



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **300458**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 277/14, 277/34

Patentstyret

(21) Søknadsnr	905478	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	19.12.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	19.12.90	(30) Prioritet	21.12.89, US, 454203
(41) Alm. tilgj.	24.06.91		
(45) Meddelt dato	02.06.97		

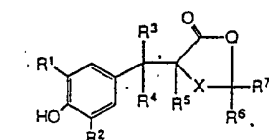
(73) Patenthaver	Eli Lilly and Co, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
(72) Oppfinner	Jaswant Singh Gidda, Carmel, IN, US Jill Ann Panetta, Zionsville, IN, US Michael LeRoy Phillips, Indianapolis, IN, US
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzylsubstituerte rhodaninderivater

(56) **Anførte publikasjoner** EP 211670

(57) **Sammendrag**

Fremgangsmåte for fremstilling av benzylsubstituerte rhodaninderivater med formelen:



hvor R^1 er C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl eller $-(CH_2)_n-S-$  hvor n er et helt tall fra 0 til 3, begge inklusive; R^2 er hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_4 -alkyl- $O-C(=O)-(C_1-C_4-alkyl)$ eller $(CH_2)_n-S-$  hvor n er et helt tall fra 0 til 3, begge inklusive; R^3 er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl; R^4 og R^5 er hver hydrogen eller danner sammen en binding; R^6 og R^7 er hver hydrogen eller er sammen $-S-$, eller når en av R^6 og R^7 er hydrogen, så er den andre $-CH$ eller $-SCH_3$; X er $-S-$, hvor m er 0, 1 eller 2; og 0 er $-CH_2-$, $-O-$ eller NR^8 , hvor R^8 er hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, $-SO_2CH_3$ eller $-(CH_2)_n-Y$, hvor n er et helt tall fra 0 til 3, begge inklusive og Y er cyano, OR^9 , $-CR^{10}$, , $-NR^{11}R^{12}$, $-SH$, $-S(C_1-C_4-alkyl)$ eller - $O-C_1-C_4-alkyl$, hvor R^9 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, eller $-C-C_1-C_6-alkyl$; R^{10} er C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoksy eller $-NH_2$; R^{11} og R^{12} er hver uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_q-N(C_1-C_4-alkyl)_2$, $-(CH_2)_q-S(C_1-C_4-alkyl)$ eller $-(CH_2)_n$  hvor n er som definert ovenfor og q er et helt tall fra 1-6, begge inklusive; eller R^{11} og R^{12} sammen danner en morfolinyl-, piperidinyl-, piperazinyl- eller N-metylpiiperazinylring; eller et farmasøytisk akseptabel salt derav,

Disse forbindelsene er egnet for behandling av inflammatoriske mage/tarm-sykdommer hos pattedyr. Det er også beskrevet fremgangsmåter for fremstilling av disse nye rhodaninderivatene.

Videre beskrives en ny fremgangsmåte for selektiv isolering i vesentlig ren antiomer form av enantiomerene av visse racemiske benzylsubstituerte rhodaninderivater.

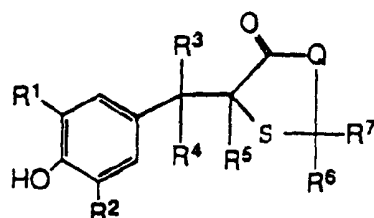
Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av benzyl-substituerte rhodaninderivater som har anvendelse for behandling av inflammatoriske mage/tarm-sykdommer.

5 Det er kjent at pattedyr, både mennesker og dyr, lider av forskjellige tilstander som innebærer inflammasjon i tarmene. Slike tilstander er typisk kjennetegnet ved ubehagelige symptomer slik som diaré, krampe og tap av appetitt. Enkelte av tilstandene, spesielt ulcerativ kolitt, er også kjenne-
10 tegnet ved flekkvis eller stedvis ulcerasjon. Det er følgelig et behov for et sikkert legemiddel som vil nedsette alvorligheten med hensyn til tarminflammasjon og lindre symptomene som er forbundet dermed.

15 Teuber et al., Liebigs Ann. Chem., 757 (1978) beskriver 5-([3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen-2-tiokso-4-tiazolidinon som et mellomprodukt i fremstillingen av visse forbindelser som igjen anvendes for spinn-merking av peptider. Ingen biologisk aktivitet er beskrevet for dette
20 mellomproduktet.

EP-patentsøknad 211 670 beskriver visse di-t-butylfenol-substituerte rhodaninderivater som er nyttige ved behandling av inflammasjon, slag og artritt hos pattedyr. De inflamma-
25 toriske tilstandene som kan behandles ved bruk av referanseforbindelsene innebærer inflammasjon i hudvev og leddhevelser. Slike tilstander er vanligvis forbundet med sykdommer slik som reumatoid artritt, reumatoid spondylitt, osteoartritt, degenerative leddsykdommer og lignende. Metoder
30 for behandling av inflammatoriske tilstander som innebærer inflammasjon i tarmene er ikke beskrevet.

De nye terapeutisk aktive benzylsubstituerte rhodaninderivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har den generelle
35 formel:

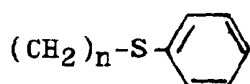


(II)

hvor:

R^1 er C_2 - C_6 -alkenyl eller $(CH_2)_n-S$ - hvor n er et helt tall fra 0 til 3;

R^2 er C_1 - C_6 -alkoksy, C_2 - C_6 -alkenyl eller



hvor n er et helt tall fra 0 til 3;

R^3 er hydrogen;

R^4 og R^5 er hver hydrogen eller danner sammen en binding;

R^6 og R^7 er hver hydrogen eller er sammen =S; og

Q er NR^8 , hvor R^8 er hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl eller $-NR^{11}R^{12}$ hvor R^{11} og R^{12} hver uavhengig er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl, eller et farmasøytisk akseptabel salt derav.

Farmasøytiske preparater innbefatter som aktiv bestanddel en forbindelse av formel II, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i forbindelse med ett eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, bærere eller eksipienser for preparatene.

For selektiv isolering, i vesentlig ren enantiomer form, av en av enantiomerene i en racemisk blanding av en forbindelse av formel II hvor R^4 og R^5 er hydrogen, og R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 og Q er som definert for formel II, kan følgende prosedyre utføres:

a) omsetning av den racemiske sulfidforbindelsen med en reagens fremstilt fra kombinasjonen av en tartratligand, et titanalkoksyd, et hydroperoksyd og eventuelt vann inntil vesentlig alt av den uønskede enantiomeren i sulfidsubstratet har blitt omdannet til dens sulfoksyd-analog; og

b) separering av den ureagerte delen av sulfidutgangsmaterialet, bestående vesentlig av vesentlig ren ønsket enantiomer, fra reaksjonsblandingen.

