

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

**N.º** 95.086

**REQUERENTE:** BEECHAM GROUP p.l.c.. britânica. industrial.  
em SB House. Great West Road. Brentford.  
Middlesex TW8 9BD. Inglaterra

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS  
TIAZOLIDINODIONAS SUBSTITUIDAS"

**INVENTORES:** BARRIE CHRISTIAN CHARLES CANTELLO e PETER  
THOMAS DUFF

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. No REINO UNIDO em 25 de Agosto de 1989.  
sob o No. 8919434.4.

11

[illegible]

## Resumo

$$\text{A}^1 - \text{X} - (\text{CH}_2)_n - \text{Y} - \text{A}^2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{R}^2) - \text{C}(=\text{O})\text{NH} - \text{C}(=\text{O})\text{S} - \text{C}(=\text{O}) \quad (\text{I})$$

Estes compostos podem ser preparados por reacção de um composto da fórmula (III):



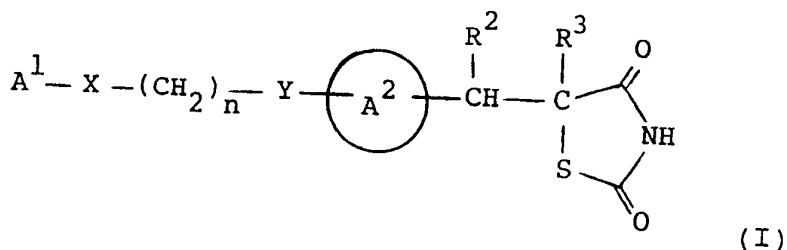
Este invento diz respeito a derivados de tiazolidinodiona substituídos, a um processo para a preparação de tais compostos, a composições farmacêuticas contendo tais compostos e ao uso de tais compostos e composições em Medicina.

As Aplicações da Patente Europeia, Publicações números 0008293, 0139421, 0155845, 0177353, 0193256, 0207581, 0208420 e 0306228 dizem respeito a derivados tiazolidinodiona os quais são divulgados como tendo actividade hipoglicémica e hipolipidémica.

Foi agora surpreendentemente descoberto que certos novos derivados tiazolidinodiona substituídos apresentam uma actividade melhorada para abaixamento do teor de glicose no sangue e são portanto de uso potencial no tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia e são de uso particular no tratamento de diabetes do Tipo II.

Estes compostos são também indicados como sendo de uso potencial para o tratamento e/ou profilaxia de outras doenças incluindo hiperlipidémia, hipertensão, doença cardiovascular e certas desordens alimentares.

Por consequência, o presente invento fornece um composto de fórmula (I):



ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente

aceitável, e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

$A^1$  representa um grupo arilo substituído ou não substituído;

$A^2$  representa um anel benzênico tendo no total até cinco substituintes;

X representa O, S ou  $NR^1$  em que  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, um grupo acilo, um grupo aralquilo, em que a porção arilo pode ser substituída ou não substituída, ou um grupo arilo substituído ou não substituído;

Y representa O ou S;

$R^2$  representa hidrogénio;

$R^3$  representa hidrogénio ou um grupo alquilo, aralquilo ou arilo ou  $R^2$  em conjunto com  $R^3$  representar uma ligação; e

n representa hidrogénio na gama de 2 a 6.

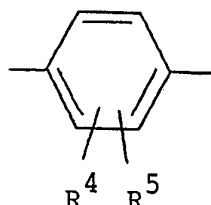
Favoravelmente,  $A^1$  representa um grupo fenilo.

Apropriadamente  $R^2$  representa hidrogénio e  $R^3$  representa um grupo alquilo, em particular um grupo  $C_{1-6}$  alquilo, por exemplo um grupo metilo.

Apropriadamente,  $R^2$  e  $R^3$  cada um independentemente representa hidrogénio.

Os substituintes apropriados para a porção  $A^2$  incluem halogénio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

Favoravelmente,  $A^2$  representa uma porção de fórmula (a):



(a)

em que  $R^4$  e  $R^5$  cada um independentemente representa hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

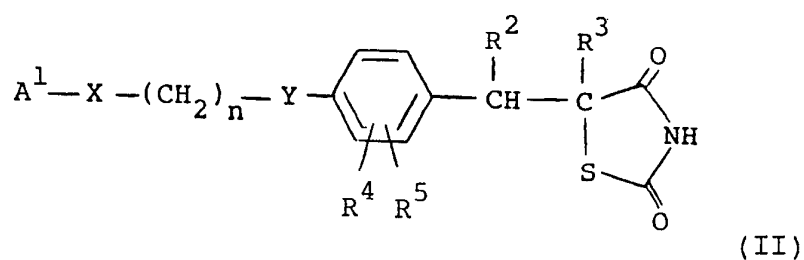
Apropriadamente,  $R^4$  e  $R^5$  cada um independentemente representa hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi.

De preferência,  $R^4$  e  $R^5$  cada um representa hidrogénio.

Um exemplo de X é O.

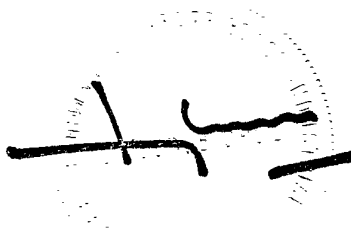
Um exemplo de Y é O.

Num aspecto preferido o presente invento fornece uma classe de compostos, os quais caem completamente dentro do âmbito da fórmula (I), da fórmula (II):



(II)

ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que  $A^1$ , X, Y,  $R^2$ ,  $R^3$  e n são como definidos em relação à fórmula (I) e  $R^4$  e  $R^5$  são como definidos em relação à fórmula (a).



Apropriadamente,  $n$  representa um inteiro 2, 3 ou 4, nomeadamente 2 ou 3 e em especial 2.

Apropriadamente na porção  $NR^1$ ,  $R^1$  representa hidrogénio, alquilo, acilo, em especial acetilo, ou benzilo.

De preferência na porção  $NR^1$ ,  $R^1$  representa um grupo metilo.

Como acima indicado um composto de fórmula (I) pode existir numa de várias formas tautoméricas, estando todas englobadas no presente invento. Apreciar-se-à que o presente invento englobe todas as formas isoméricas dos compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, incluindo quaisquer suas formas estereoisoméricas, quer como isómeros individuais ou como misturas de isómeros.

