

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 169


REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana,
estabelecida em 201 Tabor Road, Morris
Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos
da América

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACEUTICAS INIBIDORAS DAS ENZIMAS 5-LIPOXIGE-
NASE E CICLO-OXIGENASE CONTENDO DERIVADOS DE
3,5-DI-TERC-BUTIL-4-HIDROXIFENILMETILENO DE
TIAZOLIDINONAS, OXAZOLIDINONA E IMIDAZOLIDI-
NONAS 2-SUBSTITUIDAS"

INVENTORES: Wiaczeslaw Antin Cetenko, David Thomas
Connor, Jagadish Chandra Sircar, Roderick
Joseph Sorenson, Paul Charles Unangst

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, 27 de Março de 1990 e 18 de
Janeiro de 1991, sob os números de série 07/499,937 e
07/640,711, respectivamente.



Descrição da patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Wiaczeslaw Antin Cetenko, David Thomas Connor, Jagadish Chandra Sircar, Roderick Joseph Sorenson, Paul Charles Unangst, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS INIBIDORAS DAS ENZIMAS 5-LIPOXIGENASE E CICLO-OXIGENASE CONTENDO DERIVADOS DE 3,5-DI-TERC-BUTIL-4-HIDROXIFENILMETILENO DE TIAZOLIDINONAS, OXAZOLIDINONA E IMIDAZOLIDINONAS 2-SUBSTITUIDAS"


Descrição

Antecedentes da invenção

Os derivados 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenilo de tiazolidinonas, oxazolidinonas e imidazolidinonas 2-substituidas estão descritos como um radical numa variedade de compostos.

Por exemplo, o pedido Norte-Americano, número de série 07/198.528, publicado em 25 de Maio de 1988,

GSP

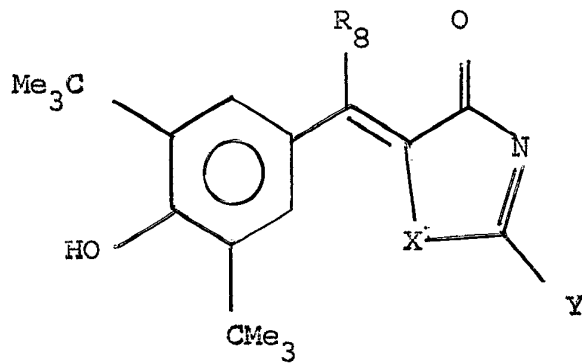


agora abandonado, o pedido Norte-Americano, número de série 07/334,346, publicado em 10 de Abril de 1989, agora abandonado e o pedido Norte-Americano, número de série 07/375,794, publicado em 5 de Julho de 1989 descrevem tiazolidinonas, imidazolidinonas e oxalidinonas incluindo 3,5-di-t-butyl-4-fenol. De facto, a descrição nos "Antecedentes da Invenção" do pedido norte-americano número de série 07/198,528, publicado em 25 de Maio de 1988, agora abandonado; pedido norte-americano número de série 07/334 346, publicado em 10 de Abril de 1989, agora abandonado; e pedido norte-americano número de série 07/375,794, publicado em 5 de Julho de 1989, refere outras descrições e, assim, elas são incorporadas aqui como referência. Contudo, os presentes compostos diferem daquela descrição pelo substituinte em 2 de cada um dos sistemas de anel de tiazolidinona, oxazolidinona, ou imidazolidinona.

Outras referências descrevem compostos possuindo substituintes em 2, da presente invenção, com vários outros anéis tais como tiadiazóis, oxadiazóis ou triazóis. Ver pedido norte-americano número de série 07/277,171, publicado em 29 de Novembro de 1988, agora abandonado e o pedido norte-americano número de série 07/426,814 publicado em 30 de Outubro de 1989, agora pendente. Contudo, tais referências diferem da presente invenção no radical anel heteroarilo e no substituinte entre o anel heteroarilo e o radical 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi-fenilo. A presente invenção é limitada a anéis ligados pelo radical metileno

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo composto da fórmula I



I

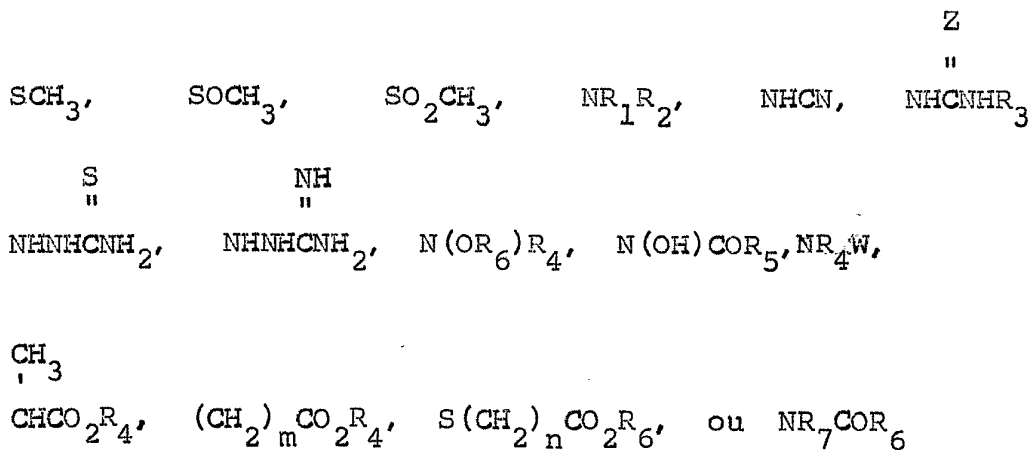
e a um seu sal de adição de base ou ácido farmacêuticamente aceitável; em que

Me representa metilo;

X representa S, O, NH ou N-alquilo inferior;

R₈ representa hidrogénio ou metilo;

Y representa



em que

Z representa O, S, NH, NCM

W representa CO₂R₇ em que R₇ é como aqui definido, CHCO₂H, (CH₂)_mCO₂H, (CH₂)_mOH, C(CH₂OH)₃,
 CH₃

n representa 1, 2, 3 e

m representa de 1 a 5,

R_1, R_2 representam, independentemente, H, alquilo inferior, aril-alquilo ou $(CH_2)_n NR_6 R_7$

R_3 representa H, alquilo ou arilo;

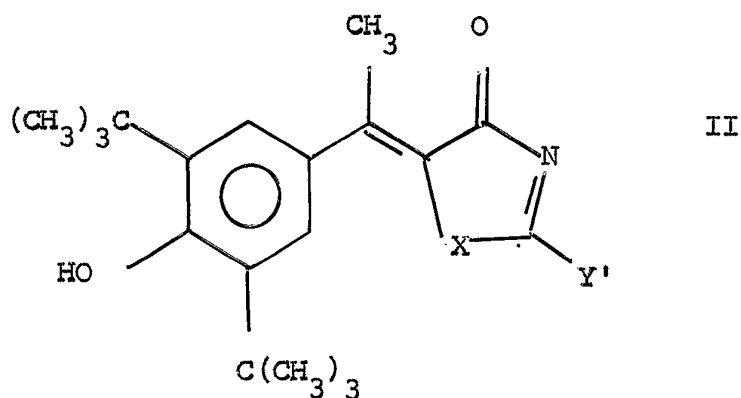
R_4 representa H ou alquilo;

R_5 representa alquilo, arilo, ou CF_3 ;

R_6 representa H ou alquilo inferior; e

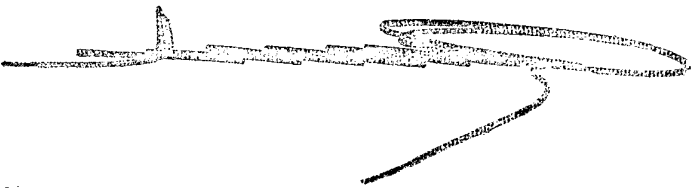
R_7 representa alquilo inferior.

A presente invenção refere-se também a um composto novo da fórmula II



ou um seu sal de adição de base ou ácido farmacologicamente aceitável em que X representa S, O, NH, ou N-alquilo inferior; e Y^1 representa OH ou SH.

A presente invenção refere-se, também, a uma composição farmacológica para o tratamento de uma doença ou estado, tal como artrites reumatóides, osteortrites,



outros estados inflamatórios, psoríase, doenças alérgicas, doenças inflamatórias do intestino, úlceras GI, estados cardiovasculares incluindo doenças isquémicas, do coração e aterosclerose, e danos nas células induzidas por isquemia, particularmente, danos no cérebro causadas por enfartes, de preferência, uma doença ou estado inflamatório, que inclui uma quantidade anti-inflamatória, antipsoriática, anti-alérgica, anti-úlceras, anti-isquémica, anti-aterosclerótica ou citoprotectiva do composto da fórmula I ou II ou um seu sal farmacologicamente aceitável de I ou II como atrás definido e um veículo farmacologicamente aceitável.

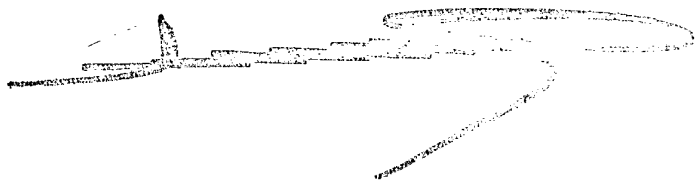
A presente invenção refere-se, também, a um método de tratamento de uma doença ou estado, como atrás referido, num mamífero, particularmente, no homem, que sofre dessas doenças, o qual consiste na administração de um composto da fórmula I ou II ou um sal de I ou II como atrás definido numa forma unitária de dosagem.

Esta invenção proporciona também a utilização de qualquer destes compostos de fórmula I ou II ou sal de I ou II no fabrico de um agente terapêutico.

A composição farmacológica ou método de tratamento da presente invenção significa que incluem o que se entende como sendo profilático para uma das doenças ou estado atrás referidas.

Os compostos da fórmula I ou II possuem actividade como inibidores de 5-lipoxigenase, ciclo-oxigenase ou das duas enzimas para proporcionar a sua utilização nas composições farmacológicas e métodos da presente invenção.

Um composto preferido da fórmula é
5- $\left[\left[3,5\text{-bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] \text{-2-imino-4-tiazolidinona, sal (Z)-, metano-sulfonato (1:1),$



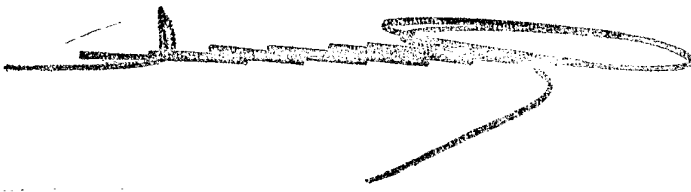
cloridrato de 5- [[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-
-fenil_]metileno_]2-(metoxi-metilamino)-4(5H)-tiazolona,
(Z)-, 5- [[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]
metileno_]2,4-tiazolidinediona, 2-oxima (Z)-, 5- [[3,5-
-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_] metileno_]2-
-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona, (Z)-, 5 [[3,5-Bis(1,1-di-
-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]metileno_]2-[hidroxi(1-
-metil-etil)amino_]4(5)-tiazolona, (Z)-, [5-[[3,5-Bis
(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_] metileno_]4,5-di-
-hidro-4-oxo-2-tiazolil_] cianamida, sal colina, 5-[[3,5-
-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]metileno_]2-
-(metil-tio)-4(5H)-oxazolona, [5-[[3,5-Bis(1,1-di-metil-
-etil)-4-hidroxi-fenil_] metileno_]4,5-di-hidro-4-oxo-2-
-oxazolil_] cianamida e 5-[[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-
hidroxi-fenil_] metileno_]4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-
-1H-imidazol-2-il-cianamida.

Mais preferidos são 5-[[3,5-Bis(1,1-di-
-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]metileno_]2-imino-4-tiazolidi-
nona, sal (Z)-, metano-sulfonato (1:1), monocloridrato de
5-[[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]metileno_]2-
2-(metoxi-metilamino)-4(5H)-tiazolona, (Z)-, 5-[[3,5-
-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]metileno_]2-
-[hidroxi(1-metil-etil)amino_]4(5H)-tiazolona, (Z)-, e
[5-[[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_]metile-
no_]4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil_]cianamida, sal colina.

Ainda mais preferidos são 5-[[3,5-
-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil_] metileno_]2-
-imino-4-tiazolidinona, sal (Z)-, metano-sulfonato (1:1) e
monocloridrato de 5-[[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hi-
droxi-fenil_] metileno_]2-(metoxi-metilamino)-4(5H)-tiazolona,
(Z)-.

DESCRIÇÃO FORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Na presente invenção "alquilo inferior"
representa alquilo de um a seis átomos de carbono inclusivé,



e significa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ou hexilo e seus isómeros.

O halogéneo é cloro, iodo, bromo ou flúor.