Den heri benyttede betegnelsen "C₁-C₆-alkyl" refererer til rette og forgrenede alifatiske radikaler med 1-6 karbonatomer, slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, n-pentan, isopentan, n-heksan, isohexan og lignende.

Betegnelsen "C₁-C₆-alkoksy" refererer til alkylradikalene med 1-6 karbonatomer, som er festet til resten av molekylet ved oksygen og innbefatter metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, tert-butoksy, pentoksy, heksoksy og lignende.

Betegnelsen "C₂-C₆-alkenyl" refererer til rette og forgrenede radikaler med 2-6 karbonatomer, som har en dobbeltbinding. Som sådan innbefatter betegnelsen etylen, propylen, isopropylen, 1-buten, 2-buten, 2-metyl-1-propen, 1-penten, 2-penten, 2-metyl-2-buten og lignende.

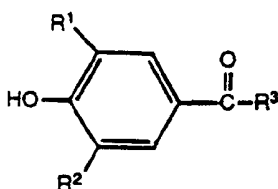
Spesielt foretrukne forbindelser av formel II er de hvor R¹ og R² hver uavhengig er C₂-C₆-alkenyl; R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ er hydrogen; og Q er NR⁸ hvor R⁸ er hydrogen. Den mest foretrukne forbindelsen av formel II er 5-[[3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl]metyl]-4-tiazolidinon.

Forbindelsene av formel II samt de forbindelser som benyttes i foreliggende fremgangsmåte, hvor R^4 og R^5 er hydrogen, har et asymmetrisk senter ved karbonatomet ved 5-stillingen i rhodaninringen eller rhodaninderivatringen. Som sådanne kan forbindelsene eksistere enten som en racemisk blanding, eller som individuelle stereoisomerer. De fremstilte forbindelsene omfatter både racematet og dets individuelle stereoisomerer.

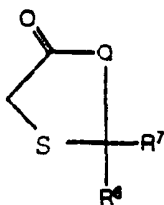
Farmasøytisk akseptable salter som omfattes av forbindelsene av formel II kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel II med en sterk base, slik som natriumhydroksyd, eller en sterk syre slik som saltsyre.

De ovenfor definerte forbindelsene av formel II fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved

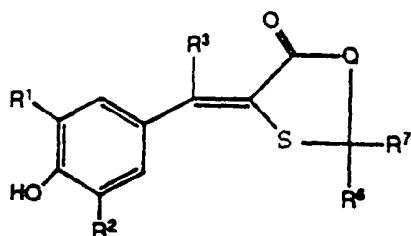
(A) omsetning av en forbindelse med formelen:



med en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, Q er NR^8 (hvor R^8 har den ovenfor angitte betydning) og R^6 og R^7 tatt sammen er $=S$, for oppnåelse av en forbindelse av formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 og Q har de ovenfor angitte betydninger;

- (B) redusering av en forbindelse av formel (II) hvor R^6 og R^7 tatt sammen er $=S$ for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^6 og R^7 er hydrogen;
- (C) redusering av en forbindelse av formel (II) hvor R^4 og R^5 tatt sammen danner en binding for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^4 og R^5 er hydrogen;
- (D) redusering av en forbindelse av formel (II) hvor R^4 og R^5 tatt sammen danner en binding og R^6 og R^7 tatt sammen er $=S$ for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^4 , R^5 , R^6 og R^7 alle er hydrogen;
- (E) alkylering av en forbindelse av formel (II) hvor R^8 er hydrogen for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^8 er C_1 - C_6 -alkyl,

hvoretter, om ønsket, en forbindelse av formel (II) omdannes til et salt ved omsetning av ikke-saltformen av forbindelsen med enten en sterk syre eller en sterk base.

Noen av forbindelsene som benyttes i foreliggende fremgangsmåte er kjente, se f.eks. EP-patentsøknad 211 670 og Teuber

et al., Leibigs Ann. Chem., 757 (1978). Generelt kan disse forbindelsene syntetiseres som følger:

Teuber et al. beskriver 5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-tiokso-4-tiazolidinon (referert til i det nedenstående som forbindelse A). Forbindelsen fremstilles ved omsetning av 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzaldehyd med rhodanin ved tilbakeløpstemperatur i iseddik ved bruk av smeltet natriumacetat som katalysator. 5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-4-tiazolidinon (forbindelse B), 5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metyl]-4-tiazolidinon (forbindelse C) og 5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metyl]-2-tiokso-4-tiazolidinon (forbindelse D), kan fremstilles fra forbindelse A.

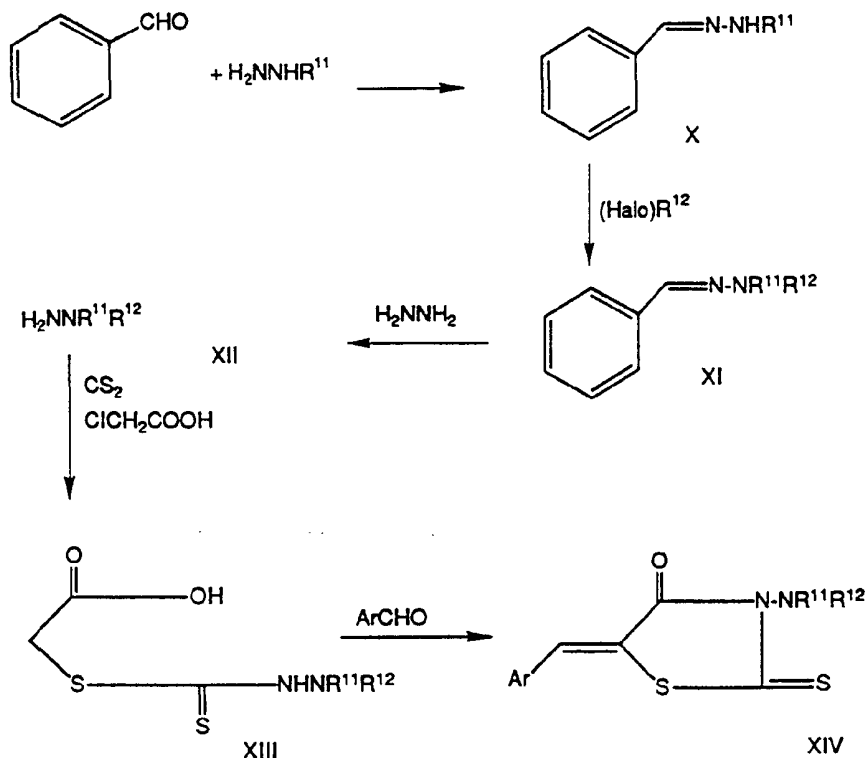
For eksempel, når forbindelse A utsettes for katalytisk hydrogenering, så oppnås både forbindelse B og C. De relative mengder som oppnås avhenger av temperatur, trykk og hydrogeneringsvarighet, benyttet oppløsningsmiddel og den spesielle katalysatoren. Når f.eks. forbindelse A behandles med 5% palladium-på-karbon i etanol ved 100°C i ca. 18 timer, er de relative forhold for forbindelse B:C ca. 60:40. Disse omdannelsene kan alternativt oppnås ved oppvarming av forbindelse A i en blanding av saltsyre og en alkohol, slik som etanol, i nærvær av sink. Reduksjon av tionforbindelsen uten å påvirke den benzylliske dobbeltbindingen kan oppnås ved oppvarming av tionforbindelsen med et reduksjonsmiddel slik som tri-n-butyltinnhydrid i et ikke-reaktivt oppløsningsmiddel slik som toluen, og fortrinnsvis i nærvær av en fri-radikal-initiator slik som azobisisobutyronitril. For at en slik reduksjon skal virke må imidlertid et N-substituert rhodaninsubstrat (dvs. Q kan ikke være -NH) benyttes.