Quando aqui usado o termo "arilo" inclui fenilo e naftilo, apropriadamente fenilo, opcionalmente substituído com até cinco, de preferência até três, grupos seleccionados entre os grupos halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxí, amino, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilcarboniloxi ou alquilcarbonilo.

Quando aqui usado o termo "halogénio" refere-se a fluor, cloro, bromo e iodo; de preferência cloro.

Quando aqui usados os termos "alquilo" e "alcoxi" diz respeito a grupos tendo cadeias de carbono lineares e ramificadas, contendo até 12 átomos de carbono.

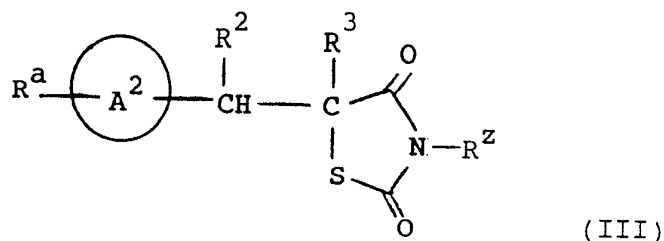
Grupos alquil apropriados são os grupos  $C_{1-12}$  alquilo, em especial os grupos  $C_{1-6}$  alquil e.g. os grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo ou terc-butilo.

Substituintes apropriados para qualquer grupo alquilo incluem os acima indicados em relação ao termo "arilo".

Os sais apropriados farmacêuticamente aceitáveis incluem sais da porção tiazolidinodiona, e, onde apropriado, sais de grupos amina ou sais de grupos carboxi.

Os sais apropriados farmacêuticamente aceitáveis incluem sais metálicos, tal como por exemplo de alumínio, sais de metal alcalino tal como sódio ou potássio, sais de metal alcalino terroso tal como sais de cálcio ou magnésio e amónio ou amónio substituído, por exemplo os que tem alquilaminas inferiores tal como trietilamina, hidroxialquilaminas tal como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina ou tris-(2-hidroxietil)amina, cicloalquilaminas tal como bicicloalquilaminas, ou com procaina, dibenzilpiperidina, N-benzil- $\beta$ -fenetilamina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina ou bases do tipo piridina tal como piridina, colidina ou quinolina.

Num outro aspecto o presente invento também fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica, e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e/ou um seu hidrato farmacêuticamente aceitável, cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (III):



em que  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  e  $\text{A}^2$  são como definidos em relação à fórmula (I),  $\text{R}^Z$  é hidrogénio ou um grupo de protecção do azoto e  $\text{R}^a$  é uma porção convertível numa porção de fórmula (b):

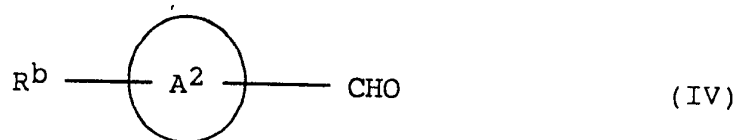


em que  $\text{A}^1$ , X, Y e n são como definidos em relação à fórmula (I), com um reagente apropriado capaz de converter  $\text{R}^a$  na referida porção (b) e a seguir, se necessário, realizar uma ou mais das etapas opcionais seguintes:

- (i) conversão de um composto de fórmula (I) noutro composto adicional de fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo de protecção;
- (iii) preparação de um sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (I) e/ou de um seu solvato farmacologicamente aceitável.

Apropriadamente,  $\text{R}^a$  representa  $\text{HY}-$  em que Y é como definido em relação a um composto de fórmula (I).

Podemos preparar um composto de fórmula (III), em que  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  cada um independentemente representa hidrogénio ou  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  em conjunto representam uma ligação, a partir de um composto de fórmula (IV):



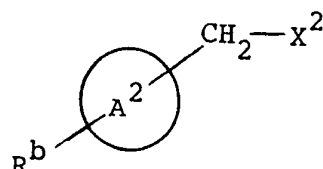
em que  $\text{A}^2$  é como definido em relação ao composto de fórmula (I) e  $\text{R}^b$  é uma porção de fórmula  $\text{R}^a$  ou uma porção convertível numa porção  $\text{R}^a$ , por reacção do composto de fórmula (IV) com 2,4-tiazolidinodiona; e a seguir, se necessário, conversão de um composto de fórmula (III) em que  $\text{R}^2$  em conjunto com  $\text{R}^3$  representa uma ligação num composto de fórmula (III) em que  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  representa cada um hidrogénio e/ou conversão de uma porção  $\text{R}^b$  numa porção  $\text{R}^a$ .

A reacção entre o composto de fórmula (IV) e 2,4-tiazolidinodiona será claro está efectuada sob condições apropriadas à natureza do composto de fórmula (IV), sendo em geral a reacção efectuada num solvente tal como tolueno, apropriadamente a uma temperatura elevada tal como a temperatura de refluxo do solvente e de preferência na presença de um catalisador apropriado tal como acetato ou benzoato de piperidinio. Favoravelmente, na reacção entre o composto de fórmula (IV) e 2,4-tiazolidinodiona, a água produzida na reacção é removida da mistura reagente, por exemplo por meio de um aparelho Dean e Stark.

Apropriadamente,  $\text{R}^b$  representa  $\text{R}^c\text{Y}-$  em que Y é como acima definido e  $\text{R}^c$  é um grupo de protecção, por exemplo um grupo benzil.

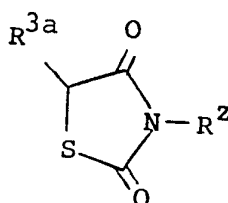
Um composto de fórmula (III), em que  $\text{R}^2$  representa hidrogénio e  $\text{R}^3$  representa hidrogénio, um grupo alquilo,

aralquilo ou arilo, pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (V):



(V)

em que  $R^b$  é como definido em relação à fórmula (IV) e  $X^2$  é um átomo halogénio, com um composto de fórmula (VI):



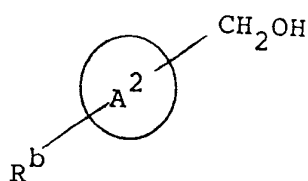
(VI)

em que  $R^{3a}$  representa hidrogénio, um grupo alquilo, aralquilo ou aril e  $R^2$  é como definido em relação à fórmula (III); e a seguir se necessário, conversão de uma porção  $R^b$  numa porção  $R^a$ .

