

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 100.616**

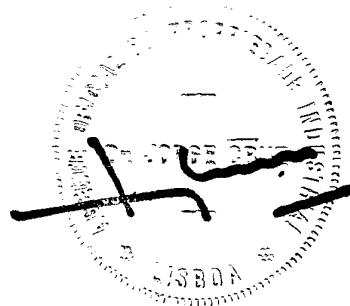
**REQUERENTE:** PFIZER INC., norte-americana, industrial,  
com sede em 235 East 42nd Street, New York,  
N.Y. 10017, Estados Unidos da América do  
Norte

**EPIGRAFE:** "AGENTES HIPOGLICÉMICOS DE TIAZOLINODIONA"

**INVENTORES:** STEVEN WAYNE GOLDSTEIN e BERNARD HULIN,  
residentes nos estados Unidos da América  
do Norte

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

Estados Unidos da América do Norte, em 25 de junho de 1991,  
sob o no.720,982



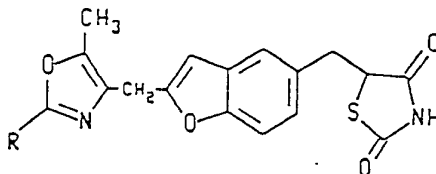
## "AGENTES HIPOGLICÊMICOS DE TIAZOLINODIONA"

---

### MEMÓRIA DESCRITIVA

#### Resumo

O presente invento diz respeito a compostos de fórmula (I):



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R é alquilo que tem desde um a seis átomos de carbono, ciclo-alquilo que tem três a sete átomos de carbono, fenilo ou fenilo mono-substituído ou di-substituído, em que os referidos substituintes são independentemente alquilo que tem um a seis átomos de carbono, alcoxi que tem um a três átomos de carbono, halogéneo ou trifluorometilo.

Estes compostos têm utilidade como agentes hipoglicêmicos e hipocolesterêmicos.

O presente invento relaciona-se com certos compostos de fórmula (I), descritos a seguir, que têm utilidade como agentes hipoglicêmicos e hipocolesterêmicos, com os métodos para a sua utilização e com as composições farmacêuticas que os contêm.

Apesar de desde longa data tenha havido a descoberta da insulina e da sua subsequente utilização em larga escala no tratamento dos diabetes, e a descoberta e utilização recentes de sulfonil-ureias (e.g. clorpropamida, tolbutamidas, tolazamida) e de biguanidas (e.g. fenformina) como agentes hipoglicêmicos, o tratamento dos diabetes permanece menos do que satisfatório. A utilização da insulina, necessária em cerca de 10 % dos pacientes diabéticos, em que os agentes hipoglicêmicos sintéticos não são eficazes (diabetes do Tipo I, diabetes mellitus dependentes da insulina), necessita de doses múltiplas diárias, normalmente por auto-injecção. A determinação da dosagem adequada da insulina necessita de estimativas frequentes do açúcar na urina ou no sangue. A administração de uma dose em excesso de insulina causa hipoglicemia, cujos efeitos abrangem desde anormalidades suaves na glucose do sangue à coma, ou mesmo a morte. O tratamento de diabetes mellitus não dependentes da insulina (diabetes do Tipo II) normalmente consiste de uma combinação de dieta, exercício, agentes orais, e.g. sulfonil-ureias, e em casos mais graves, de insulina. Contudo, os hipoglicêmicos disponíveis clinicamente são infelizmente acompanhados com outras manifestações tóxicas que limitam a sua utilização. Em qualquer invento, quando um destes agentes falha num caso individual, um outro pode ter sucesso. Uma necessidade contínua para agentes hipoglicêmicos, que podem ser menos tóxicos ou terem êxito onde um outro falhou, é claramente evidente.

Além disso, a aterosclerose, uma doença das artérias, é reconhecida como sendo a causa principal de morte nos Estados

Unidos e na Europa Ocidental. A sequência patogénica que leva à artereosclerose e à doença do coração oclusiva tem sido descrita em detalhe por Ross e Glomset em *New England Journal of Medicine* 295, 369 - 377 (1976). O primeiro estágio desta sequência é a formação de "listras de gordura" nas artérias carótida, coronária e cerebral e na aorta. Estas lesões são amarelas na cor devido à presença de depósitos de lípidos encontrados principalmente entre células de músculo liso e em macrófagos na camada interior das artérias e na aorta. O colesterol e o éster de colesterol contribuem para a maior parte deste lípido. Além disso, está postulado que o colesterol encontrado nas listras de gordura resulta de ser retirado do plasma. Estas listras de gordura, por sua vez, originam o aumento do desenvolvimento de "placa fibrosa", que consiste em células de músculo liso interiores acumuladas, carregadas com lípido e rodeadas por lípido celular extra, colagénico, elastina e por proteoglicanos. As células mais a matriz formam uma cobertura fibrosa que cobre um depósito mais fundo de escombros de células e mais lípido extracelular. O lípido é em primeiro lugar liberto e esterificado a colesterol. A placa fibrosa forma-se lentamente, e normalmente no tempo torna-se calcificada e necrótica, avançando para a "lesão complexa" que conta com a oclusão arterial e a tendência para trombose mural e espargos muscular arteriais, que caracterizam a artereosclerose avançada.

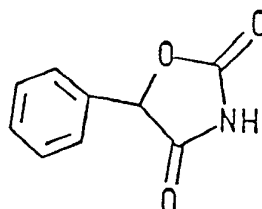
Evidência epidemiológica firmemente estabeleceu hiperlipidemia como um factor de risco primário na causa de doenças cardiovasculares (CDC) devido a artereosclerose. Nos anos recentes, cientistas principais da profissão médica deram ênfase renovado ao abaixamento dos níveis de colesterol no plasma, e ao abaixamento da densidade de lipoproteína no colesterol em particular, como um passo essencial para a prevenção de CDC. Os limites superiores do "normal" são agora conhecidos como sendo

significativamente baixos em relação aos apreciados antigamente. Como um resultado, grandes segmentos de populações do Ocidente são agora de alto risco para o desenvolvimento ou para a progressão de CDC devido a este factor. Indivíduos que possuem factores de risco independentes em adição à hiperlipidemia estão em risco particularmente elevado. Estes factores de risco independentemente incluem intolerância à glucose, hipertensão de hipertrofia ventricular esquerda, e sendo do sexo masculino. A doença cardiovascular é especialmente prevalente entre os indivíduos diabéticos, pelo menos em parte devido à existência de factores de risco independentes múltiplos. O tratamento bem sucedido da hiperlipidemia na população em geral, e em sujeitos diabéticos em particular, é por conseguinte de excepcional importância médica.