Ariolo representa fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes de um ou vários de cada um de alquilo de um a quatro átomos de carbono, inclusivé. OR_4 em que R_4 representa, independentemente, como atrás definido, SR_4 em que R_4 , independentemente, como atrás definido,

$\begin{array}{c} O \\ || \\ R_4CO \end{array}$ em que R_4 representa, independentemente, como atrás definido, $C(O)OR_4$ em que R_4 representa, independentemente, como atrás definido, hidroximetilo, NR_6R_7 em que R_6 e R_7 representam, individual e independentemente, como atrás definido, ou nitro ou halogéneo.

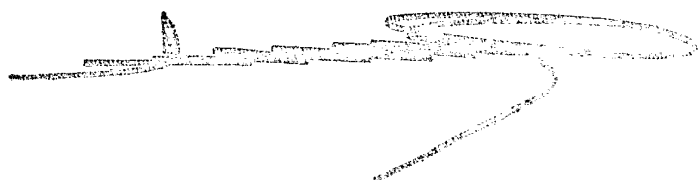
Aralquilo representa um ariolo como atrás definido e ligado através de um alquilenilo tal como metilenilo, etilenilo, propilenilo, butilenilo e seus isómeros.

Me representa metilo.

Os compostos desta invenção podem conter isómeros geométricos. Assim, esta invenção inclui os isómeros individuais e suas misturas. Os isómeros individuais podem preparar-se ou isolar-se por métodos conhecidos na especialidade.

Na forma tautomérica de compostos seleccionadas de fórmula I ou II pode ser reconhecida pelos especialistas como estando dentro do âmbito da presente invenção.

Os compostos de fórmula I ou II são adequados na forma de base livre e, quando possível, na forma



de ácido livre ou na sua forma de sal de base, assim como, na forma de sal de adição de ácido. Todas as formas são dentro do âmbito desta invenção. Os sais farmacologicamente aceitáveis apropriados dentro do âmbito desta invenção são os derivados de ácidos minerais, tais como, ácido clorídrico e ácido sulfúrico; e ácidos orgânicos, tais como, ácido metano-sulfônico, ácido benzeno-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e análogos, proporcionando cloridrato, sulfamato, metanosulfonato, benzeno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato, e análogos, respectivamente, ou os derivados de base, tais como, bases orgânicas e inorgânicas adequadas. Os exemplos de bases inorgânicas adequadas para a formação de sais de compostos desta invenção incluem hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos de amônio, sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, zinco e análogos.

Os sais podem também ser formados com bases orgânicas adequadas. As bases adequadas para a formação de sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis com compostos da presente invenção incluem bases orgânicas que sejam não tóxicas e suficientemente fortes para formar tais sais. Estas bases orgânicas formam uma classe cujos limites são facilmente entendidos pelos especialistas. Apenas a título de ilustração, a classe pode ser referida como incluindo mono-, di-, e tri-alquil-aminas, tais como, metilamina, di-metil-amina, e tri-etilamina; mono-, di-, ou tri-hidroxi-alquilaminas, tais como, mono-, di-, e tri-etanolamina; amino ácidos, tais como, arginina, e lisina; colina; guanidina; N-metil-glucosamina; N-metil-piperazina; morfina; etileno-di-amina; N-benzil-fenetilamina; tris (hidroxi-metil) amino-metano; e análogos. (Ver, por exemplo, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66 (1), 1-19 (1977)).

Os sais de adição de ácidos dos compostos alcalinos preparam-se por dissolução da base livre do composto I em solução de álcool aquoso ou não aquoso ou outros solventes adequados, contendo o ácido ou base apropriada.

dos e isolando o sal por evaporação da solução, ou por reacção da base livre de composto I com o ácido, assim como, por reacção do composto I possuindo um grupo ácido com uma base de tal forma que as reacções são num solvente orgânico, caso em que o sal se separa directamente ou se pode obter por concentração da solução.

Os sais de compostos de fórmula I ou II atrás descritos preparam-se por reacção da base apropriada com um equivalente estequiométrico dos compostos ácidos de fórmula I para se obterem os seus sais de base farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos desta invenção podem também existir nas formas hidratadas ou solvatadas.

A utilização dos compostos da presente invenção como inibidores de uma das enzimas, 5-lipoxigenase ou enzima ciclo-oxigenase ou as duas, ou para o tratamento de doenças ou estados relacionados pode demonstrar-se pela sua eficácia em vários procedimentos de ensaio padrão. Uma descrição de cada um dos procedimentos é como se segue.

ENSAIOS DE CÉLULA TOTAL ARBL/ARBC 5-LIPOXIGENASE E CICLO-OXIGENASE

MATERIAIS

Obteve-se uma linha de células de leucemia basofílicas de ratas (RBL-1) a partir do American Type Culture Collection (Rockville, MD).

Obtiveram-se conjuntos de rádio-imuno-ensaio (RIA) de LTE_4 e $PGF_{2\alpha}$ a partir de Amersham (Arlington Heights, IL) e Seragen (Boston, MA), respectivamente.

Obtiveram-se todos os meios de cultura de tecido a partir de GIBCO (Grand Island, NY).

MÉTODOS

As células de RBL-1 cresceram numa cultura de suspensão em meio essencial mínimo de Eagle suplementado com 12% de soro de feto de bovino a 37°C, num incubador fornecido com ar -5% de dióxido de carbono. Recolheram-se as células por centrifugação. Lavaram-se com solução salina tamponada com fosfato, fria, pH 7,4 (PBS; NaCl, 7,1 g; Na₂HPO₄, 1,15 g; KH₂PO₄, 0,2 g; e KCl, 0,2 g/l). Finalmente fez-se a suspensão das células em PBS contendo 1,0 mM de cálcio e uma densidade de 2 x 10⁶ células/ml. Incubaram-se as células com e sem o agente de ensaio (em DMSO) (1% de DMSO não tem efeito no metabolismo do ácido araquidónico) durante 10 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se ionoforo de cálcio A23187 (5 µM) e incubaram-se as células durante 7 minutos à temperatura de 37°C. Parou-se a reacção por arrefecimento dos tubos em gelo durante 10 minutos. Separaram-se as células por centrifugação e armazenou-se o sobrenadante a -20°C. Analisaram-se aliquotas (100 µl) para LTB_{2α} e PGF_{2α} utilizando conjuntos rádio-imuno-ensaio como fornecidos pelo fornecedor.

O quadro I contém os dados bioquímicos obtidos destes ensaios de células como IC₅₀s que são calculados como a quantidade de composto de ensaio que origina 50% de inibição ou a percentagem de inibição, para os micromoles referidos (µM), da formação de LTB₄ ou PGF_{2α}.

PROTOCOLO: ENSAIO (CFE-2) EDEMA DA PATA DA RATAZANA-2 INDUZIDO POR CARRAGENANO

Preparou-se uma solução do carragenano (1% p/v) por dissolução de 100 mg de carragenano (Marine Colloidal Div., Springfield, NJ) em 100 ml de solução salina estéril (0,9%) (Travenol). Fez-se o vortex da solução durante 30 a 45 minutos. Dosearam-se os animais com o composto uma hora antes do estímulo com carragenano. O edema da

pata é induzido por injeção de 0,10 ml de carragenano a 1%, subcutâneamente, na porção plantar da pata posterior direita de cada ratazana, sob anestesia ligeira. Mediu-se o volume inicial da pata imediatamente depois do estímulo de carragenano utilizando pletismografia de mercúrio (Buxco Electronics).

Mediu-se o edema 5 horas depois do carragenano. A diferença entre o volume depois de 5 horas e o volume inicial da pata é expressa como edema delta. O edema delta para cada um dos grupos de ensaio de animais é utilizado para calcular a percentagem de inibição de edema obtido pelo composto à dose de ensaio em comparação com o grupo de controlo veículo. Os dados no quadro I (a dose a que o inchaço é inibido pela percentagem referida) são calculados pela análise de probabilidade para a dose a que a percentagem de inibição ocorre.

PROTOCOLO: ENSAIO (MFE) DE EDEMA DA PATA DE RATAZANA INDUZIDO POR MYCOBACTERIUM

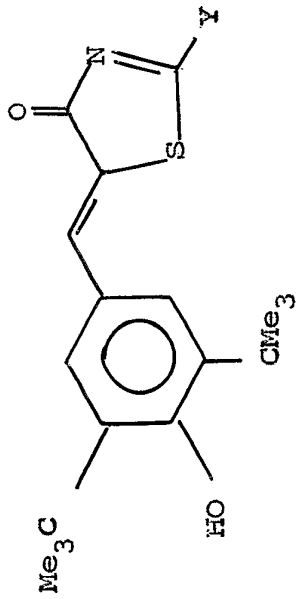
Fez-se a suspensão de Mycobacterium butyricum (5 mg/ml) em óleo de parafina por tratamento com ultrassons durante 10 minutos num banho de gelo. O edema da pata é induzido no Dia 0 por injeção de 0,1 ml da mistura Mycobacterium na pata posterior esquerda da ratazana, ligeiramente anestesiada. A dilatação na pata posterior injectada é determinada por pletismografia de mercúrio, 72 horas depois da injeção. Trataram-se grupos de ratazanas com compostos de ensaio (em suspensão em 0,5% de hidroxipropil-celulose com 0,2% de Tween-80) ou com veículo, durante uma hora antes da injeção de Mycobacterium e nos dias 1 e 2. Determinou-se a inibição de dilatação por comparação da variação do volume da pata posterior em ratazanas tratadas com composto e veículo. Calculou-se um ID_{40} (a dose a que a dilatação é inibida em 40%) por análise probabilística ou apresentam-se como a percentagem de inibição à dose

expressa como $\frac{N}{M}$, isto é, % a $\frac{N}{M}$.

PROTOCOLO: GERAÇÃO DE ÚLCERA GÁSTRICA (UD)

Colocaram-se em jejum ratazanas Wistar machos estéreis (100 a 250 g) durante 24 horas. Depois do jejum, administraram-se os compostos de ensaio oralmente (em 2 ml/kg de 0,5% de hidroxipropil metil-celulose) e negou-se o acesso a comida e água às ratazanas durante mais seis horas. Sacrificaram-se depois as ratazanas com CO₂ de tal forma que puderam remover os estômagos, abrirem-se ao longo da curvatura maior e avaliaram-se para a presença de úlceras gástricas. Os resultados são expressos como a percentagem de ratazanas com úlceras gástricas para uma dose dada ou como o UD₅₀ (a dose que origina úlceras a 50% das ratazanas).

QUADRO I



Exemp. N ^o	Y	% a μM / (mg/kg)		ID ₄₀ CFE	Ulcerogenicidade Gástrica UD ₅₀
		IC ₅₀ ARBL	ARBC		
1B	NH ₂	100% @ 10 ^b	80% @ 10 ^d	< 10	N @ 200 ^e
3	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{N} \\ \backslash \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	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	27% @ 2
				36% @ 10	23% @ 50

[Handwritten signature or scribble]

QUADRO I (continuação)

Exemp. Nº	Y	% a μM / IC ₅₀ (μM)		55% e 10 ^b	55% e 10 ^d	% a μM / ID ₄₀ (mg/kg)		MFE	Ulcerogenicidade Gástrica UD 50
		ARBL	ARBC			CFE	CFE		
12	CH ₃ NH-CHCOOH	100% e 10 ^b							
7	S " NH-NH-C-NH ₂	0.39 ^a	4.55 ^c						
9	NHCN	0.63 ^a	0.16 ^c	49% e 30					
16	NH " NH-C-NH ₂	100% e 10 ^b	87% e 10 ^d	32% e 3					

a IC₅₀ para inibição LTB₄

b) % de inibição de LF por e 10 μM

c IC₅₀ para PGF_{2 α}

d % de inibição de PGF_{2 α}

e N é não activo à dose ensaiada

Assim, a presente invenção inclui também uma composição farmacéutica para o tratamento de uma das doenças ou estados anteriores, constituída por uma quantidade eficaz anti-doença ou anti-estado de um composto da fórmula I ou II ou um seu sal atrás definido em conjunto com um veículo farmacéuticamente aceitável.

A presente invenção inclui ainda um método para o tratamento de uma das doenças ou estados atrás referidos em mamíferos, incluindo o homem, que sofrem dessas doenças constituído pela administração de tais mamíferos, por via oral ou parentérica, de preferência oral, de uma composição farmacéutica correspondente contendo um composto da fórmula I ou II ou um seu sal.

Um médico ou veterinário determina facilmente o indivíduo que apresente sintomas de qualquer uma ou mais das doenças atrás descritas. Apesar da via de administração seleccionada, os compostos da presente invenção da fórmula I como descrito nas composições farmacéuticas anteriores são formuladas em formas de dosagem farmacéuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos na especialidade farmacéutica.