A reacção entre os compostos de fórmula (V) e (VI) pode ser efectuada em qualquer solvente apropriado, tal como 1,2-dimetoxietano, a qualquer temperatura fornecendo uma velocidade conveniente de formação do produto necessário, apropriadamente à temperatura ambiente e de preferência na presença de uma base tal como uma base de metal alcalino, por exemplo amida de potássio em amónia líquida.

Apropriadamente,  $X^2$  representa um átomo de cloro.

Um composto de fórmula (V) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (VII):



(VII)

em que  $A^2$  e  $R^b$  são como definido em relação à fórmula (IV), por reacção do composto de fórmula (VII) com um reagente halogenante.

Os agentes halogenantes apropriados são agentes halogenantes convencionais, por exemplo quando  $X^2$  representa um átomo de cloro, um agente de halogenação apropriado é o cloreto de tionilo.

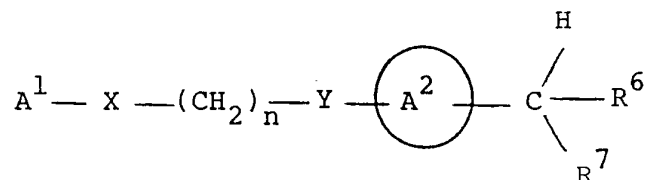
As condições para a reacção entre o composto de fórmula (VII) e o agente halogenante dependerão claro está em larga medida da natureza do agente de halogenação particular escolhido, mas as condições são em geral as condições convencionais apropriadas para o agente de halogenação particular usado, por exemplo condições apropriadas quando o agente de halogenação é o cloreto de tionilo ou o clorofórmio como solvente, e a uma temperatura baixa a média por exemplo uma temperatura de reacção de entre 0 e 30°C.

Os compostos de fórmula (IV), (V) e (VII) são em geral compostos conhecidos comercialmente disponíveis ou são preparados usando métodos análogos aos usados para preparar tais compostos.

Grupos de protecção apropriados em qualquer das reacções acima mencionadas são as convencionalmente usadas na arte por exemplo as divulgadas em "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1981, T. W. Greene. Assim, por, exemplo, um grupo de protecção do azoto apropriado é um grupo benzilo ou um grupo benziloxicarbonilo e um grupo hidroxilo ou um grupo tiol de protecção é um grupo benzilo ou um grupo p-metoxibenzilo.

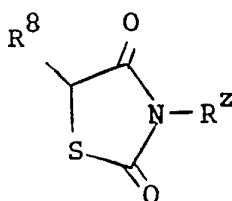
Os métodos de formação e remoção de tais grupos de protecção são os métodos convencionais apropriados para a molécula a ser protegida e incluem os métodos divulgados no acima mencionado "Protective Groups in Organic Synthesis".

Um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica, e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, pode também ser preparado por reacção de um composto de fórmula (VIII):



(VIII)

em que  $A^1$ ,  $A^2$ , X, Y e n são como definidos em relação à fórmula (I), na Reivindicação 1,  $R^6$  é hidrogénio e  $R^7$  representa um grupo oxo, com um composto de fórmula (IX):



(IX)

em que  $R^8$  representa hidrogénio ou um grupo  $R^{3a}$ , como definido em relação à fórmula (VI), e  $R^Z$  é como definido em relação à fórmula (III), desde que  $R^8$  represente só o hidrogénio quando  $R^6$  em conjunto com  $R^7$  no composto (VIII) representa um grupo oxo e desde que  $R^8$  represente só o grupo  $R^{3a}$  e  $R^Z$  represente só um grupo de protecção quando  $R^6$  representa hidrogénio e  $R^7$  representa um átomo halogénio;

e a seguir se necessário realização de uma ou mais das etapas opcionais seguintes:

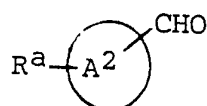
- (i) conversão de um composto de fórmula (I) noutro composto de fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo de protecção;
- (iii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula (I), e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

Quando  $R^6$  e  $R^7$  no composto de fórmula (VIII) em conjunto representam um grupo oxo e  $R^8$  no composto de fórmula (IX) representa hidrogénio, a reacção entre os compostos de fórmulas (VIII) e (IX) pode ser convenientemente efectuada sob condições análogas às acima descritas para a reacção entre os compostos de fórmulas (IV) e a tiazolidinodiona.

Quando  $R^6$  representa hidrogénio e  $R^7$  representa um átomo de halogénio no composto de fórmula (VIII) e  $R^8$  representa  $R^{3a}$  no composto de fórmula (IX), então a reacção entre os compostos de fórmulas (VIII) e (IX) pode ser efectuada sob condições análogas às acima descritas para a reacção entre os compostos de fórmulas (V) e (VI).

Quando  $R^7$  representa um átomo halogénio, é favoravelmente um átomo de cloro.

Um composto de fórmula (VIII), quando  $R^6$  em conjunto com  $R^7$  representa um grupo oxo, pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (X):



(X)

em que  $A^2$  é como definido em relação à fórmula (I) e  $R^a$  é como definido em relação à fórmula (III), com um reagente apropriado capaz de converter o  $R^a$  numa porção da fórmula (b) acima definida.

Apropriadamente  $R^a$  representa  $-YH$ .

Quando  $R^a$  representa um grupo hidroxilo ou um grupo tiol no composto de fórmula (X) (ou um composto de fórmula (III)), um reagente particularmente apropriado é um composto de fórmula (XI):



(XI)

em que  $A^1$ ,  $X$  e  $n$  são como definidos em relação ao composto de fórmula (I) e  $R^d$  representa um grupo deslocável.

Os grupos deslocáveis apropriados incluem os grupos de libertação ou átomos ou grupos de átomos convertíveis nos grupos ou átomos de libertação.

Grupos ou átomos de libertação apropriados incluem grupos mesilo ou tosilo e átomos halogénios tal como átomos de cloro ou bromo.