O primeiro passo em regimes terapêuticos recomendados para a hiperlipidemia é a intervenção de dieta. Enquanto que a dieta sozinha produz resposta adequada em alguns indivíduos, muitos outros permanecem de alto risco e devem ser tratados ainda por meios farmacológicos. Novas drogas para o tratamento de hiperlipidemia são, por conseguinte, de grande potencial benéfico para um grande número de indivíduos de alto risco de desenvolvimento de CDC. Além disso, o tratamento sucessivo de ambas hiperlipidemia e hiperglicemia associada com o estado diabético com um único agente terapêutico é particularmente desejável.

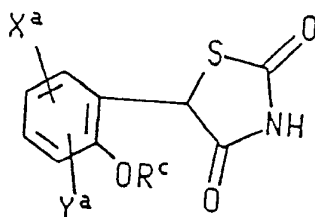
Em adição aos agentes hipoglicémicos citados acima, uma série de compostos têm sido descritos como possuidores deste tipo de actividade, como revisto por Blank [Burger's Medicinal Chemistry, Fourth Edition, Part II, John Wiley and Sons, N.Y. (1979), pp 1057 - 1080].

Schnur, Patente dos E.U. 4.367.234 descreve oxazolidinodionas hipoglicémicas de fórmula



em que o anel de fenilo está geralmente mono- ou multi-substituído nas posições orto/meta. É de notar que à excepção do análogo de 4-fluorofenilo, os derivados para-substituídos são ou inactivos ou possuem um baixo nível de actividade hipoglicémica. Schnur, Patente dos E.U. 4.332.952 e 4.342.771 ainda descreve uma série de agentes hipoglicémicos de oxazolidinodiona similares que estão em alternativa substituídos na posição 5 com um grupo heterocíclico. Estes incluem alguns derivados de furano, tiofeno, pirrole e de piridina.

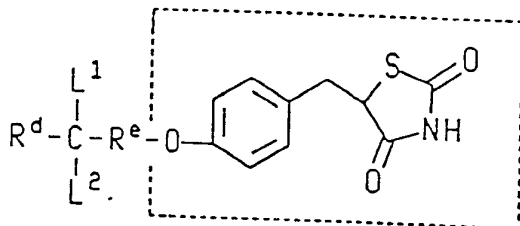
Schnur, Patente dos E.U. 4.617.312 descreve tiazolidinodionas hipoglicémicas de fórmula



em que R<sup>c</sup> é alquilo inferior, X<sup>a</sup> é F, Cl, ou Br, e Y<sup>a</sup> é hidrogénio, cloro, alquilo inferior ou alcoxi inferior. É de notar que os compostos necessitam de substituição orto com um grupo alcoxi, e a substituição para está limitada ao hidrogénio ou ao halogéneo. Shoda et al (Chem. Pharm. Bull., 30, 3563 (1982) descreve a

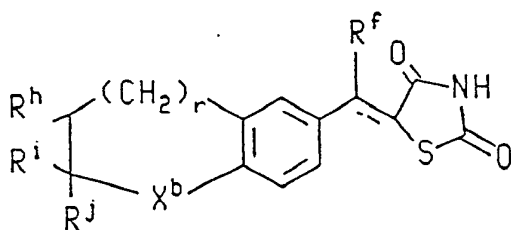
preparação de 5-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)benzil]tiazolidino-2,4-dionas como agentes antidiabéticos.

Kawamatsu et al., Patente dos E.U. 4.340.605, descreve compostos hipoglicémicos de fórmula



em que  $R^e$  é uma ligação ou um alcileno inferior e quando  $R^d$  for um grupo hereto-cíclico de cinco ou seis membros opcionalmente substituído que inclui um ou dois hetero-átomos seleccionados a partir de N, O e S,  $L^1$  e  $L^2$  podem ser cada um definidos como hidrogénio.

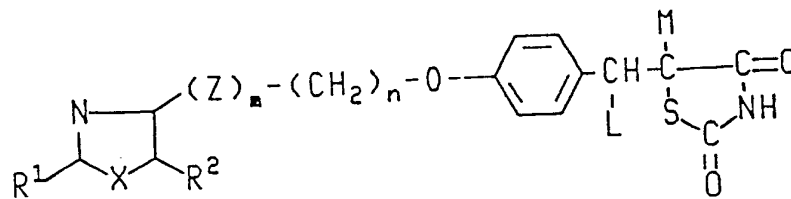
Egglar et al., Patente dos E.U. 4.703.052, descreve tiazolidinodionas hipoglicémicas de fórmula



em que o linha a tracejado representa uma ligação opcional,  $R^f$  é H, metilo ou etilo,  $X^b$  é O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CO, CHOH, ou NR<sup>k</sup>, R<sup>k</sup> é H ou um grupo acilo e as numerosas definições de R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> e

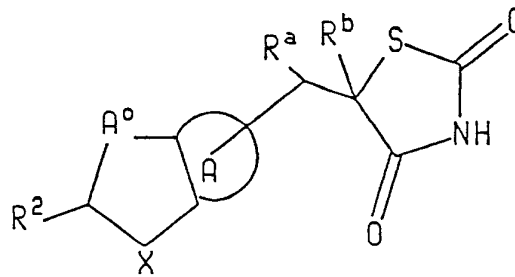
R<sup>j</sup> como fenilo, benzilo, fenetilo ou estirilo opcionalmente substituídos.

Meguro et al., Patente dos E. U. 4.725.610 descreve uma série de tiazolidinodionas hipoglicémicas de fórmula



Ep 283.035A e EP 299.620A descrevem benzoxazole e benzofurano ligados a tiazolidinodionas como agentes antidiabéticos.