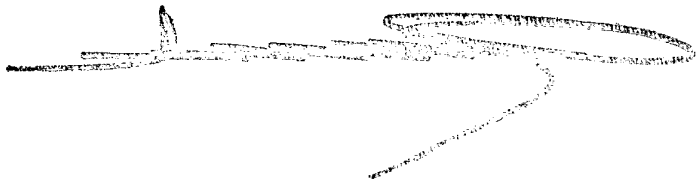
Os compostos podem administrar-se em formas unitárias de dosagem orais, tais como, pastilhas, cápsulas, pílulas, pós ou grânulos. Podem também administrar-se por via rectal ou vaginal em formas, tais como, supositórios ou velas; podem também introduzir-se por via parentérica (por exemplo, por via subcutânea, intravenosa ou intramuscular) utilizando formas conhecidas na especialidade farmacéutica. Podem também introduzir-se directamente numa área afectada (por exemplo, na forma de gotas de olhos ou por inalação). Para o tratamento de asma ou alergias, particularmente, perturbações dermatológicas, tais como, eritema, psoríase, e acne os compostos podem também administrar-se por via tópica na forma de unguentos, geles, ou análogos.

Contudo, a via preferida de administração é, em geral, a via oral.

Utiliza-se uma quantidade eficaz mas não tóxica do composto no tratamento. Os médicos ou veterinários facilmente determinam e prescrevem a quantidade eficaz do composto para evitar ou parar o progresso do estado para o qual o tratamento é administrado. Em tal procedimento, o médico ou veterinário pode utilizar dosagens relativamente baixas no início, aumentando subsequentemente a dose até se obter uma resposta máxima.

Na determinação, quando é indicado um inibidor de lipoxigenase, ciclo-oxigenase, ou a dupla lipoxigenase/ciclo-oxigenase, naturalmente, inter alia, o estado particular em questão e sua gravidade, assim como a idade, sexo, peso, e análogos do indivíduo a ser tratado, tem que ser tidos em consideração e a sua determinação é fácil para o especialista ou médico.

Para utilização médica, a quantidade necessária do composto de fórmula I ou II ou seu sal farmacologicamente aceitável para se obter um efeito terapêutico varia, naturalmente, com o composto particular, a via de administração, o mamífero sob tratamento e a perturbação ou doença particular. Uma dose adequada de um composto de fórmula I ou II ou o seu sal farmacologicamente aceitável para um mamífero que sofra de, ou provavelmente, sofra de qualquer estado como anteriormente descrito está compreendida entre 0,1 µg a 500 mg do composto por quilograma de peso do corpo. No caso de administração sistêmica, a dose pode variar entre 0,5 a 500 mg do composto por quilograma de peso do corpo, estando a dose mais preferida compreendida entre 0,5 a 50 mg/kg de peso do corpo do mamífero administrado, duas ou três vezes, diariamente. No caso de administração tópica, por exemplo, à pele ou olhos, uma dose adequada pode variar de 0,1 µg a 100 µg do composto por quilograma, tipicamente,



aproximadamente 0,1 µg/kg.

No caso de dosagem oral para o tratamento ou profilaxia de artrites ou inflamações em geral, uma dose adequada de um composto de fórmula I ou II ou um seu sal fisiologicamente aceitável pode ser, como especificado no parágrafo precedente, mas, mais preferivelmente, varia entre 1 mg a 10 mg do composto por quilograma, sendo a dosagem mais preferida entre 1 mg e 5 mg/kg de peso corporal do mamífero, por exemplo, de 1 a 2 mg/kg.

É de considerar que os médicos ou veterinários determinam facilmente e prescrevem a quantidade eficaz do composto para evitar ou parar o progresso do estado para o qual o tratamento está a ser administrado. Num tal procedimento, o médico ou veterinário pode utilizar doses relativamente baixas no início, aumentando subseqüentemente a dose até obter uma resposta máxima.

Embora seja possível administrar um ingrediente activo sozinho, é preferível que esteja presente como uma formulação farmacéutica constituída por um composto de fórmula I ou II ou um seu sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável e um veículo farmacologicamente aceitável. Tais formulações constituem mais um aspecto da presente invenção.

Em adição aos compostos da fórmula I, as composições farmacéuticas podem também conter outros ingredientes activos, tais como, inibidores de ciclo-oxigenase, fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs), agentes analgésicos periféricos, tais como, zomepirac, diflunisal, e análogos. A proporção peso entre o composto de fórmula I e o segundo ingrediente activo pode variar e depende da dose eficaz de cada ingrediente. Em geral, utiliza-se uma dose eficaz de cada um. Assim, por exemplo, quando se combina um composto de fórmula I ou II com um NSAID, a

proporção em peso entre o composto de fórmula I e o NSAID varia, em geral, entre aproximadamente 1000:1 e aproximadamente 1:1000, de preferência, entre 200:1 e aproximadamente 1:200. As combinações de um composto de fórmula I e outros ingredientes activos estão geralmente dentro dos intervalos atrás referidos, mas em cada caso, deve utilizar-se uma dose eficaz de cada um dos ingredientes activos.

As combinações de um composto de fórmula I e outros ingredientes activos estão, em geral, nas proporções atrás referidas.


O NSAIDs pode caracterizar-se em cinco grupos:

- (1) derivado de ácido propiónico;
- (2) derivados de ácido acético;
- (3) derivados de ácido fenâmico;
- (4) derivados de ácido bifenilcarboxílico;
- (5) oxicames

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os derivados de ácido propiónico que se podem utilizar incluem: ibuprofeno, ibuprofeno, de alumínio, indoprofeno, cetoprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozino, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, aluminoprofeno, tiaprofeno, fluprofeno, e ácido buclóxico. Os derivados de ácido propiónico, estruturalmente relacionados possuindo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias semelhantes são também considerados como incluídos neste grupo.

Assim, "derivado de ácido propiónico" como aqui definidos são fármacos anti-inflamatórios não-



-narcóticos, analgésicos/não-esteroides possuindo um grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ livre (o qual pode opcionalmente estar na forma de um grupo de sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), tipicamente ligados, directamente ou por intermédio de uma função carbonilo, a um sistema de anel, de preferência, a um sistema de anel aromático.

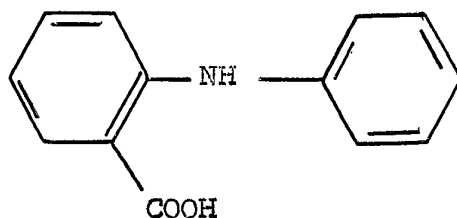
Os derivados de ácido acético que se podem utilizar incluem: indometacina, que é um NSAID preferido, solindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, fenclofenac, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, acemeticina, fentiazac, clidanac, oxipinac, e ácido fenclozico. Os derivados de ácido acético estruturalmente relacionados possuindo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias semelhantes são também consideradas como incluídos neste grupo.

Assim, "derivados de ácido acético" como aqui definidos são fármacos anti-inflamatórios não-narcóticos, analgésicos/não-esteroidais possuindo um grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$ livre (que opcionalmente pode estar na forma de um grupo sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), tipicamente ligados, directamente, a um sistema de anel, de preferência, a um anel aromático ou hetero-aromático.

Os derivados de ácido fenâmico que se podem utilizar incluem: ácido mefenâmico, ácido niflumico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, e ácido tolfenâmico. Os derivados de ácido fenâmico estruturalmente relacionados possuindo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias semelhantes são também consideradas como estando incluídos neste grupo.

Assim, "derivados de ácido fenâmico" como aqui definidos são fármacos anti-inflamatórios não narcóticos, analgésicos/não esteroidais que contém a estru-

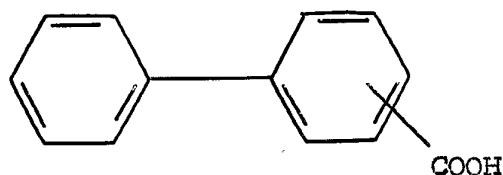
tura básica:



que podem suportar uma variedade de substituintes e na qual o grupo $-COOH$ livre pode estar na forma de um grupo sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, $-COO^-Na^+$.

Os derivados de ácido bi-fenilcarboxílico que se podem utilizar incluem: diflunisal e flufenisal. Os derivados de ácido bi-fenilcarboxílico estruturalmente relacionados possuindo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias semelhantes são também considerados como estando incluídos neste grupo.

Assim, "os derivados de ácido bi-fenilcarboxílicos" como aqui definidos são fármacos anti-inflamatórios não narcóticos, analgésicos não-esteroides que contém a estrutura básica:

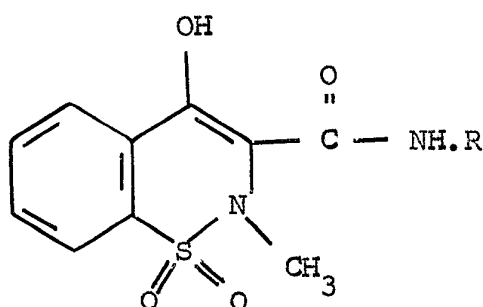


que podem suportar uma variedade de substituintes e na qual o grupo $-COOH$ livre pode estar na forma de um grupo sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, $-COO^-Na^+$.

Os oxícamos que se podem utilizar na presente invenção incluem: piroxicamo, sudoxicamo, isoxicamo,

e 4-hidroxil-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido 4-(N-fenil)-carboxamida. Os oxicamos estruturalmente relacionados possuindo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias semelhantes são também considerados como estando incluídos neste grupo.

Assim, "oxicamos" como aqui definidos são fármacos anti-inflamatórios não-narcóticos, analgésicos/não-esteroidais que possuem a fórmula geral:



em que R representa um sistema de anel arilo ou heteroarilo.

Podem utilizar-se os seguintes NSAIDs :

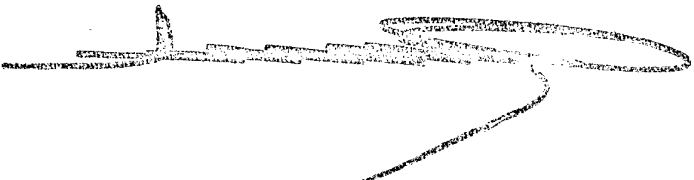
acemetacine, alminoprofeno, amfenac de sódio, aminoprofeno, anidrazafeno, antrafenina, auranofino, broperamole, bufezolac, carprofeno, cinmetacine, cicproquazona, clidanac, cloximato, diazidamina, deboxamate, delmetacina, detomidina, dexindoprofeno, diacerein, di-fisalamina, difenpiramida, emorfazona, ácido enfenamico, enolicame, epirizol, etersalato, etodolac, etofenamato, fenetizole-mesilato, fenclofenac, fenclorac, fendosal, fenflumizol, fentiazac, feprazona, floctafenina, flunixina, flunoxaprofeno, fluproquazona, fopirtolina, fosfosal, fulcloprofeno, furofenac, glucametacine, guamiesal, ibuproxame, isofezolac, isonixima, isoprofeno, isoxepac, isoxicame, lefetamina HCl, leflunomida, lofemizol, lonazolac de cálcio, lotifazol, loxoprofeno, lisina, clonixinato, meclofenamato de sódio, meseclazona, microprofeno, nabumetona, nictindol, nimesulida, orpanoxine, oxametacine, oxadadol, oxaprozine, citrato de perisoxal, pimeprofeno, pimetacine, piproxeno, pirazolac,

pirfenidona, pirprofeno, pranoprofeno, maleato de proglumetacine, proquazona, piridoxiprofeno, sudoxicamo, suprofeno, talmetacine, talniflumato, tenoxicamo, tiazolinobutazona, tielavin B, ácido tiaprofénico, tiaramida HCl, tiflamizol, timegadina, tioxaprofeno, ácido tolfenamico, tolpadol, triptamíde, ufenamato, e zidometacine.

Finalmente, os NSAIDs que se podem também utilizar incluem salicilatos, especificamente aspirina, e os fenilbutazonas, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

As composições farmacológicas incluindo os compostos de fórmula I podem também conter, como segundo ingrediente activo, agentes anti-histamínicos, tais como, bandedril, dramamina, histadil, fenergen e análogos. Alternativamente, podem incluir antagonistas de prostaglandina, tais como, os descritos no pedido de patente europeu 11.067 ou antagonistas de tromboxano, tais como, os descritos na patente norte-americana 4,237,160. Podem também conter inibidores de histidina-decarboxilase, tais como, α -fluoro-metil-histidina, descritos na patente norte-americana 4,325,961. Os compostos de fórmula I ou II podem também combinar-se, com vantagem, com um antagonista receptor de H_1 ou H_2 , tais como, por exemplo, cimetidine, ranitidine, terfenadine, famotidine, temelastidine, acrivastine, larotadine, cetirizine, tazfiline, azelastine, aminotiadiazóis descritos em EP 81102976,8 e compostos análogos, tais como, os descritos nas patentes N.A. números 4,283,408; 4,362,736; 4,394,508, e pedido de patente europeu número 40,696. As composições farmacológicas podem também conter um inibidor de K^+/H^+ ATPase tal como omeprazol, descrito na patente norte-americana 4,255,431, e análogos. Cada uma das referidas referências neste parágrafo são aqui incorporadas como referência.

Os compostos da fórmula I ou II preparam-se, em geral, pelos processos seguintes e constituem mais



um aspecto da presente invenção.