Omdannelsen av forbindelse A til D kan oppnås ved hjelp av en rekke forskjellige fremgangsmåter som er kjent innen teknikken.

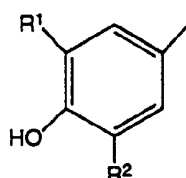
En foretrukket fremgangsmåte er den som angis av Nakamura et al., Tetrahedron Letters, 25, 3983 (1984). I denne reaksjonen blir forbindelse A behandlet med en dihydropyridinforbindelse slik som dietyl-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboksyilat i nærvær av silisiumdioksydgel. Reaksjonen utføres best i nærvær av et ikke-reaktivt oppløsningsmiddel slik som benzen eller toluen, fortrinnsvis under en inert atmosfære. Reaksjonen kan oppnås ved temperaturer fra 25°C opp til blandingens tilbakeløpstemperatur. Ved den foretrukne temperaturen på ca. 80°C er reaksjonen vesentlig fullstendig etter 12-18 timer.

Andre tiazolidinoner kan, avhengig av verdiene valgt for de forskjellige substituentene, fremstilles på analog måte. F.eks. kan forbindelser med formel II fremstilles ved fremgangsmåten til Teuber et al., som beskrevet ovenfor, ved anvendelse av den passende N-substituerte rhodaninforbindelsen og R¹, R²-substituert-4-hydroksybenzaldehyd. Rhodanin kan alternativt benyttes for kondensasjonen med aldehydet for dannelsen av de forbindelser hvor Q er NR⁸ og R⁸ er hydrogen, fulgt av alkylering med det passende R⁸-holdige halogenid, slik som et jodid eller bromid, for tilveiebringelse av de tilsvarende N-substituerte derivatene, dvs. de forbindelser av formel II hvor R⁸ er C₁-C₆-alkyl og -NR¹¹R¹², hvor R¹¹ og R¹² er som definert ovenfor. Alkyleringen oppnås vanligvis i et inert oppløsningsmiddel slik som tetrahydrofuran (THF) eller dimetylformamid (DMF) i nærvær av en sterk base slik som natriumhydrid.

Forbindelsene med formler I og II hvor Q er NR⁸ og R⁸ er NR¹¹R¹², hvor R¹¹ og R¹² er som definert for formel II, kan fremstilles ifølge følgende reaksjonssekvens:



hvor Ar =



Det R^{11} -substituerte hydrazin behandles med benzaldehyd i et alkoholisk (fortrinnsvis metanol) oppløsningsmiddel for oppnåelse av mellomprodukt IX, som i sin tur omsettes med det passende R^{12} -halogenid i nærvær av trietylamin og acetonitril for å gi mellomprodukt XI. XI behandles deretter med hydrazin for oppnåelse av R^{11} , R^{12} -hydrazin, XII. XII kan alternativt fremstilles ved reduksjon av et nitroso- $\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ -amin ved bruk av sinkstøv og eddiksyre eller aluminium og en sterk base. Selve nitroso- $\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ -aminet fremstilles fra et R^{11} , R^{12} -amin som beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 77, 790 (1955) ved behandling med natriumnitritt i HCl. XII behandles deretter

med karbondisulfid, kloreddiksyre og trietylamin for oppnåelse av mellomprodukt XIII. Kondensasjon av XIII med det passende R^1 , R^2 -substituert-4-hydroksey-benzaldehyd (dvs. $ArCHO$) gir XIV. Som beskrevet tidligere kan tionforbindelsen
5 reduseres ved behandling med et reduksjonsmiddel slik tri-n-butyltinnhydrid i et ikke-reaktivt oppløsningsmiddel slik som toluen, fortrinnsvis i nærvær av en fri-radikal-initiator slik som azobisisobutyronitril. Fremstilling av de forbindelser hvor en av R^{11} eller R^{12} er hydrogen kan bevirkes før
10 eller etter reduksjon av tionforbindelsen, etter ønske, ved oppvarming av den disubstituerte forbindelsen i en blanding av etanol/vann i nærvær av en katalysator slik som en rhodiumkatalysator.

15 Forbindelser med formel II hvor R^3 er C_1 - C_6 -alkyl fremstilles ved konvensjonell Friedel-Crafts-alkylering av den passende R^1 , R^2 -substituerte fenol, fulgt av kondensasjon med rhodanin, eller det ønskede N-substituerte rhodanin, som beskrevet heri, eller anvendes som beskrevet i andre
20 reaksjonsskjemaer angitt i det nedenstående.

Det vil lett forstås av fagfolk at aryliden i forbindelser av formel II enten er kommersielt tilgjengelige eller lett kan fremstilles ved kjente teknikker fra kommersielt
25 tilgjengelige utgangsmaterialer. F.eks. kan p-hydroksybenzaldehyd alkyleres under Friedel-Crafts-betingelser til oppnåelse av et alkylbenzaldehyd som igjen selv kan alkyleres. Likeledes er rhodanin- eller det N-substituerte rhodanin-utgangsmaterialet enten kommersielt tilgjengelig
30 eller kan fremstilles ved velkjent metodikk fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer.