EP 299.620A descreve um composto de fórmula



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que A<sup>o</sup> representa azoto ou uma porção R<sup>1</sup>-C- em que

"

R<sup>1</sup> representa hidrogénio, alquilo ou um grupo arilo substituído ou insubstituído;

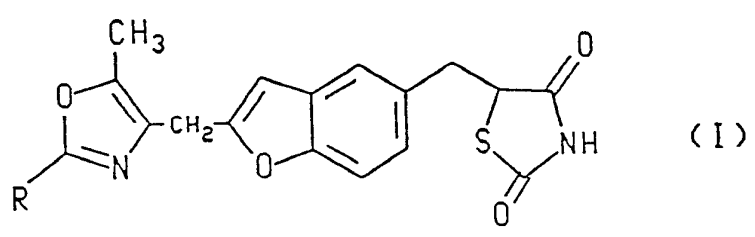
$R^2$  representa uma porção  $R^3-Y-Z-$ , em que  $R^3$  representa fenilo substituído ou insubstituído, piridilo substituído ou insubstituído ou um grupo oxazolilo substituído ou insubstituído, e Y representa  $-(CH_2)_n-$ , em que n representa zero ou qualquer inteiro na gama de 1 a 6 e Z representa  $-CH_2-$ ,  $-CH(OH)-$  ou  $-CO-$ ;  $R^a$  e  $R^b$  cada um representa hidrogénio ou  $R^a$  e  $R^b$  representam uma ligação;

A representa um resíduo de um anel benzeno, estando os átomos de carbono do resíduo num total até de quatro substituintes; e

X representa O ou S.

EP 299.620A engloba os compostos deste invento na sua descrição genérica lata; contudo, não descreve ou exemplifica os compostos do presente invento, nem descreve o modo de preparação. Os compostos do presente invento mostram actividade hipoglicémica substancialmente maior quando comparados com os compostos de EP 299.620A.

O presente invento relaciona-se com compostos de fórmula (I)



ou com um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R é alquilo de um seis átomos de carbono, cicloalquilo de três a sete átomos de carbono, fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído em que os referidos substituintes são independentemente alquilo de um a

seis átomos de carbono, alcoxí de um a três átomos de carbono, halogéneo ou trifluorometilo.

Um grupo preferido de compostos é o de fórmula (I), em que em R é alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), fenilo, halofenilo ou alquilfenilo ( $C_1-C_6$ ). Especialmente preferido neste grupo são os compostos em que R é fenilo, metilfenilo, fluorofenilo, clorofenilo, ou ciclo-hexilo.

O presente invento também inclui composições farmacêuticas para serem utilizadas em mamíferos hiperglicémicos e hipercolesterolémicos que compreendem quantidades para o abaixamento do açúcar no sangue e para o abaixamento do colesterol no sangue, respectivamente, de um composto de fórmula (I) com um suporte adequado.

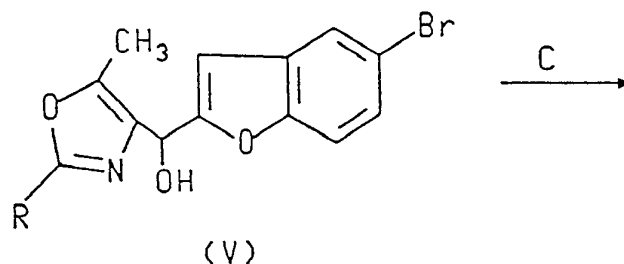
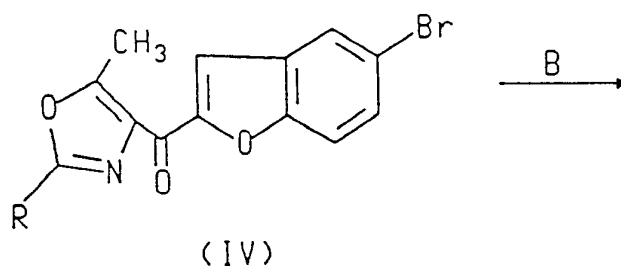
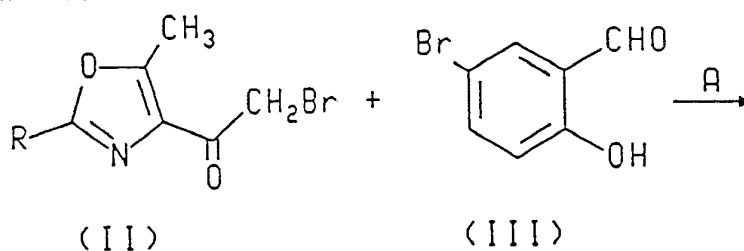
Também incluído estão os métodos para o abaixamento da glucose do sangue ou do colesterol no sangue num mamífero hiperglicémico ou hipercolesterolémico, respectivamente, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade para o abaixamento da glucose do sangue ou o abaixamento do colesterol no sangue, de um composto de fórmula (I).

A expressão "sais farmacêuticamente aceitáveis" é entendida como defenição mas não limitada aqueles sais de base como sais de metais alcalinos, (e.g. sódio ou potássio), sais de metais alcalino terrosos (e.g. cálcio e magnésio), sais de alumínio, sais de amónio, e sais com aminas orgânicas como benzatina (N,N'-dibenziletilenodiamina), colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-benzilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) e procaína.