Em geral, os compostos de fórmula I ou II preparam-se por um dos métodos seguintes:

PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS 3,5-DI-
-TERC-BUTIL-4-HIDROXI-FENIL-METILENO DE TIAZOLIDINONAS;
OXAZOLIDINONAS E IMIDAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS EM 2 COMO
AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

Um método geral para a preparação do composto benzilideno 2 é a condensação da tiona 1 (Iso Katsumi et al Chem. Pharm. Bull., 34 (4); 1619-1627 (1986) com aminas, tais como, hidroxilamina, N-metil-hidroxilamina, e N,N-di-metil-etilamina em solventes hidroxílicos tais como, metanol, etanol, isopropanol, a uma temperatura entre 24 e 100°C com libertação de sulfito de hidrogénio. As variações na definição de Y como encontradas nos compostos de fórmula I da presente invenção preparam-se por processos análogos aos descritos no pedido norte-americano série número 426,814 publicado em 30 de Outubro de 1989 e publicado no pedido EP 89121896,8, o qual se incorpora aqui como referência.

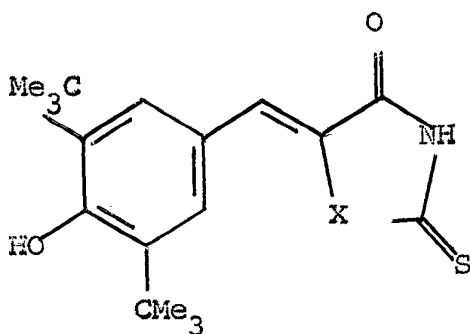
Um procedimento alternativo para a preparação do composto 2 anterior é a condensação do composto metilmercapto 3 com aminas, tais como, N-isopropil-hidroxilamino, N-ciclo-hexil-hidroxilamina, metoxilamina, metilamina aquosa, di-metilamina aquosa, guanidina, tiosemicarbazida, em solventes alcoólicos, a temperaturas compreendidas entre 24 e 100°C, com a libertação de metilmercaptano.

Outro procedimento para a preparação do composto 2 anterior é a condensação do composto metilmercapto 3 com cianamida, glicina, di-alanina, 2-ciano-acetamida, em solventes hidroxílicos tais como, metanol, etanol, isopropanol a temperaturas compreendidas entre 40 e 100°C na

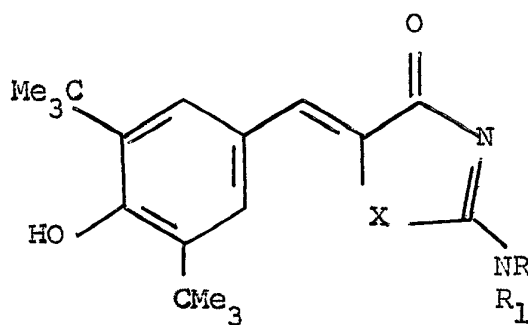
presença de t-butóxido de potássio.

O composto 3,3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-2-metil-mercapto utiliza-se como um material de partida para varias transformações. O composto 3 é sintetizado a partir de 1 por reacção com um iodeto de metilo em dioxano na presença de trietilamina a uma temperatura entre 0 e 50°C.

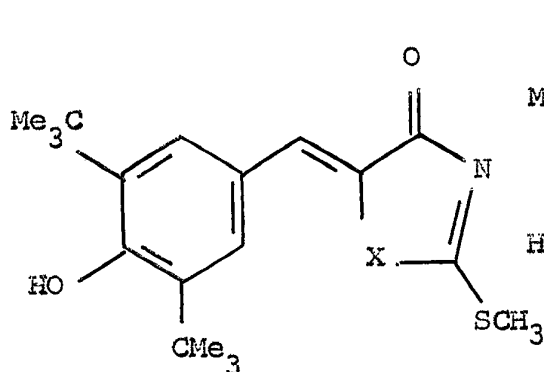
O tratamento semelhante de 1 com iodeto de isopropilo ou ácido bromo-acético proporciona o composto 4 desejado, em que $R=CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H .



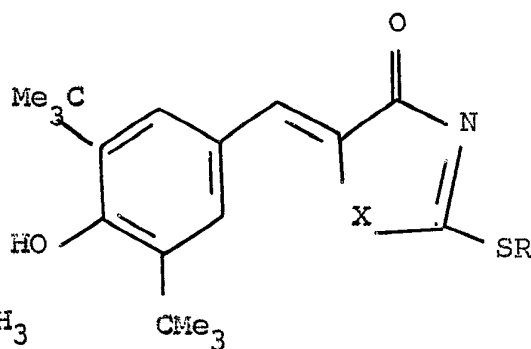
1



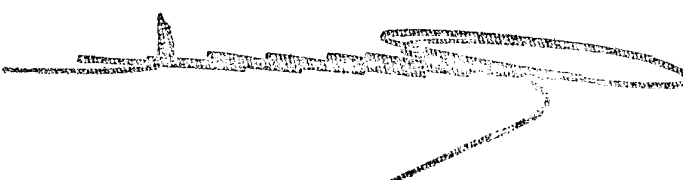
2



3



4



Os especialistas podem identificar variações na sequência e podem identificar variações nas condições apropriadas de reacção a partir de reacções análogas apresentadas ou de outro modo conhecidas que podem ser apropriadamente utilizadas nos processos anteriores para fazer os compostos de fórmula I ou II.

A introdução e remoção de grupos de protecção de oxigénio adequadas é bem conhecida na especialidade da química orgânica; ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. F. W. McOmie, Advances in Organic Chemistry, Vol. 3, 159-190 (1963); J. F. W. McOmie, Chem. & Ind., 603 (1979), e T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley (New York), 1981, capítulos 2, 3 e 7.

Os exemplos de grupos de protecção de oxigénio adequados são benzilo, tri-alquil-sililo, etoxi-etilo, metoxi-etoxi-metilo, metoxi-metilo, tri-alquil-silil-etilo, e análogos.

Nos processos aqui descritos para a preparação de compostos desta invenção as exigências para os grupos de protecção são, em geral, bem conhecidos pelos especialistas de química orgânica e, assim, os processos aqui apresentados implicam necessariamente a utilização de grupos de protecção apropriados, embora tais grupos possam não ser expressamente ilustrados.

Os produtos das reacções aqui descritas são isolados por meios convencionais, tais como, extracção, destilação, cromatografia e análogos.

Os materiais de partida não descritos estão comercialmente disponíveis, são conhecidos ou podem preparar-se por métodos conhecidos na especialidade.

Os sais dos compostos de fórmula I ou II atrás descritos preparam-se por reacção da base ou ácido apropriados com um equivalente estequiométrico dos compostos de fórmula I ou II.

Esta invenção é, ainda apresentada pelos exemplos representativos como se seguem, Tais exemplos não podem ser considerados como limitentes.

Exemplo 1

5- \diagup \diagup 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \diagup metileno \diagup -2-imino-4-tiazolidinona, (Z)-

Agitou-se uma mistura de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldeído (9,4 g, 0,04 moles), pseudotiohidantoína (4,7 g, 0,405 moles), acetato de sódio (8,3 g, 0,1 mole), e ácido acético glacial (200 ml) e aqueceu-se, ao refluxo durante 21 horas. Adicionou-se a mistura arrefecida a água gelada, filtrou-se o sólido precipitado e lavou-se com água. Dissolveu-se o resíduo sólido em éter e lavou-se, sucessivamente, com água, solução aquosa de bicarbonato de sódio e água. Secou-se o extracto e removeu-se o solvente para proporcionar 9,4 g de um resíduo. Recristalizou-se o produto bruto a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar 3,8 g (38%) de 5- \diagup \diagup 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \diagup metileno \diagup -2-imino-4-tiazolidinona, (Z)-, p. f. 277-279°C.

Análise para $C_{18}H_{24}N_2O_2S$:

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

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

Exemplo 1B

Sal metano-sulfonato (1:1) de 5- \diagup \diagup 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxifenil \diagup metileno \diagup -2-imino-4-tiazolidinona, (Z)-,

~~CONFIDENTIAL~~

Adicionou-se uma solução de ácido metano-sulfônico (0,75 g, 0,0078 moles) em tetra-hidrofurano (4 ml) a uma solução agitada de 5-[(3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil)metileno]-2-imino-4-tiazolidinona (2,32 g, 0,007 moles) em tetra-hidrofurano (189 ml) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura durante 25 minutos e removeu-se o solvente a uma temperatura inferior a 30°C, sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com éter e recolheu-se o sólido resultante e lavou-se com éter para proporcionar 2,99 g de um sólido p.f. 252°C (dec.).

Recristalizou-se o resíduo a partir de metanol/éter para proporcionar 2,67 g (89,3%) de sal metano-sulfonato (1:1) de 5-[(3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil)metileno]-2-imino-4-tiazolidinona, (Z)-, (dec.).

Análise para $C_{18}H_{24}N_2O_2S \cdot CH_3SO_3H \cdot O \cdot 13H_2O$:

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

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

Exemplo 2

5-[(3,5-Bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidroxi-fenil)metileno]-2-(hidroximetilamino)-4(5H)-tiazolona. (Z)-

Agitou-se uma mistura de cloridrato de N-metil-hidroxilamina (12,52 g, 0,15 moles), carbonato de bário (14,8 g, 0,075 moles), etanol (50 ml) e água (50 ml), à temperatura ambiente durante dez minutos. Adicionou-se 5-[(3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidroxi-fenol)-metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona (ver Ikuo Katsmi et al Chem. Pharm. Bull., 34 (4), 1619-1627 (1986) (17,5 g, 0,05 moles) e etanol (600 ml), agitou-se a mistura resultante e fez-se o refluxo durante 8 horas. Arefeceu-se depois a mistura de reação, filtrou-se, e removeu-se o solvente a 45°C sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com água gelada e separou-se o

sólido resultante por filtração, lavou-se com água e extraíu-se com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica e concentrou-se para proporcionar 19 g do resíduo. Fez-se a cromatografia intermitente do resíduo gel de sílica (214 g), eluída primeiro com cloreto de metileno e, depois, com cloreto de metileno-metanol (9:1) para proporcionar 11,5 g de produto puro. Recristalizou-se este a partir de metanol-acetato de etilo, para proporcionar 8,6 g (48%) de 5- $\left[\left[2,6 \right. \right.$ -Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil $\left. \right]$ -metileno $\left. \right]$ -2-(hidroxi-metilamino)-4(5H)-tiaxolona, (Z)-, p.f. 199 - 200°C (dec).

Análise para $C_{19}H_{26}N_2O_3S$:

Calculado para: C, 62,96; H, 7,23; N, 7,73; S, 8,84

Encontrado C, 62,72; H, 7,23; N, 7,43; S, 8,59.

Exemplo 3

Monocloridrato de 5- $\left[\left[3,5 \right. \right.$ -Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil $\left. \right]$ -metileno $\left. \right]$ -2-(metoximetilamino)-4(5H)-tiazolona, (Z)-

Tratou-se uma solução de 5- $\left[\left[3,5 \right. \right.$ -bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil $\left. \right]$ -metileno $\left. \right]$ -2-(metoxi-metilamino)-4(5H)-tiazolina (8,3 g, 0,022 moles) em 50 ml de cloreto de metileno, com ácido clorídrico etérico para proporcionar 9,1 g (produção, quantitativa) de produto bruto, p.f. 177-179°C. Recristalizou-se a partir de cloreto de metileno-metanol-éter para proporcionar 6,0 g (66%) de monocloridrato, (z)-, de 5- $\left[\left[3,5 \right. \right.$ -bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil $\left. \right]$ -metileno $\left. \right]$ -2-(metoxi-metilamino)-4(5H)-tiazolona, analiticamente puro, p.f. 177-179°C.

Análise para $C_{20}H_{28}N_2O_3S.HCl$:

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

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

Exemplo 4

5- \int \int 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \int -metileno \int -
-2,4-tiazolidinodiona, 2-oxima (Z)-

Agitou-se uma mistura de cloridrato de hidroxilamina (40,75 g, 0,59 moles), t-butóxido de potássio (60,6 g, 0,54 moles), e metanol (500 ml), à temperatura ambiente durante 25 minutos. Adicionou-se, depois, uma solução de 5- \int (3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-5-hidroxi-fenil)metileno \int -2-tioxo-4-tiazolidinona (49,64 g, 0,14 moles) em metanol (2,5 l), agitou-se a mistura e fez-se o refluxo durante 23 horas. Arrefeceu-se depois a mistura, filtrou-se e evaporou-se o solvente a 45°C sob uma pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com água gelada e separou-se o sólido resultante, lavou-se com água e, depois, dissolveu-se em éter. Secou-se a camada orgânica para proporcionar 15 g de um sólido. Recristalizou-se o sólido a partir de éter tolueno para proporcionar 14,6 g (30%) de 5- \int \int 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \int -metileno \int -2,4-tiazolidinodiona, 2-oxima (Z)-, pura, p.f. 241°C (dec).

O composto do Exemplo 4 é também feito por intermédio do método BaCO₃ como descrito no Exemplo 2 utilizando materiais de partida correspondentes apropriados.