Som omtalt i det ovenstående, kan det ved utførelse av foreliggende fremgangsmåte for bestemte betydninger av de
35 aktuelle substituentene oppnås racemat og dets individuelle stereoisomerer. Generelt kan stereoisomerene oppnås ifølge metoder som er velkjent innen teknikken. For forbindelser av

formel II hvor R^4 og R^5 er hydrogen, og R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 og Q er som definert for denne formelen, kan imidlertid de individuelle stereoisomerene isoleres i vesentlig ren isomer form. Den racemiske sulfidforbindelsen av formel II kan
5 omsettes med en reagens fremstilt ved kombinasjon av en tartrat-ligand, et titanalkoksyd, et hydroperoksyd og eventuelt vann. Egnede titanalkoksyder innbefatter titanalkoksyder med formelen $Ti(C_1-C_4\text{-alkoksy})_4$. Et særlig foretrukket titanalkoksyd er et hvor C_1-C_4 -alkoksygruppen er
10 isopropoksy. Likeledes innbefatter egnede tartrat-ligander for bruk i foreliggende fremgangsmåte di- $(C_1-C_4\text{-alkyl})$ tartraten, idet dietyltartrat eller diisopropyltartrat er særlig foretrukket. Sluttelige innbefatter egnede hydroperoksyder som kan benyttes kumenhydroperoksyd, t-butylhydroperoksyd og
15 lignende. Et særlig foretrukket hydroperoksyd er t-butylhydroperoksyd.

Reaksjonen utføres ved blanding av de ovenfor angitte reagenser i et inert oppløsningsmiddel. Egnede inerte
20 oppløsningsmidler innbefatter aromatiske oppløsningsmidler slik som toluen og lignende; halogenerte alkaner slik som metylenklorid, 1,2-dikloretan, kloroform og lignende; etere slik som tetrahydrofuran, dietyleter og lignende; og ketoner slik som aceton og lignende. Et særlig foretrukket inert
25 oppløsningsmiddel er metylenklorid. Generelt bør mengden av benyttet oppløsningsmiddel være tilstrekkelig til å sikre at alle forbindelser forblir i oppløsning under reaksjonen. For store mengder av oppløsningsmiddel bør imidlertid unngås fordi unødvendig produkttap kan forekomme ved produkt-
30 isolering.

Mengden av titanalkoksyd som benyttes i nevnte reaksjon er ikke kritisk. Titanalkoksydet kan anvendes i mengder på fra 0,4 til 2,0 ekvivalenter i forhold til det racemiske sulfidutgangsmaterialet. Av grunner som er forklart mer
35 fullstendig i det nedenstående, blir titanalkoksydet fortrinnsvis benyttet i mengder som er tilstrekkelig til å gi

et titanalkoksyd/sulfidsubstrat-forhold på 0,5/1,0 til 0,75/1,0. Dersom titanalkoksydet benyttes i mindre enn ekvimolare mengder i forhold til sulfidutgangsmaterialet, så kan 3Å- eller 4Å-molekylarsikter tilsettes, om ønsket, for å
5 unngå muligheten for vanndeaktivering av titankomplekset.

Mengden av tartratligand, hydroperoksyd og vann som benyttes er basert på den benyttede mengde av titanalkoksyd, og er heller ikke kritisk. Generelt anvendes tartratliganden i
10 mengder som er tilstrekkelig til å gi et tartratligand/titanalkoksyd-forhold fra 1/1 til 5/1, idet et foretrukket forhold er ca. 2/1. Likeledes kan hydroperoksydet anvendes i fra ekvimolare mengder i forhold til titanalkoksydet til ca. 2 ekvivalenter i forhold til den samme
15 forbindelsen. Mengden av vann som benyttes kan variere fra vannfrie reaksjonsbetingelser (dvs. ingen ekvivalenter vann) til så mye som ca. 5 ekvivalenter vann i forhold til mengden av tilstedeværende titanalkoksyd. Når vannfrie reaksjonsbetingelser anvendes, bør tartratliganden anvendes i en
20 mengde som er tilstrekkelig til å gi et tartratligand/titanalkoksyd-forhold tilsvarende den høyere enden av tartratligand/titanalkoksyd-forholdet som angitt ovenfor.

Stereokjemien til tartratliganden bestemmer hvilken stereoisomer som vil bli oppnådd fra det racemiske sulfidsubstratet. Dersom f.eks. (+)-diisopropyltartrat benyttes i foreliggende reaksjon, så vil (-)-enantiomeren av sulfidutgangsmaterialet bli isolert i vesentlig ren isomer form. Tilsvarende, dersom (-)-dietyltartratet benyttes, så vil
30 vesentlig ren (+)-enantiomer av sulfidsubstratet oppnås. Følgelig må tartratliganden velges slik at dens stereokjemi er motsatt den til den ønskede isomere form.

Det racemiske sulfidsubstratet som oppnås omsettes med reagensen fremstilt fra titanalkoksydet, tartratliganden, hydroperoksydet og eventuelt vann inntil vesentlig alt av den uønskede enantiomeren av sulfidutgangsmaterialet har blitt

omdannet til dens sulfoksydanalog. Omdannelse av sulfoksydet foregår lett ved temperaturer i området fra -50 til 50°C , idet en foretrukket temperatur er ca. -20°C . Når først vesentlig alt av den uønskede enantiomeren har blitt omdannet
5 til dens sulfidanalogue, så avsluttes reaksjonen ved bråkjøling av reaksjonsblandingen ifølge teknikker som er velkjent på området.

For å sikre at vesentlig alt av den uønskede enantiomeren er
10 omdannet til sulfoksydet, mens omdannelse av den ønskede enantiomeren minimaliseres, bør bare fra 50 til 70% av det racemiske sulfidsubstratet få reagere med reagensen inneholdende titanalkoksyd. Begrensning av reaksjon til mellom 50 og 70% kan oppnås på i det minste to måter. For det første kan
15 hydroperoksydet benyttes i mengder som gir et hydroperoksyd/sulfidsubstrat-forhold fra 0,5/1,0 til 0,75/1,0. Alternativt kan hydroperoksydet benyttes i mengder på over 0,75 ekvivalenter i forhold til sulfidsubstratet forutsatt at utviklingen av reaksjonen overvåkes ved standard analytiske
20 teknikker slik som tynnsljikt-kromatografi (TLC) eller høytrykksvæskeskromatografi (HPLC). Når disse teknikkene først indikerer at mellom 50 og 70% av sulfidutgangsmaterialet har blitt omdannet, så blir reaksjonsblandingen bråkjølt for å hindre ytterligere omdannelse.