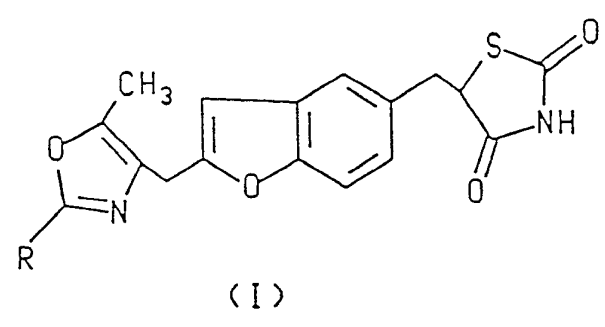
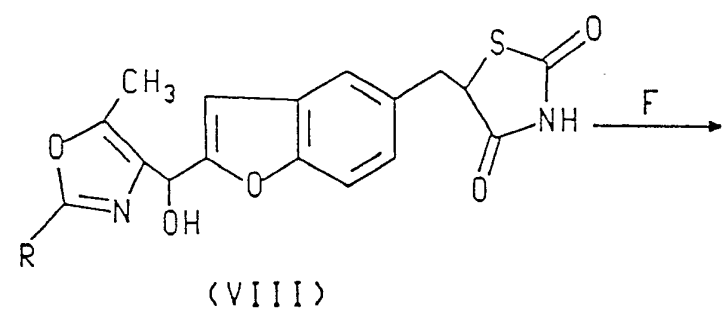
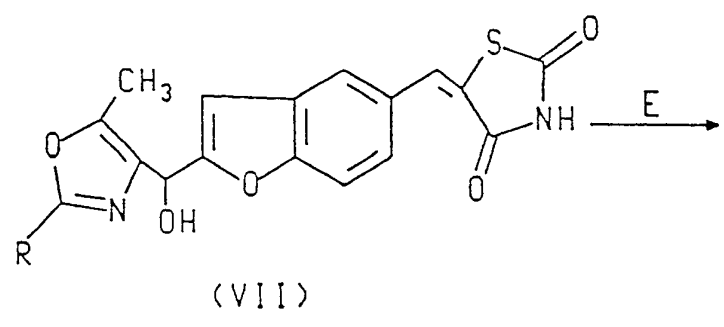
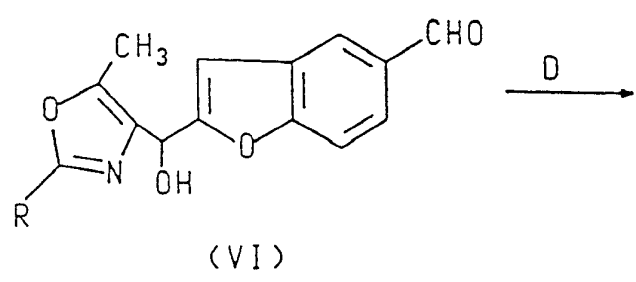
O termo "halogéneo ou Halo" inclui fluoro, cloro, bromo e iodo. O termo "alquilo" define ambas as cadeias de carbono linear ou ramificada que incluem, mas não estão limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo e semelhante.

Como usado aqui, a expressão "solvente inerte à reação" refere-se áqueles solventes que não interactuam com os materiais de partida, intermediários ou produtos de uma maneira que adversamente afectem o rendimento do produto desejado.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados através de uma série de métodos sintéticos que serão óbvios para os peritos vulgares do ramo de química orgânica. Uma via sintética conveniente está ilustrada abaixo e descrita no Exemplo 1, em que R é fenilo



*[Handwritten signature]*



Na reacção A, o 5-bromosalicilaldéido (III) é acoplado com o 4-haloacetilozaxole (II) apropriadamente substituído na presença de uma base, preferencialmente metóxido de sódio ou etóxido de sódio, num solvente adequado como metanol, etanol ou propanol. Os reagentes são usados em aproximadamente quantidades iguais e é preferido, em primeiro lugar, a formação do sal de sódio do 5-bromosalicilaldéido, em solução. O 4-haloacetiloxazole é depois adicionado e a lama resultante é aquecida aos 50 - 100°C, preferencialmente aos 78°C, durante um período de 4 a 20 horas ou até que a reacção esteja completa. O produto, um oxazol-4-ilcarbonil-5-bromobenzofurano (IV) é recuperado por filtração depois de arrefecimento da mistura reaccional. O produto pode ser purificado por lavagem com solvente ou por outro meio convencional.

O produto (IV) da reacção A pode ser usado na reacção B, em que o grupo ceto é reduzido a um grupo álcool para a formação de um oxazol-4-il-hidroxiometil-5-bromobenzofurano (V).

O produto de cetona (IV) da reacção A é dissolvido num solvente inerte à reacção como uma mistura de um álcool e um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano e metanol, e arrefecimento a cerca de 0°C. Um agente resultante, preferencialmente boro-hidreto de sódio, é adicionado durante um período de 10 - 30 minutos, e a mistura resultante é agitada a aproximadamente aos 0°C, durante 30 - 60 minutos, depois dos quais é deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 30 - 90 minutos adicionais. O solvente é depois removido sob pressão reduzida e o produto (V) é lavado com água.

O produto de álcool (V) da reacção B pode ser usado na reacção C, em que é convertido a 4-oxazolil-hidroxiometil-5-benzofurancarboxaldeído (VI). O produto de álcool (V) da reacção B é

dissolvido num solvente inerte à reacção seco como tetra-hidrofurano, arrefecido a cerca dos  $-78^{\circ}\text{C}$  e tratado lentamente com uma solução de n-butil-lítio em hexanos e depois com dimetilformamida em tetra-hidrofurano. A mistura pode depois ser aquecida à temperatura ambiente e tratada com uma solução aquosa de cloreto de amónio. O produto pode ser isolado por extracção com um solvente adequado, como acetato de etilo, seguido por lavagem, secagem e finalmente remoção do solvente. O aldéido (VI) resultante pode ser purificado através de técnicas padrão como recristalização.

A reacção D envolve o acoplamento de 2-(4-oxazolil-hidroxi-metil)-5-benzofurancarboxaldeído (VI) da reacção C com 2,4-tiazolidinodiona.

No passo D, quantidade aproximadamente equimolares do reagente (VI), em que R é como definido acima, e tiazolidinediona são aquecidos na presença de uma base fraca, para originar a olefina de fórmula (VII). Este passo pode ser realizado na presença de um solvente inerte à reacção ou na ausência de solvente, a uma temperatura que seja suficiente elevada para causar pelo menos fusão parcial da mistura reaccional. Uma dessas temperaturas preferidas está na gama desde os  $100^{\circ}$  aos  $250^{\circ}\text{C}$ , e especialmente preferida é uma temperatura desde os  $140^{\circ}\text{C}$  aos  $200^{\circ}\text{C}$ .

Exemplos adequados de bases fracas para a reacção anterior incluem sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos de ácidos fracos como ácidos alquil ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ )-carboxílicos e ácido benzóico; carbonatos e bicarbonatos de metais alcalinos ou alcalino terrosos como carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, bicarbonato de potássio, e aminas terciárias como piridina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina e semelhante. Uma base fraca

especialmente preferida é acetato de sódio, por razões de economia e de eficiência.

Numa reacção típica o material de partida de aldeído ou de cetona (VI) e a tiazolidinodiona são combinadas em quantidades aproximadamente equimolares com um excesso molar, preferencialmente um excesso molar de 2 - 4 vezes, de acetato de sódio anidro e a mistura é aquecida a uma temperatura elevada, suficiente para efectuar a fusão, cuja temperatura a reacção está substancialmente completa num período desde 5 a 60 minutos. A olefina desejada de fórmula (VII) é depois isolada, por exemplo, por mistura com água e filtração, para a obtenção do produto em bruto, que é purificado, se desejado, e.g. por cristalização ou por métodos cromatográficos padrão.