Exemplo 5

5- \int \int 3,5-Bis(1,1-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \int -metileno \int -
-2-(metileno \int -2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona, (Z)-

Agitou-se uma solução de 5- \int (3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil)metileno \int -2-tioxo-4-tiazolidinona (69,9 g, 0,2 moles) e tri-etilamina (20,24 g, 0,2 moles) em dioxano (1,1 l) à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se iodeto de metilo (141,9 g, 1 mole) e agitou-se a mistura de reacção durante mais 20

horas. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente em excesso a uma temperatura inferior a 40°C sob pressão reduzida. Adicionou-se à mistura arrefecida, água gelada e extraíu-se com clorofórmio. Lavou-se a solução com água e concentrou-se para proporcionar um resíduo. Recristalizou-se este resíduo, primeiro, a partir de tolueno e depois a partir de metanol para proporcionar 19,2 g (26%) do produto puro, p.f. 159-160°C. Evaporaram-se os filtrados combinados e recristalizou-se o resíduo a partir de metanol para proporcionar uma quantidade adicional de 20,7 g (29%) do produto que é 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona, (Z), p.f. 159-160°C.

Análise para $C_{19}H_{25}NO_2S_2$:

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

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

Exemplo 6

N-[5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno]-4-oxo-2-tiazolidinilideno-glicina, (Z)-

Agitou-se uma mistura de glicina (2,25 g, 0,03 moles), t-butóxido de potássio (2,81 g, 0,025 moles), e etanol (700 ml), à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]metileno-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona (7,27 g, 0,02 moles) e fez-se o refluxo da mistura, com agitação durante 20 horas. Filtrou-se depois a mistura e removeu-se o solvente a 40°C sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com água gelada, acidificou-se com ácido clorídrico aquoso 1 N e extraíu-se com éter. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e removeu-se o solvente para proporcionar 7,75 g de um sólido. Recristalizou-se o sólido bruto a partir de tetra-hidrofurano/éter para proporcionar 2,95 g (38%) de N-[5-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno]-4-oxo-2-tiazolidinilideno-glicina, (Z)-,

p.f. 260°C (dec).

Análise para $C_{20}H_{26}N_2O_4S \cdot 0,25C_4H_8O$:

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

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

Exemplo 7

2-[5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno]-4-oxo-2-tiazolidinilideno-7-hidrazino-carbotiamida, (Z)-

Fez-se o refluxo de uma mistura de 5-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona (6,13 g, 0,0169 moles) e tio-semi-carbazida (1,53 g, 0,0169 moles) em etanol (300 ml) com agitação durante 7 horas. Depois de repouso durante a noite à temperatura ambiente, separou-se o produto por filtração e lavou-se com etanol para proporcionar 5,78 g de um sólido. Recristalizou-se a partir de DMF/metanol para proporcionar 3,4 g (47%) de 2-[5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno]-4-oxo-2-tiazolidinilideno-7-hidrozino-carbotiamida, (Z)-, pura, p.f. 200-202°C

Análise para $C_{19}H_{26}N_4O_2S_2 \cdot H_2O$:

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

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

Exemplo 8

5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-7-2-hidroxi(1-metil-etil)amino-4(5H)-tiazolona (Z)-

Agitou-se uma mistura de cloridrato de N-isopropil-hidroxilamina (5,5 g, 0,049 moles), t-butóxido de potássio (4,83 g, 0,043 moles), e etanol (500 ml), à temperatura ambiente durante 15 minutos, Adicionou-se depois, 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-

~~CONFIDENTIAL~~

-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona (7,27 g, 0,02 moles), fez-se o refluxo da mistura com agitação durante 6 horas. Depois de remoção do solvente sob pressão reduzida, verteu-se a mistura de reacção arrefecida numa mistura de água gelada contendo ácido clorídrico 1 N e extraíu-se com éter. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente para proporcionar 7,7 g de um resíduo. Fez-se a cromatografia intermitente do resíduo em gel de sílica (202 g), eluída primeiro com cloreto de metileno e, depois, com cloreto de metileno/metanol (9:1) para proporcionar 7,0 g do produto purificado. Recristalizou-se a partir de cloreto de metileno/acetato de etilo/éter para proporcionar 4,2 g (54%) de 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-hidroxi(1-metil-etil)amino-4(5H)-tiazolidina, (Z)- pura, p.f. 208°C (dec).

Análise para $C_{21}H_{30}N_2O_3S$:

Calculado: C, 64,58; H, 7,74; N, 7,17.

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

Exemplo 9

5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-hidroxi(1-metil-etil)amino-4(5H)-tiazolidina

Agitou-se uma solução de cianamida (5,04 g, 0,12 moles) e t-butóxido de potássio (12,28 g, 0,11 moles) em etanol (1 l), à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se depois 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4(5H)-tiazolona (36,36 g, 0,1 moles) à solução e fez-se o refluxo da mistura com agitação durante 23 horas. Depois da remoção do solvente (~ 650 ml), verteu-se a mistura de reacção arrefecida numa mistura de água gelada contendo ácido clorídrico 1 N. Filtrou-se o sólido, lavou-se com água e dissolveu-se depois em éter/acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e removeu-se o solvente para proporcionar 35,7 g de um sólido, Recristalizou-se o

sólido a partir de metanol para proporcionar 25,1 g (70%)
de 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil-cianamida pura,
p.f. 240-242°C

Análise para $C_{19}H_{23}N_3O_2S.O.2CH_3OH$:

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

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

Exemplo 9B

Sal colina de 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-(tiazolil)cianamida

A uma solução de 5-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil-cianamida (12,7 g, 0,035 moles), adicionou-se bicarbonato de colina (12,1 g, 0,034 moles, 46,6% aquosa). Fez-se o refluxo da mistura durante 2 horas. Depois de remoção do solvente, fez-se a digestão do resíduo com acetato de etilo, depois arrefeceu-se e separou-se o precipitado por filtração e lavou-se com acetato de etilo para proporcionar 15 g do produto, puro p.f. 189-190°C. Recristalizou-se a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar 14,02 g (89,3%) de um sal colina de 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil-cianamida, branco, cristalino, analiticamente puro, p.f. 189-190°C.

Análise para $C_{19}H_{23}N_3O_2S.C_5H_{14}NO$:

Calculado para C, 62,59; H, 7,88; N, 12,16; S, 6,96.

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

Exemplo 10

5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-(di-metilamino)etil-amino-4(5H)-tiazolona (Z)-

~~SECRET~~

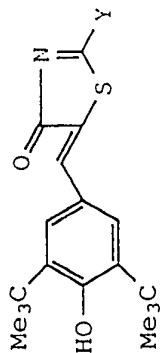
Fez-se o refluxo de uma mistura de 5-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-tioxo-4-tiazolidinona (6,99 g, 0,02 moles), N,N-di-metil-amino-etilamina (5,29 g, 0,06 moles), e etanol (250 ml), com agitação durante 7,5 horas. Destilou-se o solvente sob pressão reduzida e recristalizou-se o resíduo a partir de tolueno, para proporcionar 5,7 g de um sólido. Recristalizou-se o sólido a partir de metanol/acetato de etilo/tolueno para proporcionar 3,4 g (42%) de 5-[2,6-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-di-metilamino)etil-amino-4(5H)-tiazolona, (Z)- pura, p.f. 209-211°C.


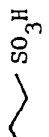
Análise para $C_{22}H_{33}N_3O_2S$:

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

Encontrado: C, 65,38; N, 8,34; S, 10,19.

Seguindo os procedimentos dos Exemplos 1 a 10, prepararam-se os Exemplos seguintes utilizando materiais de partida correspondentes apropriados.



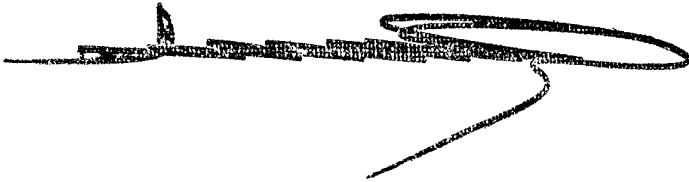
Ex. No	Y	p.f. °C	Rendim. %	Método do Ex.	Cromatografia de eluição solvente	Solvente de purificação	Fórmula empírica	Análises				
								Calc.	H / Encont.	N S Cl		
1C	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCCO}_2\text{H}$ HCCOOH	198-200	45	6.1	IB	metanol-éter	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$	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	IB	metanol-acetato etilo	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$	58.60; 58.66;	6.82; 6.90;	7.59; 7.54;	8.69; 8.38;	9.61; 9.45
1E	$\text{NH}_2 \cdot \text{H}_3\text{C}$ 	205-207	96	14.5	IB	metanol-acetato etilo	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	59.50; 59.33;	6.39; 6.59;	5.55; 5.46		
1F	$\text{NH}_2 \cdot \text{HO}$ 	>140	23	2.2	IB	metanol-acetato etilo	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	52.38; 51.93;	6.60; 6.70;	6.11; 6.08;	13.98; 13.95	
3A	-N-CH_3 OCH_3	187-189 (dec)	27	3.0	2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ = 95:5	cloreto de metileno eter-acético	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	63.80; 63.93;	7.49; 7.10;	7.74; 7.44;	8.52; 8.48

Ex. No	Y	p.f. °C	Rendim. %	Método do Exemplo	Cromatografia de Eluição Solvente	Solvente de purificação	Fórmula empírica	Análise			
								Calc. / EnCont.	C	H	N
4C	N-O H HO-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₃ +	178-180	27 3.0	9B	metanol-éter acetato		C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ C ₅ H ₁₄ NO ₂ 3 ^s	61.17; 8.26; 9.30; 7.10 60.60; 8.35; 9.21; 6.94			
6A	NH(CH ₂) ₃ CO ₂ H	239-240	65 2.7	6	tetrahidrofurano acetato de etilo		C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₄	63.13; 7.22; 6.69; 7.66 63.04; 7.38; 6.68; 7.60			
7A	NHC(CH ₂ OH) ₃	157-162	23 1.5	7	diclorometano-eterhexano (cromatografia de eluição diclorometano: metanol=9:1		C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₅	60.53; 7.39; 6.42; 7.34 60.12; 7.34; 6.19; 7.30			
8A	NHCN(CH ₃) ₂ NH	293-295	63 7.0	8	dimetilformamida-etanol		C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₂	62.66; 7.51; 13.92; 7.96 62.33; 7.79; 13.76; 8.20			
10A	NHCH ₂ CH ₂ OH	266-267	25 1.85	10	metanol		C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃	63.80; 7.50; 7.44; 8.51 63.58; 7.17; 7.19; 8.52			
11	SCH ₂ CO ₂ H	191-192	51 5.93	5	éter-tolueno		C ₂₀ H ₂₅ NO ₄ 2	58.94; 6.18; 3.44; 15.74 58.87; 6.40; 3.35; 15.65			
12	NCH(CH ₃)CO ₂ H	281 (dec)	30 2.45	6	tetrahidrofuran acetato		C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄	62.35; 6.98; 6.92; 7.93 62.61; 6.86; 6.67; 7.78			

Ex. No	Y	p.f. °C	Rendim. %	Método do Exemplo	Cromatografia de Eluição Solvente	Solvente de purificação	Fórmula empírica	Análise	
								Calc. / Encont.	C H N S
13		213-215 (dec)	29	2.5	8	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH	clorreto de metileno-eter. acetato-hexano	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₃ S	66.94; 7.96; 6.50; 7.45 66.67; 7.88; 6.39; 7.39
14		154-155	27	10.5	5		tolueno-hexano	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₂ S	64.41; 7.46; 3.58; 16.38 64.81; 7.45; 3.29; 16.59
15		274-276	10	1.1	9	clorofórmio: metanol=9:1	tetrahidrofurano-etalol	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	63.12; 6.31; 10.52; 8.03 62.70; 6.46; 10.12; 7.79
16		267-268	31	6.0	8		metanol-etalol	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S 0.6 mole H ₂ O	59.23; 7.12; 14.54; 8.32 59.61; 7.21; 14.12; 8.42
16A		217-220	24	1.9	1B		metanol-acetato de etilo	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S HCl	55.53; 6.62; 13.63; 7.80; 8.63 55.37; 6.70; 13.56; 7.74; 8.77
17		245-246	77	2.69	8		metanol	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	62.96; 7.23; 7.73; 8.84 62.65; 7.03; 7.44; 8.89

Ex. No	Y	p.f. °C	Rend %	Método do & exemplo	Cromatografia Solvente de purificação	Solvente de purificação	Fórmula empírica	Análise				
								Calc./Encont.	c	H	N	S
18	NHCH 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		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;	9.26; 9.48
19	NMe ₂	247-249	77	2.76	7		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		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;	8.93; 8.87
32A	CH ₂ COOC ₂ H ₅	225-227	37	1.5	32		C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ S	65.48; 65.39;	7.24; 7.22;	3.47; 3.53;	7.95; 7.81	

1
3
8
1



Exemplo 20

5- $\overline{\text{---}}$ $\overline{\text{---}}$ 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil 7-metile-
no 7-2-tioxo-4-oxazolidinona

Agitou-se uma mistura de 14,1 g (0,060 moles) de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-benzaldeído, 7,0 g (0,060 moles) de 2-tioxo-4-oxazolidinona, 17,4 g (0,21 moles) de acetato de sódio e 75 ml de ácido acético e aqueceu-se, ao refluxo, sob uma atmosfera de azoto durante 20 horas. Adicionou-se a mistura de reacção arrefecida a 900 g de gelo / água e filtrou-se o produto precipitado e lavou-se com água. Obtiveram-se 16,2 g (81% de rendimento) do produto oxazol, adequado para reacção posterior.