Grupos apropriados convertíveis nos grupos de libertação incluem grupos hidroxilo.

De preferência, quando  $X$  representa  $-NR^1$ ,  $R^d$  representa um grupo hidroxilo.

A reacção entre o composto de fórmula (X) (ou um composto de fórmula (III)) em que  $R^a$  é um grupo hidroxilo e o reagente da fórmula (XI) acima definida pode ser apropriadamente efectuada num solvente aprótico, tal como tetrahydrofurano, a baixa ou média temperatura, por exemplo à temperatura ambiente, e de preferência na presença de um agente de acoplamento tal como o fornecido por trifenilfosfina e dietil azodicarboxilato.

A reacção entre o composto de fórmula (X) (ou um composto de fórmula (III)) em que  $R^a$  é um grupo hidroxilo ou um grupo tiol, e o reagente da fórmula (XI) acima definida pode ser apropriadamente efectuada num solvente aprótico, tal como dimetilformamida, a baixa ou elevada temperatura, por exemplo na gama de 50°C a 120°C, e de preferência na presença de uma base tal como o hidreto de sódio.

O reagente de fórmula (XI) pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (XII):



em que  $A^1$  e X são como definidos em relação à fórmula (XIII):



em que  $R^d$  é como definido em relação à fórmula (XI) e  $R^e$  representa  $R^d$  ou um grupo  $OR^f$  em que  $R^f$  é hidrogenio ou um grupo de protecção hidroxilo; e a seguir onde necessário remoção de qualquer grupo de protecção.

Apropriadamente,  $R^d$  representa um átomo halogénio tal como um átomo de cloro ou de bromo.

A reacção entre os compostos de fórmulas (XII) e (XIII) pode ser efectuada em qualquer solvente apropriado, tal como etanol a qualquer temperatura desde que se consiga uma velocidade conveniente de formação do produto desejado, tal como a temperatura na gama de 30°C até à temperatura de refluxo do solvente.

Num aspecto alternativo, podemos preparar um composto de fórmula (XI) quando X representa  $NR^1$ , n é 2 e  $R^d$  é um grupo hidroxilo, mesilo ou tosilo por reacção de um composto da fórmula (XII) acima definida com epoxietano e a seguir se necessário conversão do grupo hidroxilo no grupo mesilo ou tosilo.

A reacção entre o composto de fórmula (XI) e o epoxietano pode ser efectuada em qualquer solvente apropriado, tal como tolueno a qualquer temperatura desde que se consiga uma

velocidade conveniente de formação do produto desejado, tal como a temperatura na gama de 0 a 30°C.

Os compostos de fórmula (VI) e (IX) são compostos conhecidos disponiveis ou eles podem ser preparados de acordo com métodos usados para preparar tais compostos, por exemplo os métodos divulgados na DE 3045059.

Os compostos de fórmula (X) são compostos conhecidos ou eles são compostos preparados de acordo com métodos análogos aos usados para preparar compostos conhecidos, por exemplo o 4-hidro-xibenzaldeido é um composto conhecido comercialmente disponivel e o 4-mercaptobenzaldeido pode ser preparado como descrito em Beilstein 8.1.533.

Convenientemente, os compostos de fórmula (XI) em que  $R^d$  representa um grupo mesilo ou tosilo podem ser preparados a partir do composto correspondente em que  $R^d$  é um grupo hidroxil, por meio de métodos de mesilação ou tosilação conhecidos.

Os compostos de fórmula (XI) em que X representa O ou S e n representa 2 são qualquer deles comercialmente disponiveis, como por exemplo são aqueles em que  $R^d$  representa cloro, bromo ou um grupo hidroxil e  $A^1$  é fenilo.

Quando X representa  $NR^1$  nos compostos de fórmula (III) ou (X), um valor apropriado para  $R^a$  é um grupo  $A^1-NR^1-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$  em que  $A^1$ ,  $R^1$ , Y e n são como definidos em relação à fórmula (I), mas especialmente quando n representa 2.

O grupo  $A^1-NR^1-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$  pode ser convertido numa porção da fórmula (b) acima mencionada por métodos de redução convencionais, por exemplo pelo uso do complexo de redução

hidreto metálico como por exemplo hidreto de lítio e alumínio num solvente apropriado, tal como tetrahidrofurano, a qualquer temperatura desde que se consiga uma velocidade conveniente de formação do produto desejado, apropriadamente a uma temperatura elevada por exemplo à temperatura de refluxo do solvente, e onde apropriado numa atmosfera inerte.

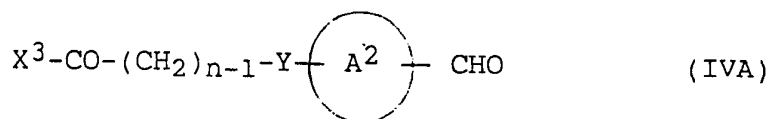
Quando  $R^a$  representa um grupo  $A^1-NR^1-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$ , um valor apropriado para  $R^b$  é um grupo de fórmula  $X^3-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$  onde Y e n são como definidos em relação à fórmula (I), mas de preferência n é 2, e  $X^3$  representa um átomo halogénio, de preferência um átomo de cloro.

Um reagente apropriado para a conversão de um grupo  $X^3-NR^1-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$  em  $A^1-NR^1-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$  é um composto de fórmula (XIIA)



em que  $A^1$  e  $R^1$  são como definidos em relação à fórmula (I).

As condições de reacção são condições convencionais apropriadas para os compostos reagentes. Assim um composto de fórmula (X), em que X representa o grupo  $A^1-NR^1-CO-(CH_2)_{n-1}-Y-$  acima mencionado pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (IVA):

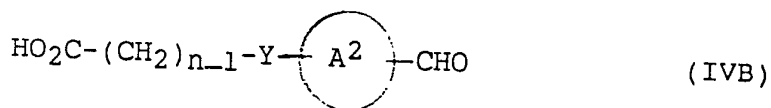


em que  $A^2$ ,  $X^3$ , Y e n são como acima definidos, com um composto da fórmula (XIIA) acima mencionada.