Num método preferido, esta reacção realiza-se convenientemente num solvente como etanol, na presença de um catalizador de base orgânica como piperidina. A solução resultante é aquecida durante 12 - 18 horas à temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente a cerca dos 80°C. Um excesso de 25 - 75 % de tiazolidinodiona é preferido para a converção completa de (VI) ao produto. A solução é depois arrefecida e o produto isolado e purificado para originar 5-((2-(4-oxazolil)hidroximetil)-5-benzofuranilmetilideno)-2,4-tiazolidinodiona (VII).

A reacção E converte o produto de metileno da reacção D (VII) a um 5-((2-(4-oxazolil)hidroximetil)-5-benzofuranilmetil)-2,4-tiazolidinodiona (VIII), por meio redutivo.

A redução das olifinas pode ser realizada através do emprego de uma larga variedade de agentes de redução, que são conhecidos da redução de ligações duplas de carbono a carbono, como hidrogénio na presença de um catalizador de metal nobre.

Tipicamente, a hidrogenação é realizada na presença de um solvente inerte à reacção.

Quando o passo de redução é realizado empregando hidrogénio na presença de um catalizador de um metal nobre, um método conveniente para a realização desta transformação é a agitação de uma solução de um composto de fórmula (VII) sob uma atmosfera de hidrogénio, ou hidrogénio misturado com um diluente inerte como azoto, na presença de um catalizador de hidrogenação de metal nobre. Solventes adequados para esta reacção são aqueles em que o composto de partida de fórmula (VII) substancialmente dissolve-se, mas em que eles próprios não sofrem hidrogenação ou hidrogenolise. Exemplos desses solventes incluem éteres como éter de dietilo, tetra-hidrofurano, dioxano e 1,2-dimetoxietano; ésteres de baixo peso molecular como acetato de etilo e acetato de butilo; aminas terciárias como N,N-dimetilacetamida e N-metilpirrolidona; e ácidos alquil inferior-carboxílicos como ácido fórmico, acético, propiónico e isobutírico. Um especialmente preferido como solvente é ácido acético glacial.

A introdução de gás de hidrogénio no meio reaccional é normalmente conseguido por realização da reacção num vaso selado, que contém o composto de fórmula (VII), o solvente, o catalizador e o hidrogénio. A pressão interior do vaso reaccional pode variar desde cerca de 1 a cerca 100 kg/cm<sup>2</sup>. A gama da pressão preferida, quando a atmosfera interior do vaso reaccional é hidrogénio substancialmente puro, é desde cerca de 2 a cerca de 5 kg/cm<sup>2</sup>. A hidrogenação é geralmente realizada a uma temperatura desde cerca dos 0° a cerca dos 60°C e preferencialmente desde cerca dos 25° a cerca dos 50°C. Utilizando os valores de temperatura e pressão preferidos, a hidrogenação geralmente é realizada em poucas horas, e.g. desde cerca de 2 horas a cerca de 20 horas. Um catalizador de metal nobre preferido usado nesta reacção de

hidrogenação é do tipo de agentes conhecidos no ramo para este tipo de transformação; por exemplo, níquel, paládio, platina e ródio. Um catalizador de paládio é preferido porque como o catalizador não é rapidamente envenenado por enxofre. O catalizador está normalmente presente numa quantidade desde cerca de 0,01 a cerca de 25 por cento em peso, na base do composto de fórmula (VII). É normalmente conveniente suspender o catalizador num suporte inerte; um catalizador particularmente conveniente é paládio suspenso num suporte inerte como carvão.

Quando a hidrogenação estiver substancialmente completa, o produto desejado de fórmula (VIII) é depois isolado por métodos padrão, e.g. o catalizador é removido por filtração, o solvente evaporado e o produto purificado, se desejado, através de métodos bem conhecidos como cristalização ou por cromatografia.

Um método preferido para a redução dos compostos de fórmula (VII) aos compostos correspondentes de fórmula (VIII) é por meio de um par metal - ácido que produz hidrogénio in situ.

Amálgama de sódio é o agente de redução preferido. A reacção é conduzida num solvente inerte à reacção; por exemplo, tetra-hidrofurano. Um álcool como metanol é adicionado à reacção de modo a fornecer uma fonte de hidrogénio. A lama resultante é agitada até que a reacção esteja completa em cerca de uma hora, à temperatura ambiente. O solvente é decantado e o resíduo é lavado com solvente, tratado com ácido aquoso diluído e extractado com solvente. Os extractos orgânicos combinados são lavados, secos e concentrados para originar o produto, que pode ser purificado por meios convencionais como cromatografia "flash", se desejado.

A reacção F converte o produto da reacção E (VIII) ao compostos de fórmula (I) por remoção do grupo hidroxilo com

triethylsilano num excesso molar de cerca de 2 - 3, num ácido orgânico forte como ácido trifluoroacético. A mistura é aquecida, preferencialmente ao refluxo até que a reacção esteja completa, normalmente em 1 - 2 horas; é depois diluída com um solvente, como acetato de etilo que é lavado com água e bicarbonato diluído. O produto é isolado por remoção do solvente. Se desejado, o produto pode ser purificado por cristalização a partir de um solvente adequado, como etanol.

Amálgama de sódio é o agente de redução preferido. A reacção é conduzida num solvente inerte à reacção; por exemplo, tetra-hidrofurano. Um álcool como metanol é adicionado à reacção para fornecer uma fonte de hidrogénio. A lama resultante é agitada até que a reacção esteja completa em cerca de uma hora, à temperatura ambiente. O solvente é decantado e o resíduo é lavado com solvente, tratado com ácido aquoso diluído e extractado com solvente. Os extractos orgânicos combinados são lavados, secos e concentrados para originarem o produto que pode ser purificado por meios convencionais como cromatografia "flash", se desejado.