Fez-se a cromatografia de uma amostra do produto bruto anterior em gel de sílica, utilizando eluição com 2,5% de acetato de etilo em di-clorometano seguida de 25% de acetato de etilo. Recristalizou-se o produto da cromatografia a partir de acetonitrilo aquoso para proporcionar a oxazolidinona purificada, 5- $\overline{\text{---}}$ $\overline{\text{---}}$ 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil 7-metileno-2-tioxo-4-oxazolidinona, p.f. 240°C dec.

Análise para C₁₈H₂₃NO₃S:

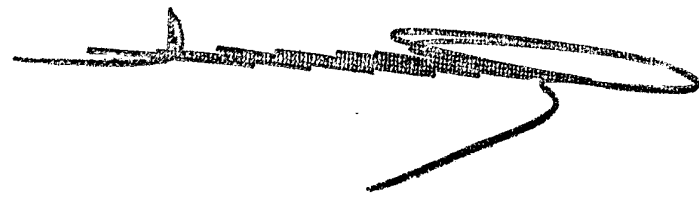
Calculado: C, 64,83; H, 6,95; N, 4,20.

Encontrado: C, 65,00; H, 6,95; N, 4,17.

Exemplo 20A

Um procedimento alternativo para a preparação do composto anterior é como se segue:

Agitou-se uma mistura de 18,8 g (0,080 moles) de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-benzaldeído, 10,0 g (0,085 moles) de 2-tioxo-4-oxazolidinona, 28 ml de ácido acético, e 1,6 g (0,018 moles) de B-alanina em 80 ml



Exemplo 22

5-3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil cianamida

Arrefeceu-se uma suspensão de 0,38 g (0,0090 moles) de cianamida em 50 ml de etanol, em gelo e tratou-se, em porções pequenas, com 0,93 g (0,0083 moles) de terc-butóxido de potássio. Depois de agitação durante 15 minutos, adicionaram-se 2,6 g (0,0075 moles) de 5-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil metileno-2-metil-tio)-4(5H)-oxazolona, e, em seguida, mais 25 ml de etanol. Agitou-se a mistura ao refluxo durante 3 horas, e depois arrefeceu-se para permitir a precipitação do sal potássio do produto. Filtrou-se o sal, lavou-se, várias vezes, com éter, fez-se a suspensão em 100 ml de água fria, e acidificou-se com 1,0 ml de ácido acético. Agitou-se a mistura durante 30 minutos e extraíu-se com acetato de etilo (4 x 75 ml). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com solução salina (2 x 150 ml), secaram-se (sulfato de sódio anidro) e evaporaram-se para proporcionar 1,0 g (38%) do produto nitrilo, 5-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil cianamida.

Uma amostra recristalizada a partir de hexano/acetato de etilo possuía p.f. 220°C dec.

Análise para $C_{19}H_{23}N_3O_3$:

Calculado: C, 66,84; H, 6,79; N, 12,31.

Encontrado: C, 66,81; H, 6,83; N, 11,92.

Exemplo 23

Sal colina de 5-3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil cianamida

~~SECRET~~

Tratou-se uma solução de 0,95 g (0,0028 moles) da cianamida semelhante do composto em epígrafe em 10 ml de metanol, com uma solução de 1,0 g (0,028 moles) de bicarbonato de colina aquoso a 46% em 5 l de metanol. Fez-se a digestão da mistura durante alguns minutos num banho de vapor, filtrou-se, arrefeceu-se e evaporou-se o filtrado. Redissolveu-se o resíduo em metanol e evaporou-se de novo, três vezes. Agitou-se o resíduo vítrio final em 40 ml de hexano. A filtração proporcionou 0,64 g (53%) do sal colina, sal colina de 5-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil-cianamida, p.f. 85°C dec.

Análise para $C_{24}H_{36}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$:

Calculado: C, 63,55; H, 8,22; N, 12,35.

Encontrado: C, 63,92; H, 8,38; N, 12,31.


Exemplo 24

5-3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-2-tioxa-4-imidazolidinona

Agitou-se uma mistura de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-benzaldeído (30,0 g, 128 mmoles), 2-tiohidantoína (14,8 g, 128 mmoles) e acetato de sódio (36 g) em ácido acético (200 ml), sob atmosfera de azoto e aqueceu-se ao refluxo. Depois de 24 horas permitiu-se que a mistura arrefece-se e agitou-se em água (2 l). Depois de uma hora filtrou-se o produto, lavou-se, três vezes, com água e secou-se. A recristalização a partir de acetonitrilo proporcionou 5-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-2-tioxa-4-imidazolidinona (24,6 g), p.f. 278 - 279°C (dec).

Exemplo 25

5-3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-1,5-di-hidro-2-(metil-tio)4H-imidazol-4-ona



Adicionou-se iodo-metano (0,5 ml, 8 mmoles) a uma suspensão agitada de 5- --- --- 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil --- metileno --- 2-tioxo-4-imidazolidinona (2,5 g, 7,5 mmoles) de di-isopropil-etilamina (1,35 ml, 7,7 mmoles) em metanol (25 ml), e agitou-se a mistura, sob uma atmosfera inerte, à temperatura ambiente. Depois de 5 horas agitou-se a solução resultante em água (150 ml). Depois de uma hora, filtrou-se o precipitado, lavou-se, três vezes, com água e secou-se para proporcionar 5- --- --- 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil --- metileno --- 1,5-di-hidro-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona (2,6 g), p.f. 248-249°C.

Exemplo 26

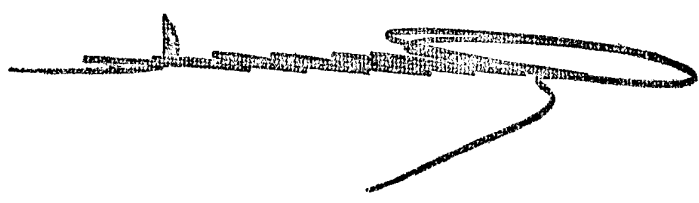
5- --- --- 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil)-metileno --- 1-metil-2-tioxo-4-imidazolidinona

Agitou-se uma mistura de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldeído (19,0 g, 81 mmoles), 1-metil-2-tioxo-4-imidazolidinona (10,6 g, 81 mmoles) e beta-alanina (4,7 g, 53 mmoles) em ácido acético (150 ml), sob uma atmosfera inerte aqueceu-se ao refluxo. Depois de 5 horas permitiu-se que a mistura arrefecesse e agitou-se em água (1,5 l). Depois de uma hora filtrou-se o produto, lavou-se três vezes, com água e secou-se. A recristalização a partir de acetonitrilo proporcionou 5- --- --- 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil --- metileno --- 1-metil-2-tioxo-4-imidazolidinona (17,5 g), p.f. 242-244°C

Exemplo 27

5- --- --- 2,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil --- metileno --- 1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona

Adicionou-se iodo-metano (1,2 ml, 19 mmoles) a uma suspensão agitada de 5- --- --- 3,5-bis(1,1-di-me-



til-etil)-4-hidroxi-fenil-7-metileno-7-1-metil-2-tioxo-4-
-imidazolidinona (4,0 g, 12 mmoles) e di-isopropil-etilamina
(2,4-ml, 14 mmoles) em etanol (50 ml) e agitou-se a mistura,
sob uma atmosfera inerte, à temperatura ambiente. Depois de
18 horas agitou-se a mistura em água (300 ml) durante uma
hora e filtrou-se o produto, lavou-se três vezes, com água
e secou-se. A recristalização a partir de acetato de etilo
proporcionou 5- $\int\int$ 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-
-fenil-7-metileno-7-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-
-imidazol-4-ona (3,0 g), pura, p.f. 177-179°C retendo 0,25
equivalentes de solvente de cristalização.


Exemplo 28

5- $\int\int$ 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-7-metileno-7-
-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-cianamida

Adicionou-se cianamida (0,2 g, 4,8 mmoles) a uma solução de 5- $\int\int$ 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-
-4-hidroxi-fenil-7-metileno-7-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-
-tio)-4H-imidazol-4-ona (1,5 g, 3,9 mmoles) e terc-butóxido
de potássio (0,5 g, 4,3 mmoles) em etanol (25 ml) e agitou-
-se a mistura sob uma atmosfera inerte e aqueceu-se ao re-
fluxo, Depois de 2,5 horas, permitiu-se que a mistura arre-
fcesse e depois verteu-se em água (200 ml), acidificou-se
com ácido fosfórico e agitou-se. Depois de meia hora filtrou-
-se o produto, lavou-se, três vezes, com água e secou-se. A
recristalização a partir de acetonitrilo proporcionou 5-
- $\int\int$ 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-7-metileno-7-
-4,5-di-hidro--1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-cianamida
(0,7 g), p.f. 257-259°C (dec).

Materiais de Partição

Preparou-se 1-metil-2-tioxo-4-imidazoli-
dinona pelo procedimento de Kenyon, J. Am. Chem. Soc.
93 (1971) 5542.



Obtiveram-se todos os outros reagentes a partir de fontes comerciais.

Exemplo 29

5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil-guanidina

Arrefeceu-se uma solução de 2.0 g (0.021 mmoles) de cloridrato de guanidina em 75 ml de etanol, em gelo e tratou-se, em porções, com 2,2 g (0,020 mmoles) de terc-butóxido de potássio. Agitou-se a mistura durante 15 minutos e, depois, filtrou-se, rapidamente, numa suspensão de 4,6 g (0,013 moles) de 5-[3,5-bis-(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-2-(metil-tio)-4(5H)-oxazolona em 75 ml de etanol. Agitou-se a nova mistura de reacção ao refluxo durante 3 horas e depois arrefeceu-se e filtrou-se. Evaporou-se 50% do filtrado e adicionaram-se a 500 mg de gelo e água. Filtrou-se o sólido precipitado, lavou-se com água e dissolveu-se em 200 ml de acetato de etilo. Lavou-se a solução com solução salina (3 x 200 ml), secou-se (sulfato de sódio anidro), e evaporou-se. Fez-se a cromatografia do resíduo em gel de sílica, utilizando eluição com 10% de acetonitrilo em acetato de etilo. Obteve-se o produto purificado 5-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil-guanidina, 2,6 g (55% de rendimento). Uma amostra recristalizada a partir de acetonitrilo aguoso possuía p.f. 258°C (dec).

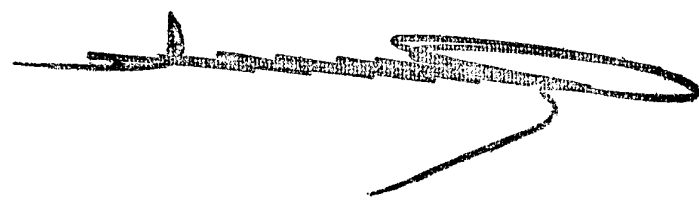
Análise para $C_{19}H_{26}N_4O_3$:

Calculado: C, 63,66; H, 7,31; N, 15,63.

Encontrado: C, 63,93; H, 7,25; N, 15,57.

Exemplo 30

Metano-sulfonato de 5-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-metileno-4,5-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil-guanidina



Tratou-se uma solução de 1,80 g (0,0050 moles) do derivado de guanidina semelhantes ao composto em epígrafe, em 80 ml de 2-propanol aquecido, com uma solução de 0,50 g (0,0052 moles) de ácido metano-sulfônico em 50 ml de 2-propanol. Redissolveu-se o precipitado que se formou, por adição de uma pequena quantidade de 2-propanol e água quente. Filtrou-se a solução quente e permitiu-se que arrefecesse, lentamente, até à temperatura ambiente para precipitar 0,76 g (rendimento de 33%) do sal metano sulfonato, p.f. 278^oC (dec).

Análise para C₁₉H₂₆N₄O₃.CH₄O₃S:

Calculado: C, 52,84; H, 6,65; N, 12,33.

Encontrado: C, 52,70; H, 6,75; N, 12,19.