25 Når reaksjonsblandingen først har blitt bråkjølt, så kan den ureagerte delen av sulfidsubstratet utvinnes fra den bråkjølte reaksjonsblandingen ved anvendelse av teknikker som er velkjent på området. Denne ureagerte delen vil bestå
30 av den ønskede enantiomeren i vesentlig ren enantiomer form.

Følgende eksempler vil ytterligere illustrere fremstillingen av forbindelsene av formel II samt forbindelser som benyttes i foreliggende fremgangsmåte. Eksemplene illustrerer også
35 fremgangsmåten for selektiv enantiomerisolering.

Eksempler 1 og 2

5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-4-tiazolidinon
og 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metyl]-4-tiazoli-
5 dinon

A. Fremstilling av 3,5-di-(2-propenyl)-4-hydroksybenzaldehyd.

Under en nitrogenatmosfære og ved anvendelse av en mekanisk omrøringsanordning ble 250 g parahydroksybenzaldehyd, 247,6 g allylbromid, 311,7 g kaliumbikarbonat og 650 ml aceton oppvarmet til tilbakeløpstemperatur i ca. 18 timer. Blandingen fikk avkjøles, hvorefter ca. 1 liter vann ble tilsatt fulgt av ekstraksjon med to 800 ml porsjoner dietyleter. Etterfølgende destillasjon av den organiske fasen ga ca. 299 g 4-(2-propenyl)oksybenzaldehyd som deretter ble oppvarmet med ca. 300 ml dietylanilin i 5,5 timer ved 195-205°C. Blandingen ble avkjølt og 750 ml etylacetat ble tilsatt. Blandingen ble vasket med tre 500 ml porsjoner 1 HCl som, fulgt av etterfølgende opparbeidelse, ga ca. 138 g 3-(2-propenyl)-4-hydroksybenzaldehyd. Det mono-substituerte aldehydet (159 g) ble igjen oppvarmet til tilbakeløp med 152 g kaliumkarbonat og 465 ml aceton i 3 timer og fikk deretter avkjøles. Blandingen ble helt i 900 ml isvann og deretter ekstrahert med to 430 ml porsjoner dietyleter til oppnåelse av ca. 170 g 3-(2-propenyl)-4-(2-propenyloksy)benzaldehyd. Det di-substituerte aldehydet ble deretter oppvarmet i ca. 500 ml dietylanilin under en nitrogenatmosfære til 195-205°C i ca. 6,5 timer. Blandingen ble avkjølt og oppløst i ca. 800 ml etylacetat, vasket med tre 1 liter porsjoner av 1N HCl og, etter opparbeidelse, ga dette ca. 121,9 g av undertittel-mellomproduktet.

B. Fremstilling av 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-2-tiokso-4-tiazolidinon.

Forbindelsen ovenfor (50,5 g), 36,6 g rhodanin og 164 g natriumacetat ble oppvarmet sammen ved tilbakeløpstempe-

ratur i 1,25 liter eddiksyre i 14,5 timer. Den resulterende oppløsning ble avkjølt, helt i 2 liter isvann, hvilket etter separering ga ca. 75 g av undertittel-mellomproduktet, smp. 157-160°C.

5

C. Fremstilling av 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)-metylen]-4-tiazolidinon og 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metyl]-4-tiazolidinon.

10

Forbindelsen ovenfor (74,8 g) ble redusert ved behandling med sinkstøv (62 g) og konsentrert saltsyre (950 ml) i 2,1 liter varm (ca. 82°C) etanol. Da reaktantene først var kombinert, fikk oppløsningen avkjøles til romtemperatur, ble omrørt i en time og deretter tilsatt til 3,75 liter isvann. Den resulterende oppløsning ble hensatt natten over til oppnåelse av en gummi. Det væskeformige laget ble dekantert og ekstrahert med 750 ml kloroform, mens gummien ble oppløst i 560 ml kloroform og den resulterende oppløsning vasket, suksessivt, med 75 ml av en mettet natriumkarbonatoppløsning, 75 ml vann og 75 ml av en mettet saltoppløsning. De ovenfor nevnte kloroformoppløsninger ble kombinert og deretter triturert med 100 ml metylenklorid. Tittelproduktene ble oppnådd ved bruk av silisiumdioksydgel-kromatografi. Eluering med 25-60% etylacetat i heksangradient ga forskjellige fraksjoner som ble behandlet som følger.

15

20

25

30

35

Fraksjoner 13-15 ble konsentrert og deretter vasket med etylacetat til oppnåelse av 2,91 g 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metyl]-4-tiazolidinon. Fraksjoner 16-18 ble konsentrert til en rest som ble triturert med 30 ml metylenklorid. Fraksjoner 19-23 ble konsentrert til en rest som ble triturert med 35 ml metylenklorid. Etter triturerings ble de gjenværende uoppløselige stoffene isolert ved filtrering og triturert med 40 ml etylacetat til oppnåelse av 3,85 g av 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-4-tiazolidinon.

Etylacetat-vaskematerialet fra fraksjoner 13-15, metylen-
kloridoppløsningen inneholdende fraksjoner 16-18 og
metylenklorid- og etylacetatoppløsningene oppnådd fra
fraksjoner 19-23, ble kombinert og anbragt på en silisium-
dioksydgel-kromatografikolonne. Eluering med 1:1 etyl-
acetat/heksan-oppløsning ga forskjellige fraksjoner som
ble kombinert i overensstemmelse med de respektive
forbindelsers renheter. Fraksjoner som var hovedsakelig
5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metyl]-4-tiazoli-
dion ble krystallisert fra varm etylacetat til oppnåelse
av 1,24 g av denne forbindelsen (totalt utbytte av
5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metyl]-4-tiazoli-
dion - 4,14 g). Fraksjoner som var hovedsakelig 5-[(3,5-
di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-4-tiazolidinon ble
triturerert med 30 ml varm etylacetat til oppnåelse av 1,73
g av denne forbindelsen (totalt utbytte av 5-[(3,5-di-2-
propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-4-tiazolidinon - 5,58
g).

1. 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-4-tiazoli-
dion, smp. 184-188°C.

Analyse for $C_{16}H_{17}NO_2S$:

Beregnet: C 66,87; H 5,96; N 4,87;

Funnet: C 66,62; H 5,92; N 4,89.

2. 5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metyl]-4-tiazoli-
dion, smp. 142-144°C.

Analyse for $C_{16}H_{19}NO_2S$:

Beregnet: C 66,41; H 6,62; N 4,84;

Funnet: C 66,18; H 6,69; N 4,60.

Ved anvendelse av fremgangsmåtene angitt i eksemplene 1 og 2,
og ellers heri, ble følgende ytterligere forbindelse
fremstilt.