A reacção F converte o produto da reacção E (VIII) ao composto de fórmula (I) através da remoção do grupo hidroxilo com triethylsilano com um excesso molar de cerca de 2 - 3, num ácido orgânico forte como ácido trifluoroacético. A mistura anterior é aquecida, preferencialmente ao refluxo até que a reacção esteja completa, normalmente em 1 - 2 horas; é depois diluída com um solvente como acetato de etilo, que é lavado com água e bicarbonato diluído. O produto é isolado por remoção do solvente. Se desejado, o produto pode ser purificado por cristalização a partir de um solvente como etanol.

Um outro procedimento para a remoção do grupo hidroxilo é a hidrogenação do álcool (VIII) sobre Pd, a alta pressão ou a temperatura elevada.

Os compostos de oxazole (II) usados neste invento podem ser preparados pelos métodos descritos na literatura química e que são geralmente conhecidos pelo químicos peritos vulgares do ramo. Procedimentos típicos para a preparação dos compostos de oxazole de partida (II) podem ser encontrados na Patente dos Estados Unidos 4.725.610 e nas referências aí citadas que são incorporadas aqui como referência.

Outros reagentes usados na preparação dos compostos deste invento são rapidamente disponíveis em fontes comerciais ou o processo para a preparação dos reagentes são descritos aqui ou na literatura química e devem ser conhecidos por aqueles que são peritos vulgares do ramo.

Os sais catiónicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos do presente invento são rapidamente preparados através da reacção das formas ácidas com uma base apropriada, normalmente um equivalente num co-solvente. Bases típicas são hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de sódio, metóxido de potássio, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, benzatina, colina, dietanolamina, piperazina e trometamina. O sal é isolado por concentração até à secura ou por adição de um não solvente. Em muitos casos, os sais são preferencialmente preparados por mistura de uma solução do ácido com uma solução de um sal diferente do catião (etil-hexanoato de sódio ou de potássio, oleato de magnésio), empregando um solvente (e.g. acetato de etilo) a partir do qual o sal catiónico desejado precipita, ou pode de outra forma ser isolado por concentração e/ou por adição de um não solvente.

As reacções empregues para a preparação dos compostos deste invento podem ser geralmente monototizadas por métodos cromatográficos de camada fina padrão (CCF), empregando placas disponíveis comercialmente. Os eluentes adequados são solventes comuns como clorofórmio, acetato de etilo ou hexano ou suas combinações adequadas, que diferenciam os materiais de partida, os produtos, os produtos secundários, e em alguns casos os intermediários. A aplicação destes métodos, que são bem conhecidos no ramo, permitirão outro melhoramento na metodologia dos exemplos específicos detalhados aqui depois, e.g., a selecção dos melhores tempos e temperaturas reaccionais, assim como a ajuda da selecção dos melhores processos.

Os presentes compostos de fórmula (I) são rapidamente adaptados ao uso clínico, como agentes hipoglicémicos ou hipocolesterolémicos. A actividade necessária para o uso clínico do formador é definida pelo teste para o efeito hipoglicémico em ratos ob/ob através do seguintes procedimento:

Ratos C57 BL/6J-ob/ob de cinco a oito semanas de idade (obtidos no Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) foram colocados cinco por caixa sob a prática dos cuidados animal padrão. Depois de um período de uma semana de aclimação, os animais foram pesados e 25 microlitros de sangue foi recolhido por via de sangramento ocular antes de qualquer tratamento. A amostra de sangue foi imediatamente diluída 1:5 com solução salina que contém 2,5 mg/ml de fluoreto de sódio e 2 % de heparina de sódio, e mantida em gelo para a análise de metabolitos. Os animais foram depois dosados diariamente durante cinco dias com droga (5 - 50 mg/kg), com um controle positivo (50 mg/kg) de ciglitazona; Patente dos E.U. 4.467.902; Sohda et al., Chem. Pharm. Bull., vol. 32, pp 4460 - 4465, 1984), ou com veículo. Todas as drogas foram administradas num veículo que consiste em 0,25 % p/v de

metil-celulose. No dia 5, os animais foram pesados novamente e sangrados (por via do meio ocular) para os níveis metabólicos do sangue. As novaa amostras recolhidas foram centrifugadas durante dois minutos a 100.000 x g, à temperatura ambiente. O sobrenadante foi analisado para a glucose, por exemplo, por meio de ABA 200 Bichromatic Analyser<sup>tm</sup>, usando o sistema<sup>\*2</sup> de reagente UV glucose A-gent<sup>tml</sup> (método da hexo-quinase) usando padrões de 20, 60 e 100 mg/dl. A glucose do plasma foi depois calculada através da equação,

$$\begin{aligned} \text{Glucose do Plasma (mg/dl)} &= \text{valor da amostra} \times 5 \times 1,67 \\ &= 8,35 \times \text{valor da amostra} \end{aligned}$$

em que 5 é o factor de diluição e 1,67 é o ajustamento do hematócrito do plasma (assumindo que o hematócrito é a 40 %).

---

<sup>1tm</sup>A regista a marca comercial de Abbot Laboratories, Diagnostics Division, 820 Mission Street, So. Pasadena, CA 91030.

<sup>2\*</sup> Uma modificação do método de Richterich e Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101, 860 (1971).

---

Os animais dosados com veículo mantêm níveis de glucose hiperglicémica substancialmente invariáveis (e.g., 250 mg/dl), enquanto que os animais de controle têm níveis de glucose diminuídos (e.g., 130 mg/dl). Os compostos teste são descritos em termos de normalização em % de glucose. Por exemplo, um nível de glucose que é o mesmo do controle positivo é descrito como sendo 100%.

Estudos como os descritos abaixo demonstram que os compostos de fórmula (I) provocam um abaixamento dos níveis de colesterol no soro, em mamíferos.