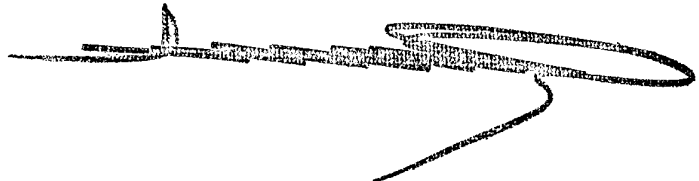
Exemplo 31

5- \int \int 3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \int -metileno \int -4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-guanidina

Adicionou-se cloridrato de guanidina (1,7 g, 18 mmoles) a uma mistura de 5- \int \int 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \int -metileno)-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4-H-imidazol-4-ona (3,0 g, 13 mmoles) e terc-butóxido de potássio (1,5 g, 13 mmoles) em etanol (50 ml), agitou-se e aqueceu-se ao refluxo, sob uma atmosfera de inerte. Depois de 24 horas, permitiu-se que a mistura arrefecesse e verteu-se em água (300 ml) e agitou-se. Depois de meia hora, filtrou-se o produto, lavou-se, três vezes, com água e secou-se. A recristalização a partir de etanol/DMF proporcionou 5- \int \int 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil \int -metileno-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-guanidina pura (0,6 g), p.f. 288-290^oC (dec).

Preparação de Intermediários

(4-oxo-2-tiazolidinilo) acetato de metilo (Uma mistura de isómeros E:Z)



Manteve-se uma mistura de terc-butóxido de potássio (112,2 g, 1 mole) e metanol (400 ml) a uma temperatura compreendida entre -10° e -6°C e adicionou-se uma mistura de tioglicolato de metilo (106,14 g, 1 mole) e ciano-acetato de metilo (99,09 g, 1 mole) durante um período de 20 minutos. Depois de se completar a adição continuou-se a agitação a $\sim 6^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, e depois à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Diluiu-se a mistura com éter ($\sim 1,5$ l), removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com éter e secou-se ao ar. Dissolveu-se, depois, o precipitado em água gelada e acidificou-se cuidadosamente, com ácido clorídrico 4N. Separou-se o produto por filtração, lavou-se com água e secou-se para proporcionar 119 g de um sólido branco. Recristalizou-se a partir de tetra-hidrofurano / acetato de etilo para proporcionar 80,95 g (47%) do produto analiticamente puro, p.f. $171-172^{\circ}\text{C}$.

Análise:

C_a calculado para C₆H₇NO₃S:

C, 41,61; H, 4,07; N, 8,09

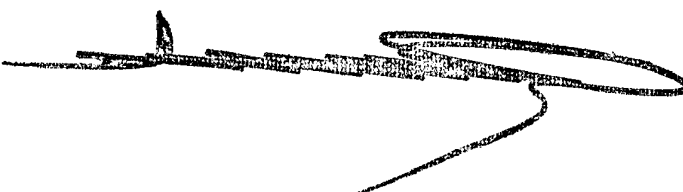
Encontrado: C, 41,56; H, 4,11; N, 8,05

Exemplo 32

5- γ -3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil 7metileno 7-4-oxo-2-tiazolidinilideno 7acetato de metilo

(Ligação dupla na posição 5 é Z, ligação dupla na posição 2 é uma mistura de isômeros E:Z).

Fez-se o refluxo de uma mistura de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-benzaldeído (23,4 g, 0,1 moles), γ -4-oxo-2-tiazolidinilideno)acetato de metilo (17,52 g, 0,101 moles), piridina (3 ml) e etanol (1 l), com agitação durante 21 horas. Arrefeceu-se, depois, a mistura de reacção e separou-se o precipitado por filtração para proporcionar 31,4 g de um sólido, p.f. $256-258^{\circ}\text{C}$. Recristalizou-se a partir de tetra-hidrofurano/acetato de etilo para proporcionar



19,4 g (50%) do produto analiticamente puro que é 5-
-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-
-4-oxo-2-tiazolidinilideno-acetato de metilo, p.f. 257-
-259°C.

Análise calculada para $C_{21}H_{27}NO_4S$:

C, 64,75; H, 6,99; N, 3,60; S, 8,23

Encontrado: C, 64,59; H, 6,89; N, 3,65; S, 8,03

Exemplo 33


5-3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metile-
no-1,5-di-hidro-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona

Agitou-se uma mistura de iodo-metano
(0,5 ml, 8 mmoles), 5-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidro-
xi-fenil-metileno-2-tioxo-4-imidazolidinona (2,5 g,
7,5 mmoles) e di-isopropil-etilamina (1,35 ml, 7,7 mmoles)
em 25 ml de etanol, à temperatura ambiente sob atmosfera de
azoto (N_2) durante 18 horas e, depois, agitou-se em 150 ml de
água. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se
para proporcionar o produto puro (2,5 g) que é 5-3,5-
-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-1,5-
-di-hidro-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona, p.f. 248-249°C.

Exemplo 34

5-3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil-metileno-7-
-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona

Agitou-se uma mistura de iodo-metano
(0,7 ml, 11 mmoles), 5-3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-
-hidroxi-fenil-metileno-1-metil-2-tioxa-4-imidazolidinona
(2,5 g, 7 mmoles) e di-isopropil-etilamina (1,5 ml, 8,5
mmoles) em 25 ml de etanol, com tetra-hidrofurano adicionado
suficiente para efectuar a solução, durante a noite, sob
atmosfera de azoto (N_2) à temperatura ambiente e depois,



agitou-se em 250 ml de água gelada. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se e recristalizou-se a partir de acetato de etilo para proporcionar o produto (1,6 g) de 5- $\left[\left[3,5\text{-bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona}$, p.f. 177-178°C,, retendo 0,25 equivalentes de solvente de recristalização.

Exemplo 35

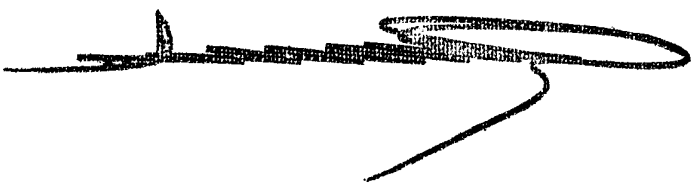
5- $\left[\left[3,5\text{-Bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il} \right] \text{cianamida}$

Tratou-se uma solução de 5- $\left[\left[3,5\text{-bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona}$ (1,5 g, 3,9 mmoles), t-butóxido de potássio (0,5 g, 4,3 mmoles) e 25 ml de etanol, com cianamida (0,2 g, 4,8 mmoles) e aqueceu-se, sob refluxo durante 2,5 horas. Agitou-se a mistura em 200 ml de água, acidificou-se com ácido fosfórico, e filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se e recristalizou-se a partir da acetonitrilo para proporcionar o produto puro (0,7 g), que é 5- $\left[\left[3,5\text{-Bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il} \right] \text{cianamida}$, p.f. 257-259°C (dec).

Exemplo 36

N- $\left[5\text{-} \left[\left[3,5\text{-Bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il} \right] \text{guanidina}$

Tratou-se uma mistura de 5- $\left[\left[3,5\text{-bis}(1,1\text{-di-metil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona}$ (3,0 g, 8 mmoles), cloridrato de guanidina (1,7 g, 18 mmoles) e 50 ml de etanol com t-butóxido de potássio (1,5 g, 13 mmoles) e aqueceu-



-se, sob refluxo, durante 20 horas e, depois, agitou-se em 400 ml de água. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se e recristalizou-se a partir de acetona para proporcionar o produto (1,4 g) p.f. 286-287°C (dec). Uma amostra recristalizada a partir de DMF/EtOH era analiticamente pura e era N-[5-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etileno]-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-guanidina, p.f. 288-290°C (dec).

Exemplo 37

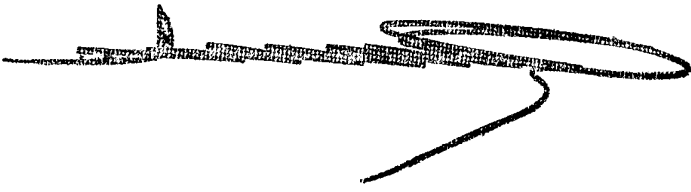
5-[1-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etileno]-2,4-tiazolidinodiona

Agitou-se uma mistura de 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-acetofenona (Tet Lett. 1981, 5293) (4,0 g, 16 mmoles), 2,4 tiazolidinodiona (3,0 g, 26 mmoles) e acetato de amônio (1,9 g, 25 mmoles) em 12 ml de tolueno, sob uma atmosfera de azoto (N₂), que aqueceu-se ao refluxo durante 48 horas, e depois separou-se o solvente por evaporação rotativa. Levou-se o resíduo à ebulição, rapidamente, em 20 ml de metanol, arrefeceu-se e filtrou-se o precipitado, lavou-se com metanol, e secou-se para proporcionar o produto puro de 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etileno]-2,4-diazolidinodiona (3,7 g), p.f. 253-254°C.

Exemplo 38

5-[1-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona

Aqueceu-se uma mistura de 3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-acetofenona (20,2 g, 81 mmoles), rodamina (11,8 g, 86 mmoles) e acetato de amônio (6,6 g, 86 mmoles) em 110 ml de tolueno, sob atmosfera de azoto (N₂), sob refluxo utilizando um sifão Dean and Stark durante 3 dias,



adicionou-se mais acetato de amônio (3,0 g, 37 mmoles) e continuou-se o aquecimento durante um total de 96 horas. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e filtrou-se o produto precipitado, lavou-se com tolueno, depois com etanol e secou-se para proporcionar cristais castanhos dourados (22,2 g), p.f. 244-246°C. Uma amostra recristalizada a partir de acetonitrilo era analiticamente pura e era 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]etilideno]-2-tioxo-4-tiazolidinona, p.f. invariável.

Exemplo 39


5-[1-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]etilideno]-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolano

Agitou-se uma mistura de 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]etilideno]-2-tioxo-4-tiazolidinona (1,6 g, 4 mmoles), iodo-metano (0,45 ml, 7 mmoles), e di-isopropil-etilamina (1,1 ml, 6 mmoles) em 20 ml de etanol, à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto (N₂), durante 16 horas, depois agitou-se em 200 ml de água. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para proporcionar o produto (1,4 g) de 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]etilideno]-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona, p.f. 206-209°C. Uma amostra recristalizada a partir de acetonitrilo era analiticamente pura, p.f. 224-226°C.

Exemplo 40

5-[1-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]etilideno]-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil]cianamida

Adicionou-se t-butóxido de potássio (0,9 g, 8 mmoles) a uma suspensão agitada de 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]etilideno]-2-



-(metil-tio)-tiazolona (2,5 g, 7 mmoles) em 30 ml de etanol, sob atmosfera de azoto (N₂) e, em seguida, cianamida (0,4 g, 10 mmoles), e aqueceu-se a mistura sob refluxo. Depois de 2 horas arrefeceu-se a mistura, agitou-se em 200 ml de água e acidificou-se com H₃PO₄. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para proporcionar o produto (2,3 g). A recristalização de uma amostra a partir de acetonitrilo proporcionou um material analiticamente puro que é 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etilideno]-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil]-cianamida, p. f. 229-230°C.

Exemplo 41

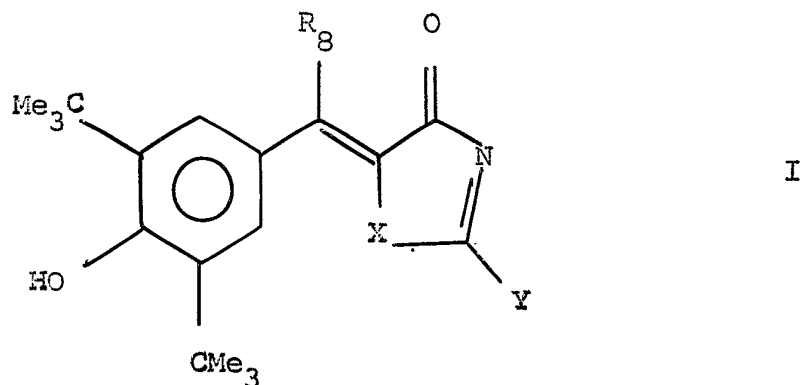
N-[5-[1-[3,5-Bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etilideno]-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil]-guanidina

Açicionou-se t-butóxido de potássio (1,2 g, 10 mmoles) a uma suspensão agitada de 5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etilideno]-2-(metil-tio)-tiazolona (2,5 g, 7 mmoles) em 30 ml de etanol, sob atmosfera de azoto (N₂) e, em seguida, cloridrato de guanidina (1,4 g, 15 mmoles) e aqueceu-se a mistura sob refluxo. Depois de 2 horas, arrefeceu-se a mistura, precipitou-se em 200 ml de água, e filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se para proporcionar o produto (2,5 g). Uma amostra recristalizada a partir de etano/acetoneitrilo era analiticamente pura, e era N-[5-[1-[3,5-bis(1,1-di-metil-etil)-4-hidroxi-fenil]-etilideno]-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil]-guanidina, p. f. 277°C (dec).