Eksempel 3

5-[(3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl)metylen]-3-metyl-4-tiazolidinon, smp. 155-159°C.

5 Analyse for C₁₇H₁₉NO₂S:

 Beregnet: C 67,74; H 6,35; N 4,65;

 Funnet: C 67,53; H 6,09; N 4,45.

Eksempel 4

10 5-[[3-metylthiofenyl-4-hydroksy-5-etoksyfenyl]metylen]-3-dimetylamino-4-tiazolidinon

A. Fremstilling av 5-[[3-etoksy-4-hydroksyfenyl]metylen]-3-dimetylamino-2-tiokso-4-tiazolidinon.

15 Under en nitrogenatmosfære ble 45,7 g 3-etoksy-4-hydroksybenzaldehyd, 53,35 g N-dimetylamino-4-tiazolidinon og 92,4 g smeltet natriumacetat oppvarmet ved tilbakeløp i 2500 ml iseddik. Etter oppvarming i 23 timer, ble reaksjonsblandingen avkjølt og helt i en blanding av 1 liter etanol og 1 liter is under omrøring. Vann (500 ml) ble tilsatt, og etter omrøring i 30 minutter ble det resulterende bunnfallet utvunnet ved filtrering. Det faste stoffet ble oppslemmet med 500 ml etylacetat og filtrert. Bunnfallet ble oppløst i 3 liter etanol, oppvarmet til koking, og vann ble tilsatt inntil oppløsningen forble uklar (ca. 450 ml vann). Ved avkjøling til romtemperatur ble 52,92 g av undertittelproduktet utvunnet ved filtrering, smp. 194-198°C.

30 B. Fremstilling av 5-[[3-etoksy-4-hydroksyfenyl]metylen]-3-dimetylamino-4-tiazolidinon.

35 Undertittelforbindelsen ble fremstilt fra 47,66 g av forbindelsen i del A ovenfor ved oppvarming med 38,15 ml tri-n-butyltinhydrid og 1,16 g azobisisobutyronitril (AIBN) i 142 ml toluen ved tilbakeløpstemperatur i en time. Produktet ble isolert ved tilsetning av vann til den avkjølte reaksjonsblandingen, etterfulgt av

separering av lagene, vasking av det organiske laget med 1N saltsyre og en mettet natriumkloridoppløsning, tørking over magnesiumsulfat, konsentrering i vakuum, og rensing av resten ved kromatografi over silisiumdioksidgel ved eluering med en gradient av 10-50% heksan i etylacetat til oppnåelse av 14,02 g av undertittel-mellomproduktet.

C. Fremstilling av 5-[[3-etoksy-4-hydroksy-5-(metyltiofenyl)-fenyl]metylen]-3-dimetylamino-4-tiazolidinon.

Natriumhydroksyd (0,95 g) og 17,3 ml av en 40 vekt-% oppløsning av formaldehyd ble oppløst i 50 ml 2-etoksy-
etanol. Fenyltio (2,62 g) og 7,0 g av forbindelsen ovenfor ble tilsatt og den resulterende oppløsning ble tilbake-
løpskokt i 4 timer og deretter avkjølt. Etylacetat (50 ml) og vann (25 ml) ble tilsatt til den avkjølte reaksjons-
blanding og pH-verdien til den resulterende to-fase-
oppløsningen ble senket til ca. 5 ved bruk av konsentrert saltsyre. Den organiske fasen ble separert fra den vandige
fasen, vasket med en mettet saltoppløsning og deretter
anbragt på en silisiumdioksydgel-kromatografikolonne. Eluering med 4 liter metylenklorid fulgt av 4 liter av en
3% metanol/97% metylenklorid-oppløsning, ga fraksjoner inneholdende tittelproduktet. Disse fraksjonene ble
kombinert og anbragt en gang til på en silisiumdioksydgel-
kromatografikolonne. Eluering med 4 liter metylenklorid fulgt av 1 liter av en oppløsning av 22,5% acetonitril i
metylenklorid ga fraksjoner som ved inndampning av
oppløsningsmidlet ga tittelproduktet. Dette produktet ble
ytterligere rensset ved triturering med en varm oppløsning
av 50 ml heksan og 30 ml etylacetat til oppnåelse av 6,20 g 5-[[3-metyltiofenyl-4-hydroksy-5-etoksyfenyl]metylen]-3-
dimetylamino-4-tiazolidinon. Smp. 118-120°C.

Analyse for $C_{21}H_{24}N_2O_3S_2$:

Beregnet: C 60,55; H 5,81; N 6,73; S 15,39;

Funnet: C 60,75; H 5,76; N 6,76; S 15,58.

Forbindelsene av formel II kan anvendes for behandling av inflammatorisk mage/tarm-sykdom i pattedyr. Slik aktivitet ble demonstrert i følgende testsystem.

5 Sprague-Dawley-rotter fra Charles River Laboratories, Portage, MI (hvert kjønn, vekt ca. 250 g) ble dosert oralt to ganger pr. dag med testforbindelse (10 mg/kg) eller bærer (kontroll) i tre dager. På den tredje dagen ble rottene gitt
 10 en intrakolonisk tarmskylling av 2% eddiksyre via en kanyle hvis spiss ble plassert 8 cm over endetarmsåpningen. Denne konsentrasjonen av eddiksyre ga en alvorlig inflammatorisk respons i kolon kjennetegnet ved rektal blødning, diaré, epiteliske erosjoner og ødeleggelser av krypter og kjertel-
 15 celler. 24 timer senere ble test- og kontrolldyrene avlivet og de distale 10 cm av kolon ble fjernet og åpnet langsetter. Vevlesjonene i den fjernede, åpnete seksjonen av kolon ble bedømt av tre uavhengige observatører på en målestokk fra 0 til 4 (0 = normal, 4 = verste inflammasjon). I hver test-
 20 gruppe ble det benyttet 5-7 rotter. Resultatene fra denne testing er angitt i nedenstående tabell I.

Tabell I

Inhibering av eddiksyre-indusert kolitt.

25	Forbindelse i eksempel nr.	Lesjons- bedømmelse
	Kontroll	3,4 ± 0,3
	Eksempel 1	2,4 ± 0,7
	Eksempel 2	2,0 ± 0,6
30	Eksempel 4	2,7 ± 0,6

Dataene i tabell I fastslår at forbindelsene av formel II kan brukes til behandling av inflammatorisk mage/tarm-sykdom.
 35 Betegnelsen "inflammatorisk mage/tarm-sykdom" som benyttet i foreliggende sammenheng, betyr enhver forstyrrelse i fordøyelsessystemet som er kjennetegnet ved inflammasjon.

