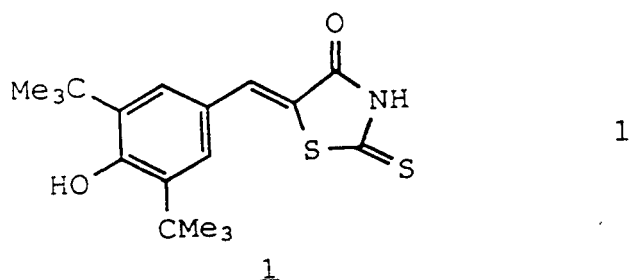
karakterisert ved at man

(A) kondenserer forbindelsen med formel (1)



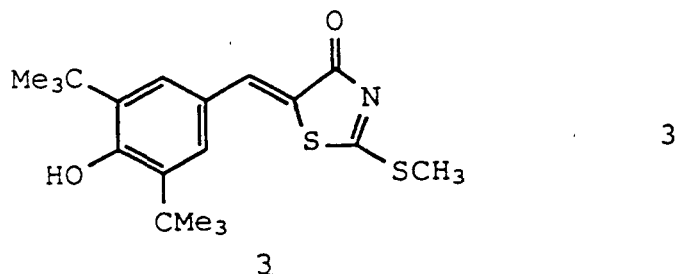
med aminer så som hydroksylamin, N-metylhydroksylamin og N,N-dimetyletylamin i alkohol, så som metanol, etanol eller isopropanol ved en temperatur fra ca. 24-100°C, eller alternativt

(B) omsetter en forbindelse med formel (1)



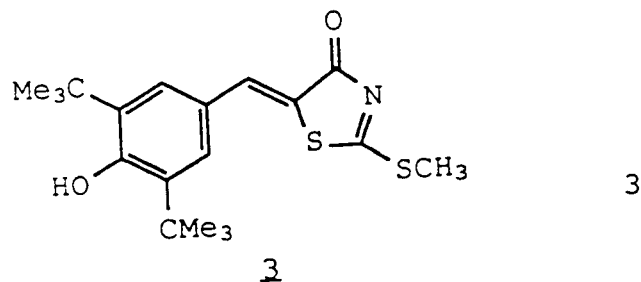
med metyljodid, isopropyljodid eller bromeddiksyre i dioksan i nærvær av trietylamin ved ca. 0-50°C for å oppnå en forbindelse med formel I, hvor Y er SR, hvor R er metyl, isopropyl eller CH₂CO₂H, og om ønsket ytterligere

(a) kondenserer dette produkt med formel (3)



med aminer så som N-isopropylhydroksylamin, N-cyklohydroksylamin, metoksyamin, vandig metylamin, vandig dimetylamin, guanidin eller tiosemikarbazid, i alkoholer som definert ovenfor ved en temperatur fra ca. 24-100°C eller

(b) kondenserer forbindelsen med formel (3)



med cyanamid, glycin, dl-alanin, 2-cyanoacetamid i alkoholer som definert ovenfor ved en temperatur fra ca. 40-100°C i nærvær av kalium-t-butoksyd, og ytterligere forbindelser med formel I med variasjoner av Y ved kjente fremgangsmåter.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse hvor gruppen R₃ og/eller R₅, når den er en substituert fenylgruppe, er 3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n går ut fra tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 og 2 for fremstilling av forbindelsene (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, metansulfonat, (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolonmonohydroklorid, (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2,4-tiazolidindion-2-oxsim, (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-tiazolon, (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[hydroksy(1-metyletyl)amino]-4(5H)-tiazolon, [5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, cholin, 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metyltio)-4(5H)-oksazolon, [5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-oksazolyl]cyanamid og 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-1-metyl-4-okso-1H-imidazol-2-yl-cyanamid, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n går ut fra

tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 og 2 for fremstilling av forbindelsene (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, metansulfonat, (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolonmonohydroklorid, (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-[hydroksy(1-metyletyl)amino]-4(5H)-tiazolon og [5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4,5-dihydro-4-okso-2-tiazolyl]cyanamid, cholin, k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 og 2 for fremstilling av forbindelsene (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon, metansulfonat og (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-(metoksymetylamino)-4(5H)-tiazolonmonohydroklorid, k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.