De preferência, o grupo -CHO do composto de fórmula (IVA) está na forma protegida. Sendo a formação e remoção do grupo -CHO protegido, efectuada por reagentes e processos convencionais.

A reacção entre os compostos de fórmulas (IVA) e (XIIA) pode ser efectuada num solvente inerte, tal como benzeno, a qualquer temperatura desde que se consiga uma velocidade conveniente de formação do produto desejado, apropriadamente a uma temperatura elevada por exemplo à temperatura de refluxo do solvente.

Um composto de fórmula (IVA) pode ser preparado por halogenação de um composto de fórmula (IVB):



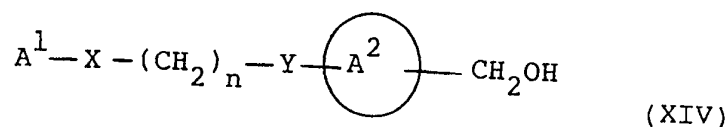
em que  $\text{A}^2$ , Y e n são como acima definidos, mas n é de preferência 2.

A halogenação de (IVB) pode ser efectuada usando processos de halogenação convencionais, por exemplo pelo uso de um haleto de tionilo num solvente inerte tal como benzeno.

Na halogenação de (IVB) o grupo -CHO é em geral transformado num grupo dihalometilo. Por outro lado isto foi uma forma de protecção apropriada do grupo -CHO como preferido na reacção entre o composto de fórmula (IVA) com o composto de fórmula (XIIA). O grupo -CHO é apropriadamente regenerado por hidrólise com uma base fraca apropriadamente por tratamento com uma solução

aquosa de uma amina, por exemplo hexamina, a uma temperatura elevada, convenientemente a temperatura de refluxo do solvente.

Um composto de fórmula (VIII) em que  $R^6$  representa hidrogênio e  $R^7$  representa um átomo halogênio, pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (XIV):

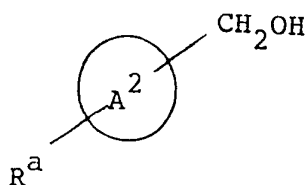


em que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $Y$  e  $n$  são como definidos em relação à fórmula (I), com um agente de halogenação.

Agentes halogenantes apropriados são agentes halogenantes convencionais, por exemplo quando  $R^7$  representa um átomo de cloro, um agente de halogenação apropriado é o cloreto de tionilo.

As condições da reacção entre o composto de fórmula (XIV) e o agente halogenante dependerão claro está em larga medida da natureza do agente de halogenação particular escolhido, mas as condições são em geral as condições convencionais apropriadas para o agente halogenante particular usado, por exemplo condições apropriadas quando o agente halogenante é o cloreto de tionilo envolvem o uso de cloreto de metileno ou clorofórmio como solvente e a temperatura baixa até à ambiente, por exemplo uma temperatura de reacção entre 0 e 30°C.

Um composto de fórmula (XIV) pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (XV):



(XV)

em que  $A^2$  e  $R^a$  são como definidos em relação à fórmula (III), com um reagente apropriado capaz de converter uma porção  $R^a$  numa porção da fórmula (b) acima definida.

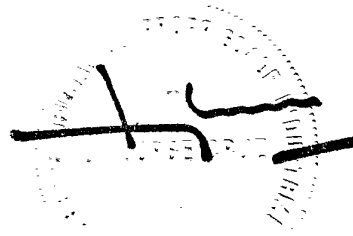
A natureza da porção  $R^a$ , a natureza do reagente apropriado e as condições de reacção apropriadas para a reacção entre o composto de fórmula (XV) e o reagente apropriado são como acima descritas para a reacção entre um composto de fórmula (III) e o reagente apropriado.

Onde necessário um composto de fórmula (XV) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (VII) acima definida, por conversão de uma porção  $R^b$  numa porção  $R^a$ , usando métodos antes descritos.

A conversão acima mencionada de um composto de fórmula (I) noutro composto de fórmula (I) inclui as conversões seguintes:

(a) redução de um composto de fórmula (I) em que  $R^2$  e  $R^3$  em conjunto representam uma ligação, a um composto de fórmula (I) em que  $R^2$  e  $R^3$  representa cada um o hidrogénio;

(b) conversão de um grupo  $R^1$  noutro grupo  $R^1$ ; e



(c) conversão de um composto de fórmula (I) em que  $R^3$  representa hidrogénio noutro composto de fórmula (I) em que  $R^3$  representa um grupo alquilo, aralquilo ou arilo.

A conversão de um composto de fórmula (I) noutro composto de fórmula (I) pode ser efectuada com o uso de um processo convencional apropriado.

Um método de redução apropriado para a conversão acima mencionada (a) inclui a redução catalítica ou o uso de um sistema de redução metal/solvente.

Catalisadores apropriados para uso na redução catalítica são os catalisadores de paládio sobre carbono, de preferência um catalisador de 10% de paládio sobre carvão; sendo a redução efectuada num solvente, por exemplo dioxano, apropriadamente à temperatura ambiente.

Os sistemas de redução metal/solvente apropriados incluem magnésio em metanol.

A redução acima mencionada de um composto de fórmula (III) em que  $R^2$  e  $R^3$  em conjunto representam uma ligação a um composto de fórmula (III) em que  $R^2$  e  $R^3$  cada um representa hidrogénio, pode ser efectuada sob condições análogas às acima referidas na conversão (a) do composto de fórmula (I).

Na conversão acima mencionada (b), as conversões apropriadas de um grupo  $R^1$  noutro grupo  $R^1$  incluem a conversão de um grupo  $R^1$  o qual representa hidrogénio num grupo  $R^1$  que representa um grupo acilo.

A conversão de um composto de fórmula (I) em que representa hidrogénio noutro composto de fórmula (I) em que  $R^1$  que representa um grupo acilo pode ser efectuada usando qualquer processo de acilação convencional apropriado, tal como por tratamento de um composto apropriadamente protegido de fórmula (I) com um agente de acilação. Por exemplo o anidrido acético pode ser usado para pre arar o composto de fórmula (I) em que  $R^1$  é acetil.