Eksempler på slike forstyrrelser innbefatter Crohns sykdom, mukøs kolitt, ulcerativ kolitt, pseudomembran-enterokolitt, ikke-spesifikk kolonisk ulcus, kollagen kolitt, katartisk kolon, ulcerativ proktitt, strålingsenteritt og kolitt, 5 idiopatisk diffus ulcerativ ikke-granulamatus enteritt, ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel-indusert inflammasjon, "celic"-sprue og lignende.

Forbindelsene av formel II er effektive over et bredt 10 doseringsområde ved behandling av inflammatorisk mage/tarm-sykdom. Med den heri benyttede betegnelse "effektiv mengde" menes et doseringsområde fra 0,001 til 200 mg/kg legemsvekt pr. dag. Ved behandling av voksne mennesker er området fra 0,1 til 50 mg/kg, i enkelte eller oppdelte doser, fore- 15 trukket. Det vil imidlertid forstås at mengden av forbindelse som faktisk administreres vil bestemmes av en lege i betraktning av relevante omstendigheter, inkludert den tilstand som skal behandles, valget av forbindelse som skal administreres, valget av administrasjonsvei, alder, vekt og 20 respons for den individuelle pasient, og alvorligheten av pasientens symptomer. De ovenfor angitte doseringsområder skal derfor ikke ansees som begrensende.

Mens forbindelsene av formel II fortrinnsvis administreres 25 oralt eller intrarektalt, kan forbindelsene også administreres på en rekke andre forskjellige måter slik som transdermalt, subkutant, intranasalt, intramuskulært og intravenøst.

30 Farmasøytiske preparater innbefatter minst en forbindelse av formel II sammen med ett eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, eksipienser eller bærere.

Ved fremstilling av farmasøytiske preparater vil en eller 35 flere forbindelser med formel II vanligvis bli blandet med en bærer, eller fortynnet med en bærer, eller omsluttet av en bærer som kan være i form av en kapsel, pose, papir eller

annen beholder. Når bæreren tjener som et fortynningsmiddel, så kan den være et fast, halvfast eller flytende materiale som virker som en bærer, eksipiens eller medium for den aktive bestanddel. Preparatene kan således være i form av
5 tabletter, piller, pulvere, pastiller, poser, kapsler, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et fast stoff eller i et flytende medium), salver inneholdende f.eks. opptil 10 vekt-% aktiv forbindelse, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile
10 injiserbare oppløsninger og sterilt pakkepulvere.

Noen eksempler på egnede bærere, eksipienser og fortynningsmidler er laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, akasiegummi, kalsiumfosfat, alginater, tragant,
15 gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vann, sirup, metylcellulose, metyl- og propylhydroksybenzoater, talk, magnesiumstearat og mineralolje. Formuleringene kan ytterligere innbefatte smøremidler, fuktemidler, emulgerings- og suspensjonsmidler, preserveringsmidler, søtningsstoffer eller aromastoffer.
20 Preparatene kan formuleres for således å gi hurtig, vedvarende eller forsinket frigjøring av den aktive bestanddel etter administrasjon til pasienten ved benyttelse av velkjente metoder.

25 Preparatene formuleres fortrinnsvis i enhetsdoseringsform slik at hver dosering inneholder fra 5 til 500 mg, mer vanlig fra 25 til 300 mg av den aktive bestanddel. Betegnelsen "enhetsdoseringsform" refererer til fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoser for mennesker og dyr, idet hver enhet inneholder en bestemt mengde aktivt materiale beregnet for frembringelse av den ønskede terapeutiske effekt, i forbindelse med ett eller flere egnede farmasøytiske fortynningsmidler, eksipienser eller bærere.
30

35 Følgende formuleringseksempler kan som aktive bestanddeler benytte hvilke som helst av forbindelsene med formel II.

Eksempel 5

Harde gelatinkapsler fremstilles ved anvendelse av følgende bestanddeler:

	<u>Mengde (mg/kapsel)</u>
Forbindelse i eksempel 1	250
Tørket stivelse	200
Magnesiumstearat	10

Bestanddelene ovenfor blandes og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 460 mg.

Eksempel 6

En tablettformulering fremstilles ved bruk av nedenstående bestanddeler:

	<u>Mengde (mg/tablett)</u>
Forbindelse i eksempel 1	250
Cellulose, mikrokrySTALLinsk	400
Silisiumdioksyd, dampavsatt	10
Stearinsyre	5

Komponentene blandes og presses for dannelsen av tabletter som hver veier 665 mg.

Eksempel 7

En aerosoloppløsning fremstilles inneholdende følgende komponenter:

	<u>Vekt-%</u>
Forbindelse i eksempel 2	0,25
Etanol	29,75
Drivmiddel 22 (klordifluormetan)	70,00

Den aktive forbindelsen blandes med etanol og blandingen tilsettes til en porsjon av drivmiddel 22, avkjølt til -30°C og overføres til en fyllingsanordning. Den nødvendige mengde

tilføres deretter til en rustfri stålbeholder og fortynnes med resten av drivmidlet. Ventilenheter monteres deretter på beholderen.

Eksempel 8

Tabletter som hver inneholder 60 mg aktiv bestanddel består av følgende:

Forbindelse i eksempel 2	60	mg
Stivelse	45	mg
Mikrokrystallinsk cellulose	35	mg
Polyvinylpyrrolidon (som 10% oppløsning i vann)	4	mg
Natriumkarboksymetylstivelse	4,5	mg
Magnesiumstearat	0,5	mg
Talk	1	mg
Totalt	150	mg

Den aktive bestanddel, stivelse og cellulose føres gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og blandes grundig. Oppløsningen av polyvinylpyrrolidon blandes med de resulterende pulvere som deretter føres gjennom en nr. 14 mesh U.S.-sikt. De således oppnådde granuler tørkes ved 50-60°C og føres gjennom en nr. 18 mesh U.S.-sikt. Natriumkarboksymetylstivelsen, magnesiumstearatet og talken, som på forhånd er ført gjennom en nr. 60 mesh U.S.-sikt, tilsettes deretter til granulene som etter blanding presses i en tablettmaskin til oppnåelse av tabletter som hver veier 150 mg.

Eksempel 9

Kapsler som hver inneholder 80 mg legemiddel fremstilles som følger:

Forbindelse i eksempel 2	80	mg
Stivelse	59	mg
Mikrokrystallinske cellulose	59	mg
Magnesiumstearat	2	mg
	200	mg

Den aktive bestanddel, cellulose, stivelse og magnesiumstearat blandes, føres gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 200 mg.