Ratos fêmea (estirpe C57Br/cd J), obtidos em Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine, são usados com 8 - 12 semanas, seguido por aclimatização de 2 - 4 semanas com livre acesso a água e ração laboratorial padrão. Os animais são distribuídos aleatoriamente em três grupos de 6 - 7 animais. Todos os três grupos são colocados a uma dieta que contém 0,75 % de colesterol, 31 % de sacarose, 15,5 % de amido, 20 % de caséina, 17 % de celulose, 4,5 % de óleo de milho, 5 % de óleo de coco, 0,25 % de ácido cólico, 4 % de sais e 2 % de vitaminas; com a permissão de serem alimentados ad lib durante 18 dias; e dosados diariamente às 9 - 11 a.m., durante os 5 dias finais por gavagem oral, o grupo de controle dosado com 5 ml/kg de veículo (0,1 % de celulose de metilo aquosa) e os grupos teste com o composto sob estudo a uma gama de dosagem de 0,1 - 20 mg/kg/dia no veículo. Depois de quatro dias de dosagem, os animais jejumaram durante a noite, desde a 5 p.m.. Na manhã seguinte uma quinta e dose final do composto é administrado ao grupo teste e, três horas depois, os animais são sacrificados por decapitação. O sangue do tronco do corpo é recolhido e deixado coagular, e o soro é ensaiado enzimaticamente, usando um analisador automático Abbot VP, para colesterol HDL, colesterol LDL e VLDL, e colesterol total. Quando julgados na base dos níveis de colesterol LDL + VLDL, dos níveis de colesterol total ou da razão de LDL + VLDL/HDL, os compostos deste invento geralmente mostram resultados favoráveis no abaixamento dos níveis de colesterol.

Os presentes compostos de fórmula (I) são clinicamente administrados a mamíferos, incluindo o homem, por via ou oral ou parenteral. A administração oral é a via preferida, sendo a mais

conveniente e evita a possível dor e irritação da injeção. Contudo, em circunstâncias em que o paciente não consegue engolir a medicação, ou a absorção depois da administração oral é incompatível devido a doença ou outra anormalidade, é essencial que a droga seja administrada parenteralmente. Pela outra via, a dosagem está na gama de cerca de 0,10 a cerca de 50 mg/kg do peso corporal do sujeito por dia, preferencialmente cerca de 0,10 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, administrados em dose simples ou dose dividida. Contudo, a dosagem óptima para um indivíduo a ser tratado deve ser determinada pela pessoa responsável do tratamento, sendo geralmente administrado doses menores no início e depois incrementos são feitos para a determinação da dosagem mais adequada. Isto variará de acordo com o composto particular e com o sujeito a ser tratado.

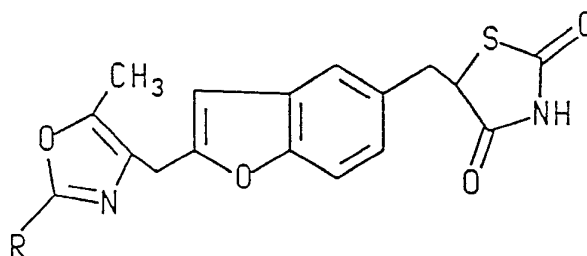
Os compostos podem ser usados em preparações farmacêuticas que contêm o composto, ou um seu sal de ácido farmacêuticamente aceitável, em combinação com um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável. Suportes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem agentes de enchimento sólidos inertes ou diluentes e soluções orgânicas ou aquosas esterilizadas. O composto activo estará presente nessas composições farmacêuticas em quantidades suficientes de modo a fornecer a quantidade de dosagem desejada na gama descrita acima. Assim, para a administração oral os compostos podem ser combinados com um suporte sólido ou líquido ou diluente adequados para a formação de cápsulas, pós, xaropes, soluções, suspensões e semelhante. As composições farmacêuticas podem, se desejado, conter componentes orais como agentes de gosto, agentes adoçantes, excipientes e semelhante. Para administração parenteral os compostos podem ser combinados com meio orgânico ou aquoso esterilizado para a formação de soluções injectáveis ou suspensões injectáveis. Por exemplo, soluções de óleo de sesamo ou de amendoim,

propileno-glicol aquoso, e semelhante podem ser usados, assim como soluções aquosas de sais farmacêuticamente aceitáveis solúveis em água dos compostos. As soluções injectáveis preparadas desta maneira podem depois ser administradas intravenosamente, intraperitonealmente, subcutaneamente, ou intramuscularmente, sendo a administração intramuscular a via parenteral preferida, no homem.

O presente invento está ilustrado pelos Exemplos seguintes. Contudo, deve ser entendido que o invento não está limitado aos detalhes específicos destes exemplos.

EXEMPLO 1

5-[2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)metil-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona



A. 2-(2-Fenil-5-metiloxazo-4-ilcarbonil)-5-bromobenzo-furano

A uma lama de 294 g de 5-bromosalicilaldéido em 3 litros de etanol seco foi adicionado 79,06 g de metóxido de sódio e a mistura foi deixada a agitar, durante 20 minutos. À lama amarela resultante foi adicionado 410 g de

2-fenil-4-bromoacetil-5-metiloxsazole e a lama foi aquecida aos 78°C, durante 2 horas. Uns 25 g adicionais de metóxido de sódio foram adicionados e o aquecimento foi continuado durante a noite, sob atmosfera de azoto. A reacção foi arrefecida e os sólidos filtrados e lavados com etanol, 393 g; p.f. 212 - 213°C.

B. 2-(2-Fenil-5-metiloxazol-4-il-hidroximetil)-5-bromobenzofurano

A uma lama de 265,44 g do produto do Exemplo 1-A em 2,1 litros de tetra-hidrofurano foi adicionado 2,5 litros de metanol absoluto e a lama foi arrefecida num banho de gelo. Boro-hidreto de sódio (26,3 g) foi adicionado em quatro porções, durante um período de 15 minutos. Depois de agitação ao frio, durante 30 minutos, a mistura reaccional foi deixada aquecer à temperatura ambiente. Depois de 1 hora o solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi tratado com 3 litros de água. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secos in vacuo, 221,48 g; p.f. 152 - 154°C.

C. 2-[(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)hidroxi-metil]-5-benzofurancarboxaldéido

A uma solução do produto de 1B (10 g; 26 mmol) em tetra-hidrofurano seco (425 ml) foi adicionado aos -78°C, uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em hexanos (65 ml; 0,10 mol), durante 30 minutos. A solução vermelho púrpura foi agitada durante 30 minutos, aos -78°C, depois uma solução de dimetilformamida (10 ml; 0,13 mol) em tetra-hidrofurano (25 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente diluída com cloreto de amónio aquoso saturado (500 ml) e extractado com acetato de etilo (2 x 200 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (150 ml) e salmoura (200 ml), secos sobre

sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etilo (240 ml) para originar um sólido esbranquiçado (4,2 g).