Na conversão acima mencionada (c), um composto de fórmula (I) em que  $R^3$  representa hidrogénio pode ser convertido num composto de fórmula (I) em que  $R^3$  representa um grupo alquilo, aralquilo ou arilo por reacção de um composto apropriado de fórmula (I) com um composto de fórmula (XVI):



em que  $R^{3a}$  representa um grupo alquilo, aralquilo ou arilo e  $X^2$  representa um átomo halogénio, tal como um átomo de cloro.

A reacção entre o composto apropriado de fórmula (I) e o composto de fórmula (XVI) pode ser efectuada em qualquer solvente apropriado, tal como 1,2-dimetoxietano, a qualquer temperatura que forneça uma velocidade conveniente de formação do produto desejado, apropriadamente à temperatura ambiente, e de preferência na presença de uma base tal como uma base de metal alcalino, por exemplo amida de potássio em amónia líquida.

Será apreciado que nas conversões acima mencionadas (a), (b) e (c) qualquer grupo reactivo no composto de fórmula (I) pode ser protegido onde necessário, de acordo com a prática química convencional.

Onde apropriado as formas isoméricas dos compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados como isômeros individuais usando processos químicos convencionais.

Os compostos de fórmula (III), (VIII) e (XIV) acreditam-se serem novos compostos e como tal formam um aspecto adicional deste invento.

Os compostos de fórmula (XII), (XIII), (XV) e (XVI) são compostos conhecidos comercialmente disponíveis ou eles podem ser preparados de acordo com métodos análogos aos usados para preparar compostos conhecidos.

Como acima mencionado os compostos do invento são indicados como tendo propriedades terapêuticas úteis: O presente invento fornece por consequência um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para uso como uma substância terapêutica ativa.

Assim o presente invento fornece um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento de e/ou profilaxia de hiperglicemia.

Num aspecto adicional o presente invento também fornece um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento de e/ou profilaxia de hiperlipidemia.

Como acima indicado o presente invento também fornece um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável para uso no tratamento de hipertensão, doença cardiovascular e certas desordens alimentares.

Um composto de fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, pode ser administrado per se ou, de preferência, na forma de uma composição farmacológica compreendendo também um suporte farmacologicamente aceitável.

Por consequência, o presente invento também fornece uma composição farmacológica compreendendo um composto de fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, e um seu suporte farmacologicamente aceitável.

Conforme aqui usado o termo "farmacologicamente aceitável" engloba compostos, composições e ingredientes quer para uso humano quer para uso veterinário: por exemplo o termo "sal farmacologicamente aceitável" engloba um sal veterinariamente aceitável.

As composições podem, se o desejarmos, estar na forma de uma embalagem acompanhada por instruções escritas ou impressas para o seu uso.

Normalmente as composições farmacológicas do presente invento serão adaptadas para administração oral, embora se possam também prever composições para administração por outras vias, tal como por injeção e absorção percutânea.

Composições particularmente apropriadas para uso oral são as formas de dosagem unitária tal como pastilhas e cápsulas. Outras formas fixas de dosagem unitária, tal como pós apresentados em sáquias, podem também ser utilizadas.

De acordo com a prática farmacêutica convencional o suporte pode compreender um diluente, agente de enchimento, desintegrante, agente molhante, lubrificante, corante, fragrante ou outro adjuvante convencional.

Suportes típicos incluem, por exemplo, celulose microcristalina, amido, amido glicolato de sódio, polivinilpirrolidiona, polivinilpolipirrolidiona, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio ou sacarose.

Mais apropriadamente a composição será formulada na forma de dosagem unitária. Tal dosagem unitária conterá em geral uma quantidade do ingrediente activo na gama de 0,1 a 1000 mg, mais usualmente de 0,1 a 500 mg, e mais em especila de 0,1 a 250 mg.

O presente invento fornece ainda um método para o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia num mamífero humano ou não humano o qual compreende a administração de uma quantidade efectiva não tóxica, de um composto de fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, e um seu suporte farmacêuticamente aceitável a um mamífero humano ou não humano com sua necessidade.

O presente invento fornece ainda um método para o tratamento de hiperlipidémia e/ou hipertensão e/ou doença cardiovascular e/ou certas doenças alimentares num mamífero

humano ou não humano o qual compreende a administração de uma quantidade efectiva não tóxica, de um composto de fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, a um mamífero humano ou não humano com sua necessidade.

Convenientemente, o ingrediente activo pode ser administrado na forma de uma composição farmacêutica acima definida, e isto forma um aspecto particular do presente invento.

No tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia em seres humanos, e/ou o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia em seres humanos, o composto de fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, pode ser tomado em doses, tal como as acima descritas, uma a seis vezes por dia numa maneira tal que a dose diária total para um adulto com 70 kg de peso estará em geral na gama de 0,1 a 6000 mg, e mais apropriadamente cerca de 1 a 1500mg.

No tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia em mamíferos não humanos, em especial cães, o ingrediente activo pode ser administrado pela boca, em geral uma ou duas vezes por dia e numa quantidade na gama de cerca de 0,025 mg/kg a 25 mg/kg, por exemplo 0,1 mg/kg a 20 mg/kg. Regimes de dosagens análogas são próprios para o tratamento e/ou profilaxia de hiperlipidémia em mamíferos não humanos.

Os regimes de dosagem para o tratamento de hipertensão, doenças cardiovasculares e desordens alimentares serão em geral as acima mencionadas em relação à hiperglicémia.

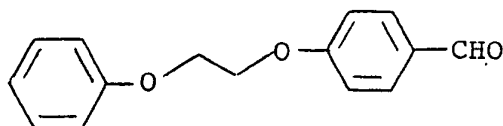
Num aspecto adicional o presente invento fornece o uso de um composto de fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia.

O presente invento também fornece o uso de um composto de fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da hiperlipidemia, hipertensão, doença cardiovascular ou certas desordens alimentares.

Os Processos e Exemplos seguintes ilustram o invento mas não o limitam de nenhuma maneira.