5 **Eksempel 10**

Suppositorier som hver inneholder 225 mg aktiv bestanddel består av følgende:

Forbindelse i eksempel 3	225 mg
Mettet fettsyreglycerider til	2000 mg

10

Den aktive bestanddel føres gjennom en nr. 60 mesh U.S.-sikt og suspenderes i de mettede fettsyreglyceridene som på forhånd er smeltet ved bruk av minimum nødvendig varme. Blandingen helles deretter i en suppositorieform av nominell

15 kapasitet på 2 g og får avkjøles.

Eksempel 11

Suspensjoner som hver inneholder 50 mg legemiddel pr. 5 ml dose fremstilles som følger:

20

Forbindelse i eksempel 1	50 mg
Natriumkarboksymetylcellulose	50 mg
Sirup	1,25 ml
Benzosyreoppløsning	0,10 ml
Aroma	q.v.
25 Farge	q.v.
Renset vann til	5 ml

25

Legemidlet passerer gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og blandes med natriumkarboksymetylcellulose og sirup til

30 dannelse av en jevn pasta. Benzosyreoppløsningen, aroma og farge fortynnes med noe av vannet og tilsettes under omrøring. Tilstrekkelig vann tilsettes deretter for å frembringe det ønskede volum.

35

Eksempel 12

Kapsler som hver inneholder 150 mg legemiddel fremstilles som følger:

Forbindelse i eksempel 3	150 mg
Stivelse	164 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	164 mg
Magnesiumstearat	22 mg
5 Totalt	500 mg

Den aktive bestanddel, cellulose, stivelse og magnesiumstearat blandes, føres gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 500 mg.

Eksempel 13

Harde gelatinkapsler fremstilles ved bruk av følgende bestanddeler:

	<u>Mengde (mg/kapsel)</u>
15 Forbindelse i eksempel 1,2,3 eller 4	250
Tørket stivelse	200
Magnesiumstearat	10

Bestanddelene ovenfor blandes og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 460 mg.

Eksempel 14

Tabletter som hver inneholder 60 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

25 Forbindelse i eksempel 1,2,3 eller 4	60 mg
Stivelse	45 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon (som 10% oppløsning i vann)	4 mg
30 Natriumkarboksymetylstivelse	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Talk	1 mg
Totalt	150 mg

Den aktive bestanddel, stivelse og cellulose føres gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og blandes grundig. Oppløsningen av polyvinylpyrrolidon blandes med de resulterende pulvere som

deretter føres gjennom en nr. 14 mesh U.S.-sikt. De således oppnådde granuler tørkes ved 50-60°C og føres gjennom en nr. 18 mesh U.S.-sikt. Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talk, på forhånd ført gjennom en nr. 60 mesh U.S.-sikt, tilsettes deretter til granulene som etter blanding presses i en tablettmaskin til oppnåelse av tabletter som hver veier 150 mg.

Eksempel 15

Suppositorier som hver inneholder 225 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

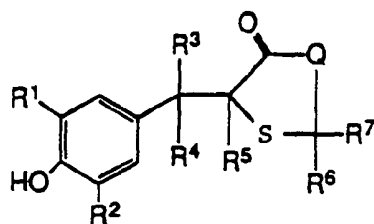
Forbindelse i eksempel 1,2,3 eller 4	225 mg
Mettede fettsyreglycerider	2000 mg

Den aktive bestanddel føres gjennom en nr. 60 mesh U.S.-sikt og suspenderes i de mettede fettsyreglyceridene som på forhånd er smeltet ved bruk av den minimum nødvendige varme. Blandingen helles deretter i en suppositorieform av nominell kapasitet på 2 g og får avkjøles.

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
 5 benzylsubstituerte rhodaninderivater av formelen:



(II)

hvor:

15 R^1 er C_2-C_6 -alkenyl eller $(CH_2)_n-S-$ 
 hvor n er et helt tall fra 0 til 3;

R^2 er C_1-C_6 -alkoksy, C_2-C_6 -alkenyl eller

20 $(CH_2)_n-S-$ 

hvor n er et helt tall fra 0 til 3;

25 R^3 er hydrogen;

R^4 og R^5 er hver hydrogen eller danner sammen en binding;

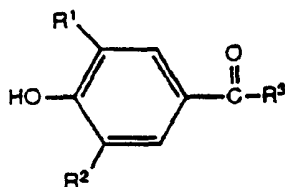
R^6 og R^7 er hver hydrogen eller er sammen =S; og

Q er NR^8 , hvor R^8 er hydrogen, C_1-C_6 -alkyl eller $-NR^{11}R^{12}$

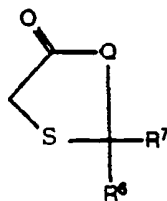
30 hvor R^{11} og R^{12} hver uavhengig er hydrogen eller C_1-C_6 -alkyl,
 eller et farmasøytisk akseptabel salt derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d

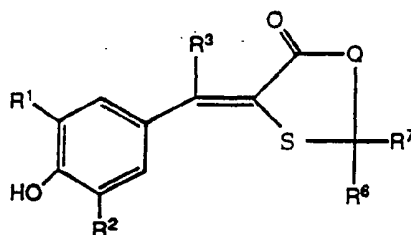
(A) omsetning av en forbindelse med formelen:



med en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, Q er NR^8 (hvor R^8 har den ovenfor angitte betydning) og R^6 og R^7 tatt sammen er $=S$, for oppnåelse av en forbindelse av formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 og Q har de ovenfor angitte betydninger;

(B) redusering av en forbindelse av formel (II) hvor R^6 og R^7 tatt sammen er $=S$ for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^6 og R^7 er hydrogen;

(C) redusering av en forbindelse av formel (II) hvor R^4 og R^5 tatt sammen danner en binding for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^4 og R^5 er hydrogen;

(D) redusering av en forbindelse av formel (II) hvor R^4 og R^5 tatt sammen danner en binding og R^6 og R^7 tatt sammen er $=S$ for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^4 , R^5 , R^6 og R^7 alle er hydrogen;

(E) alkylering av en forbindelse av formel (II) hvor R^8 er hydrogen for derved å fremstille en forbindelse med formel (II) hvor R^8 er C_1 - C_6 -alkyl,

5 hvorefter, om ønsket, en forbindelse av formel (II) omdannes til et salt ved omsetning av ikke-saltformen av forbindelsen med enten en sterk syre eller en sterk base.

2.

10 Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 5-[[3,5-di-2-propenyl-4-hydroksyfenyl]metyl]-4-tiazolidinon og farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k-
t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte
utgangsforbindelser.

15

20

25

30

35