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica inibidora das enzimas 5-lipoxigenase, ciclo-oxigenase ou ambas, caracterizado por se incorporar uma quantidade inibidora de um composto de fórmula geral I



ou um seu sal por adição de base ou por adição de ácido farmacêuticamente aceitável em que

Me representa um grupo metilo;

X representa S, O, NH ou N-alquilo inferior;

R₈ representa hidrogénio ou metilo;

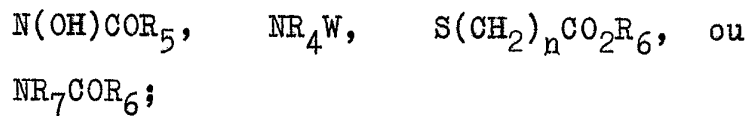
Y representa um grupo de fórmula SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃,

NR₁R₂, NHCN,

Z	S	NH	
"	"	"	
NHCNHR ₃ ,	NHNHCNH ₂ ,	NHNHCNH ₂ ,	N(OR ₆)R ₄ ,

CH₃

CHCO₂R₄, (CH₂)_mCO₂R₄,



- n representa um inteiro 1, 2 ou 3;
- m representa um inteiro entre 1 e 5;
- R1 e R2 representam independentemente H, alquilo inferior, arilalquilo ou um grupo de fórmula $(CH_2)_nNR_6R_7$;
- R3 representa H, alquilo ou arilo inferior;
- R4 representa H ou alquilo inferior;
- R5 representa alquilo, arilo inferior ou CF_3 ;
- R6 representa H ou alquilo inferior;
- R7 representa alquilo inferior;
- Z representa O, S, NH, NCN;
- W representa um grupo de fórmula CO_2R_7 em que R7 possui as significações definidas antes,

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ (CH_2)_mCOOH, \quad CHCOOH, \quad (CH_2)_mOH, \quad \text{ou} \quad C(CH_2OH)_3, \end{array}$

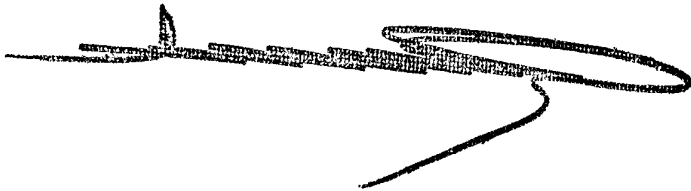
com uma concentração de forma a administrar-se 0,1 μ g a 500 mg/por quilograma de peso do corpo do doente.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de X representar S.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de X representar O.



- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de X representar NH.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de X representar um grupo de fórmula $N(CH_2)O-5-CH_3$.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de Y representar SCH_3 .

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de Y representar $SOCH_3$.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação
1 caracterizado pelo facto de Y representar $N(OR_6)R_4$.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação
2 caracterizado por se incorporar o composto (Z)-5- $\left[\left[3,5\text{-bis} \right. \right.$
• (1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil $\left. \right]$ metileno $\left. \right]$ -2-imino-4-
• -tiazolidinona

- - 55 -



- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto metano sulfonato de (Z)-5- $\left[\left[3,5\text{-bis}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidroxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-2-imino-4-tiazolidinona}$.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5- $\left[\left[3,5\text{-bis}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidróxi-fenil} \right] \text{-metileno} \right] \text{-2-amino-4-(5H)-tiazolona}$.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o sal do ácido maleico com o composto referido na reivindicação 9.

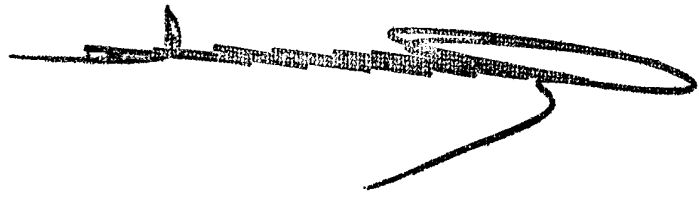
- 13ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o sal cloridrato no composto referido na reivindicação 9.

-14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o sal 4-metil-benzeno-sulfonato do composto referido na reivindicação 9.

- 56 -



- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o sal 2-hidróxi-etano-sulfonato do composto referido na reivindicação 9.

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5- $\int\int$ 3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int -metileno \int -2-(hidroxi-metil-amino)-4(5H)-tiazolona.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5- $\int\int$ 3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int -metileno \int -2-(metóxi-metil-amino)-4(5H)-tiazolona.

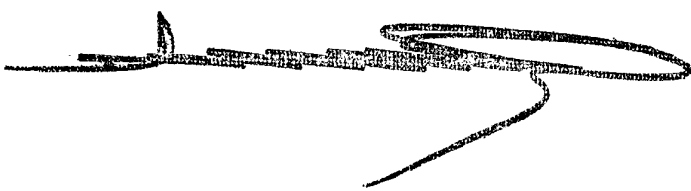
- 18ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o sal monoclóridrato do composto referido na reivindicação 17.

- 19ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5- $\int\int$ 3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int -metileno \int -2,4-tiazolidinadiona, 2-oxima.

- 57 -



- 20ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto o ácido 4-[[5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidroxi-fenil] metileno] amino] butanóico.

- 21ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno] -2-[(dimetil-amino) imino) metil) amino] -4-(5H)-tiazolona.

- 22ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno] -2-[(2-hidróxi-etil) imino] -4-tiazolidinona.


- 23ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno] -2-[[2-hidróxi-1,1-bis(hidróxi-metil)-amino] -4-(5H)-tiazolona.

- 24ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-

- 58 -



- 29ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil} \right] \text{cianamida}$.

- 30ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil} \right] \text{cianamida, 2-hidróxi-N,N,N-trimetil-etil)etanaminio}$.

- 31ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)- $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -2-\left[\left[2\text{-(dimetil-amino)etil} \right] \text{amino} \right] -4(5H)\text{-tiazolona}$.

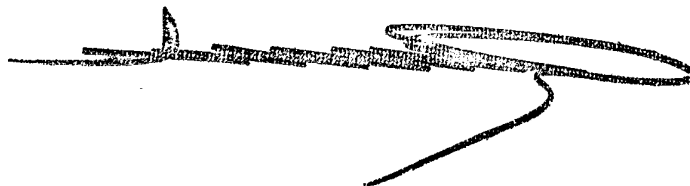
- 32ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto ácido (Z)- $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil} \right] \text{-tio} \text{acético}$.

- 33ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (E)-N-

- 60 -



-[5-[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]metileno]-4-oxo-2-tiazolidinilideno]-DL-alanina.

- 34ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5-[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]metileno]-2-(ciclo-hexil-hidróxi-amino)-4(5H)-tiazolona.

- 35ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5-[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]metileno]-2-(1-metil-etil)tio]-4(5H)-tiazolona.

- 36ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-N-[5-[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]metileno]-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil]guanidina.

- 37ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto monoclóridrato de (Z)-N-[5-[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]metileno]-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazolil]guanidina.

- 61 -



- 38ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5- $\int\int$ 3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int metileno \int - α -ciano-4,5-di-hidro-4-oxo-2-tiazol-acetamida.

- 39ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5- $\int\int$ 3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int metileno \int -2- \int metóxi \int -4(5H)-tiazolona.

- 40ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5- $\int\int$ 3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int metileno \int -2- \int metil-amino \int -4(5H)-tiazolona.

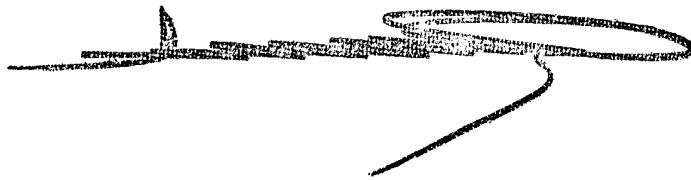
- 41ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se incorporar o sal cloridrato do composto referido na reivindicação 40.

- 42ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5- $\int\int$ 3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil \int metileno \int -2- \int di-metil-amino \int -4(5H)-tiazolona.

- 62 -



- 43ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o sal cloridrato do composto referido na reivindicação 42.

- 44ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto ester etílico do ácido 5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno]-4-oxo-2-tiazolidinilideno] acético.

- 45ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno]-1,5-di-hidro-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona.

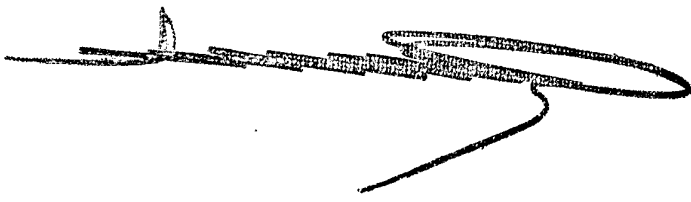
- 46ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno]-1,5-di-hidro-1-metil-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona.

- 47ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto (Z)-5-[[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno]-

- 63 -



no 7-2-(metil-tio)-4(5H)-oxazolona.

- 48ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil} \right] \text{cianamida}$.

- 49ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto sal de colina com $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil} \right] \text{cianamida}$.

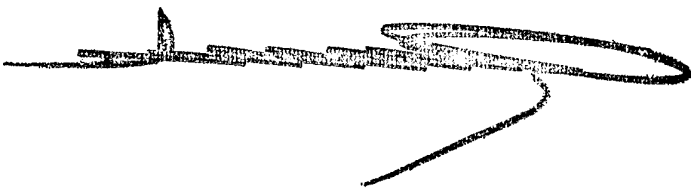
- 50ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-cianamida}$.

- 51ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $\left[5-\left[\left[3,5\text{-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil} \right] \text{metileno} \right] -4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil} \right] \text{guanidina}$.

- 64 -



- 52ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto metano sulfonato de $\left[\begin{array}{l} 5- \\ \left[\begin{array}{l} 3,5\text{-bis-}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidróxi-} \\ \text{-fenil} \end{array} \right] \text{metileno} \end{array} \right] 4,5\text{-di-hidro-4-oxo-2-oxazolil} \text{guanidina}.$

- 53ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $\left[\begin{array}{l} 5- \\ \left[\begin{array}{l} 3,5\text{-bis-}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidróxi-fenil} \end{array} \right] \text{metileno} \end{array} \right] 4,5\text{-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il-guanidina}.$

- 54ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $\left[\begin{array}{l} 5- \\ \left[\begin{array}{l} 3,5\text{-bis-}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidróxi-fenil} \end{array} \right] \text{metileno} \end{array} \right] 4\text{-oxo-2-tiazolidinilideno} \text{acetato de metilo}.$

- 55ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $5\text{-} \left[\begin{array}{l} 3,5\text{-bis-}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidróxi-fenil} \end{array} \right] \text{metileno} \text{-} 1,5\text{-di-hidro-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona}.$

- 56ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto $5\text{-} \left[\begin{array}{l} 3,5\text{-bis-}(1,1\text{-dimetil-etil})\text{-4-hidróxi-fenil} \end{array} \right] \text{metileno} \text{-}$

- 65 -



-1,5-di-hidro-2-(metil-tio)-4H-imidazol-4-ona.

- 57ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-
- [[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno] -
-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il] cianamida.

- 58ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto N-
- [5- [[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] metileno] -
-4,5-di-hidro-1-metil-4-oxo-1H-imidazol-2-il] guanidina.

- 59ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-
- [1- [3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] etilideno] -
-2-(metil-tio)-4(5H)-tiazolona.

- 60ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-
- [1- [3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil] etili-
deno] -4,5-di-hidro--4-oxo-2-tiazolil] cianamida.

- .66 -

Processo de acordo com a reivindicação 62 caracterizado pelo facto de se incorporar o composto 5-[1-[3,5-bis-(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]etilideno]-2-tioxo-4-tiazolodinona.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos norte-americanos apresentados em 27 de Março de 1990 e em 18 de Janeiro de 1991, sob os números de série 07/499,937 e 07/640,711, respectivamente.

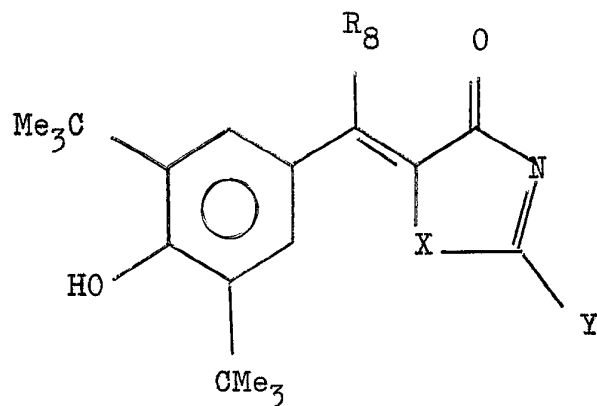
Lisboa, 27 de Março de 1991
G. LAMARCA GONCALVES DA SILVA



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS INIBIDORAS DAS ENZIMAS 5-LIPOXIGENASE E CICLO-OXIGENASE CONTENDO DERIVADOS DE 3,5-DI-TERC-BUTIL-4-HIDROXIFENILMETILENO DE TIAZOLIDINONAS, OXAZOLIDINONA E IMIDAZOLIDINONAS 2-SUBSTITUIDAS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmaceutica inibidora das enzimas 5-lipoxigenase, ciclo-oxigenase ou ambas, que compreende incorporar uma quantidade inibidora de um composto de fórmula geral I



ou um seu sal por adição de base ou por adição de ácido farmacêuticamente aceitável.