#### PROCESSO 1

##### 4-[2-Fenoxietoxilbenzaldeido]



Dissolvemos 4-hidroxibenzaldeido (7,4 g) em dimetilformamida seca (200 ml) e juntamos em porções hidreto de sódio (2,42 g; 60% de dispersão em óleo). Após agitação sob azoto durante uma hora à temperatura ambiente, juntamos uma solução de  $\beta$ -bromofenotol (12,16 g) em dimetilformamida seca (50 ml) e a mistura

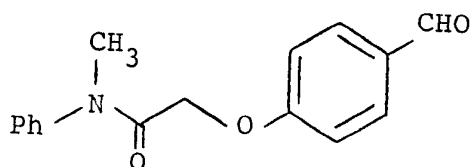
reagente foi aquecida durante a noite a 80°C. A mistura foi arrefecida e evaporamos o excesso de solvente. Juntamos o residuo a soluçãõ de hidróxido de sódio a 10% e extraímos com acetato de etilo (3x200 ml). O conjunto dos extractos organicos foi lavado com soluçãõ de hidróxido de sódio a 10% (200 ml), água (2x200 ml), água salgada (2x200 ml), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e evaporados à secura para obtermos o produto em titulo.

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

4,35 (4H, s); 6,9 - 7,4 (7H, complexo); 8,9 (2H, d); 10,0 (1H, s).

Processo 2

4-[ (N-Metil-N-fenilamino) carbonilmetoxil]benzaldeido



- (i) Juntamos cloreto de tionilo (36,7 g, 22,5 ml) gota a gota a uma suspensão agitada arrefecida por gelo de 4-carboximeto-xibenzaldeido (9,00 g) em benzeno seco (100 ml) contendo piridina (2,5 ml). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 2 horas, e a seguir arrefecida e o solvente evaporado. O residuo contendo cloreto de 4-(diclorometil)fenoxiacetil foi usado na etapa seguinte do processo sem purificação adicional.

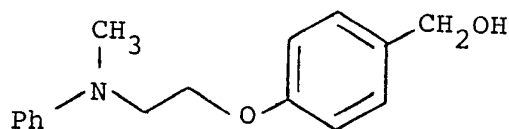
(ii) Juntamos N-metilanilina (5,44 g, 5,5 ml) em benzeno seco gota a gota a uma suspensão agitada do cloreto ácido (parte (i) acima) em benzeno (100 ml). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 16 horas, e a seguir arrefecida e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (120 ml) a 60°C, e juntamos uma solução de hexamina (8,4 g) em água (100 ml). A mistura foi aquecida a refluxo e vigorosamente agitada durante 1 hora, arrefecida e diluída com água (1 l), acidificada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo (3x300 ml). O conjunto das soluções orgânicas foi lavado com água (4x1 l) e água salgada (1 l), seco ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporado. A goma resultante foi cromatografada sobre sílica gel com 1% de metanol em diclorometano para obtermos o composto em título, pf 97-100 < C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

3,22 (3H, s); 4,50 (2H, s); 6,80 (2H, d); 6,90 - 7,80 (7H, complexo); e 9,75 (1H, s).

Processo 3

Alcool 4-[2-(N-metil-N-fenilamino)etoxi]benzilico



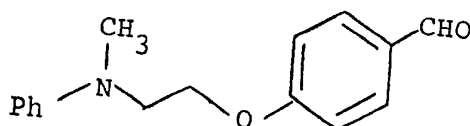
Juntamos gota a gota uma solução de 4-[N-metil-N-fenil-amino)carbonilmetoxil]benzaldeído (8,25 g) em tetrahydrofurano seco (300 ml) a uma papa de hidreto de alumínio e lítio arrefecida por gelo (5,90 g) em tetrahydrofurano seco (100 ml) sob uma atmosfera de azoto. A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 9 horas e a seguir arrefecida em gelo e cuidadosamente arrefecida por adição de água (6 ml), solução de hidróxido de sódio (10% p/v, 6 ml) e água (18 ml). Após ter sido refluxada durante mais 30 minutos, a mistura foi filtrada através de um obturador Soxhlet e o residuo foi extraído com tetrahydrofurano refluxante durante 3 horas. O solvente foi evaporado e o residuo foi cromatografado sobre sílica gel com 1,5% de metanol em diclorometano como solvente para obtermos o composto em titulo na forma de um óleo.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

1,80 (1H, s permuta com  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3,10 (3H,s); 3,75 (2H,t); 4,15 (2H,t); 4,60 (2H,s); e 6,70 - 7,40 (9H, complexo).

Processo 4

4-[2-(N-Metil-N-fenilamino)etoxil]benzaldeído



Agitamos uma mistura de álcool 4-[2-(N-metil-N-fenil-amino)etoxil]benzilico (3,36 g), manganésio (11,3 g) e

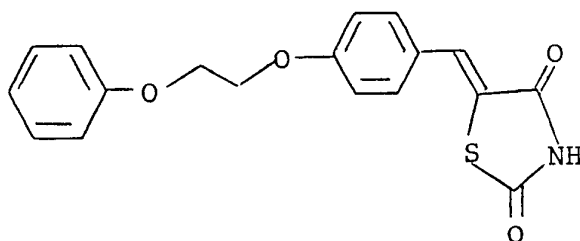
diclorometano (150 ml) à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada através de um obturador Soxhlet e o residuo foi extraído com diclometano refluxante durante 2,5 horas. O solvente foi evaporado para obtermos o composto em titulo, na forma de um óleo, o qual foi usado sem purificação adicional.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

3,10 (3H, s); 3,80 (2H, t); 4,27 (2H, t); 6,70 - 7,50 (7H, complexo); 7,90 (2H, d); e 10,00 (1H, s).

#### EXEMPLO 1

#### 5-[4-(2-Fenoxietoxi)benzilideno]-2,4-tiazolidinodiona



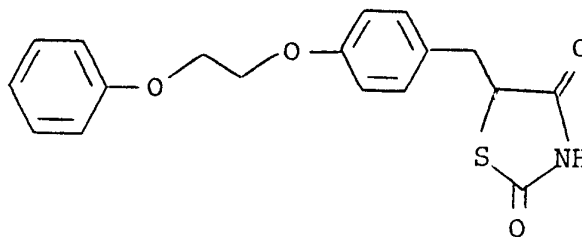
Fervemos sob refluxo num aparelho Dean and Stark, durante 2 horas, uma solução de 4-[2-fenoxietoxi]benzaldeído (14,2 g) e 2,4-tiazolidinodiona (7,9 g) em tolueno (400 ml) contendo uma quantidade catalitica de acetato de piperidínio durante 2 horas. A mistura foi arrefecida e o sólido filtrado foi seco para obtermos o composto em titulo (pf 223°C).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ )

4,35 (4H, s); 6,9 - 7,75 (10H, complexo); 12,0 (1H, s amplo, permuta com  $\text{D}_2\text{O}$ ).