D. 5-[(2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)hidroximetil)-5-benzofuranilmetilideno]-2,4-tiazolidinodiona

Uma solução de 2-[(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-hidroximetil]-5-benzofurancarboxaldeído (1,0 g; 3,0 mmol), 2,4-tiazolidinodiona (0,53 g; 4,5 mmol) e piperidina (5 gotas) em etanol (25 ml) foi aquecida ao refluxo durante a noite. A solução foi arrefecida e o precipitado sólido foi filtrado (0,75 g).

E. 5-[(2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)hidroximetil)-5-benzofuranolmetil]-2,4-tiazolidinodiona

A uma lama de 5-[(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-hidroximetil)-5-benzofuranilmetilideno]-2,4-tiazolidinodiona (0,75 g; 1,7 mmol) em metanol (15 ml) e tetra-hidrofurano (15 ml) foi adicionado amálgama de sódio a 3 % (5 g). A mistura foi agitada durante 1 hora, depois foi decantada. O resíduo foi lavado com metanol e as soluções combinadas foram concentradas. O resíduo foi tornado numa lama em ácido clorídrico 0,1 N (60 ml) e extractado com clorofórmio (2 x 70 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (30 ml) e salmoura (30 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O produto foi purificado por cromatografia "flash" (hexanos/acetato de etilo, 1:1) e obtido na forma de um sólido branco (0,46 g).

F. 5-[(2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona

A uma solução de

5-[(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)hidroximetil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona (0,23 g; 0,53 mmol) em ácido trifluoroacético (3 ml) foi adicionado trietilsilano (0,21 ml; 1,3 ml). A solução foi aquecida ao refluxo durante 1 hora, depois foi diluída com acetato de etilo (50 ml), lavada com água (2 x 30 ml), saturada com bicarbonato de sódio saturado (cuidadosamente) (2 x 30 ml), água (30 ml) e salmoura (30 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O sólido gomoso foi recristalizado a partir do etanol (8 - 10 ml) e água (umas poucas gotas) para originar cristais brancos (110 mg; p.f. 160 - 161°C).

EXEMPLO 2 - 9

Os Exemplos 2 - 9 foram preparados seguindo o procedimento geral do Exemplo 1, usando o 4-bromoacetil-5-metiloxazole substituído em 2 apropriado como material de partida.

Exemplo 2

5-[(2-(2-(4-clorofenil)-5-metil-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.121 - 123° C)

Exemplo 3

5-[(2-(5-metil-2-(1,1-dimetiletil)-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.205 - 208° C)

Exemplo 4

5-[(2-(5-metil-2-(4-metilfenil)-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.184 - 186° C)

Exemplo 5

5-[(2-(2-(3-fluorofenil)-5-metil-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.165 - 167° C)

Exemplo 6

5-[(2-(5-metil-2-(2-metilfenil)-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.137,5 - 140,5° C)

Exemplo 7

5-[(2-(5-metil-2-(3-metilfenil)-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.189,5 - 191° C)

Exemplo 8

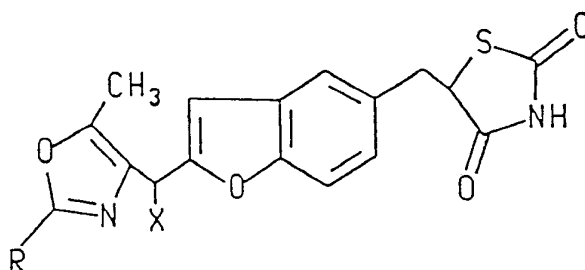
5-[(2-(2-ciclo-hexil-5-metil-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.166 - 170° C)

Exemplo 9

5-[(2-(2-(2-fluorofenil)-5-metil-4-oxazolil)metil)-5-benzofuranilmetil]-2,4-tiazolidinodiona; (p.f.160,5 - 162° C)

EXEMPLO 10

Os compostos deste invento foram comparados com os álcoois estruturalmente relacionados de EP 299620A, em relação à actividade hipoglicémica em ratos, através do procedimento descrito acima. Os resultados foram os seguintes:



ACTIVIDADE HIPOGLICÉMICA EM RATOS OB /OB		
R	Presente Invento X* = H ED <sub>50</sub> (mg/kg)	EP 299620A X* = OH ED <sub>50</sub> (mg/kg)
fenilo	0,01	0,25
p-clorofenilo	0,05	
terc-butilo	0,10	
p-metilfenilo	0,05	
m-fluorofenilo	0,05	0.50
o-metilfenilo	0,05	> 1
m-metilfenilo	< 0,005	0,05 - 0,1
ciclo-hexilo	0,05	
o-fluorofenilo	0,01	0,50
* Concentração necessária para originar uma actividade equivalente a 50 % do controle positivo.		

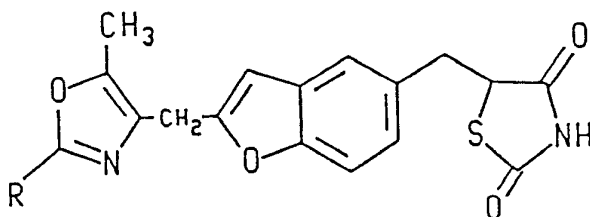
Lisboa, 23 de Junho de 1992

**J. PEREIRA DA CRUZ**  
 Agente Oficial da Propriedade Industrial  
 RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
 1200 LISBOA

*[Handwritten signature]*

### REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:

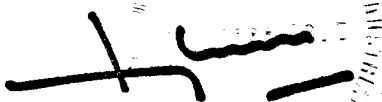


ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que R é alquilo que tem desde um a seis átomos de carbono, ciclo-alquilo que tem três a sete átomos de carbono, fenilo ou fenilo mono-substituído ou di-substituído, em que os referidos substituintes são independentemente alquilo que tem um a seis átomos de carbono, alcoxi que tem um a três átomos de carbono, halogéneo ou trifluorometilo.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclo-alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, halofenilo ou alquilfenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

3ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, metilfenilo ou ciclo-hexilo.

4ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser fenilo.



5ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser p-clorofenilo.

6ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser terc-butilo.

7ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser p-metilfenilo.

8ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser o-metilfenilo.

9ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser m-metilfenilo.

10ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser o-fluorofenilo.

11ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser ciclo-hexilo.

12ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser m-fluorofenilo.

Lisboa, 23 de Junho de 1992



**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª  
1200 LISBOA