EXEMPLO 2

5-[4-(2-Fenoxietoxi)benzil]-2,4-tiazolidinodiona



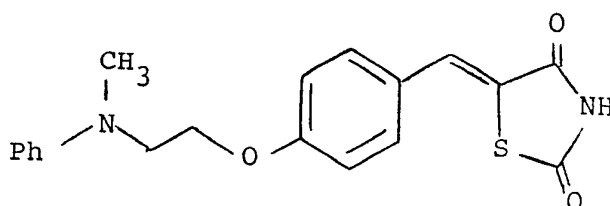
Reduzimos 5-[4-(2-fenoxietoxi)benzilidenol]-2,4-tiazolidinediona (4 g) em 1,4-dioxano (200 ml) sob hidrogénio na presença de 10% de paládio sobre carvão (8 g) à temperatura ambiente e pressão atmosférica até acabar o consumo de hidrogénio. A solução foi filtrada através de terra de diatomáceas, o tampão filtrante foi lavado exaustivamente com dioxano e o conjunto dos filtrados foi evaporado à secura sob vácuo. O composto em título foi obtido após cristalização a partir de metanol (pf 133°C).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ )

3,0-3,4 (2H, complexo); 4,3 (4H, s); 4,85 (1H, complexo); 6,9-7,35 (9H, complexo); 12,0 (1H, s amplo, permuta com  $\text{D}_2\text{O}$ ).

EXEMPLO 3

5-(4-[2-(N-Metil-N-fenilamino)etoxilbenzilideno]-2,4-tiazolidi-  
nodiona



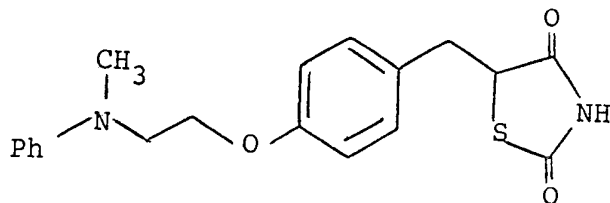
Aquecemos sob refluxo em tolueno (250 ml) num aparelho Dean and Stark, durante 3,5 horas, uma mistura de 4-[2-(N-metil-N-fenilamino)etoxilbenzaldeído (2,99 g), 2,4-tiazolidinediona (1,50 g), piperidina (0,18 ml) e ácido benzóico. A mistura foi arrefecida e o sólido resultante foi filtrado, lavado com tolueno frio e seco sob vácuo para obtermos o composto em título, pf 161-163°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>:DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1)

3,05 (3H, s); 3,72 (2H, t); 4,20 (2H, t); 6,50 - 7,80 (10H, complexo); e 12,40 (1H, br s, permuta com D<sub>2</sub>O).

#### EXEMPLO 4

#### 5-(4-[2-(N-Metil-N-fenilamino)etoxi]benzil-2,4-tiazolidinodiona



Suspendemos 5-(4-[2-(N-metil-N-fenilamino)etoxi]benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona (3,2 g) em dioxano (300 ml) e hidrogenamos sobre 10% de paládio sobre carvão (3,4 g) durante 7,25 horas à temperatura ambiente e pressão atmosférica. Juntamos uma porção adicional de catalisador (3,4 g), e a redução continuou durante mais 48 horas. A mistura reagente foi filtrada através de terra de diatomáceas e o solvente foi evaporado. A goma resultante foi cromatografada sobre sílica gel com 1% de metanol em diclorometano para obtermos o composto em título na forma de uma espuma de baixo ponto de fusão.

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

3,00 (3H, s); 3,85 (1H, dd); 3,37 (1H, dd); 3,70 (2H, t); 4,15 (2H, t); 4,47 (1H, dd); 6,65 - 7,40 (9H, complexo); e 9,00 (1H, br s, permuta com  $\text{D}_2\text{O}$ ).

#### EXEMPLO 5

#### Sal de sódio de 5-(4-[2-(N-metil-N-fenilamino)etoxilbenzil)-2,4-tiazolidinodiona

Juntamos hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo; 0,27 g) a uma solução agitada, arrefecida por gelo de 5-(4-[2-(N-metil-N-fenilamino)etoxilbenzil)-2,4-tiazolidinodiona (2,39 g) em metanol (10 ml). A mistura foi agitada durante 5 minutos a 0°C e a filtrada. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico seco e seco sob vácuo a 40°C. O composto em título escureceu a 270°C, e decompõe-se acima de 290°C.

#### <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

2,58 (1H, dd); 2,96 (3H, s); 3,31 (1H, dd); 3,69 (2H, t); 4,07 (3H, complexo); e 6,55 - 7,45 (9H, complexo).

#### DEMONSTRAÇÃO DA EFICÁCIA DOS COMPOSTOS

#### Teste de Tolerancia da Glicose Oral em Ratinhos Obesos.

Ratinhos obesos (ob/ob) C57bl/6 foram alimentados com uma dieta oxóide em pó. Após pelo menos uma semana, os ratinhos continuaram com a dieta oxóide em pó ou foram alimentados com a dieta oxóide em pó contendo o composto de teste. Após 8 dias com a dieta suplementada todos os ratinhos jejuaram durante 5 horas antes de receberem uma carga oral de glicose (3 g/kg). Retiramos amostras de sangue para análise da glicose 0, 45, 90 e 135 minutos após a administração da glicose e os resultados aparecem em baixo na forma da percentagem de redução da área sob a curva de glicose no sangue onde os grupos tratados com o composto de

teste são comparados com os grupos de controlo. Usamos 7 ratinhos em cada tratamento.

| EXEMPLO NO: | NIVEL DE DIETA<br>( $\mu\text{mol kg}^{-1}$ de<br>DIETA) | % DE REDUÇÃO DA<br>AREA SOB A CURVA DE<br>GLICOSE NO SANGUE |
|-------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|-------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|

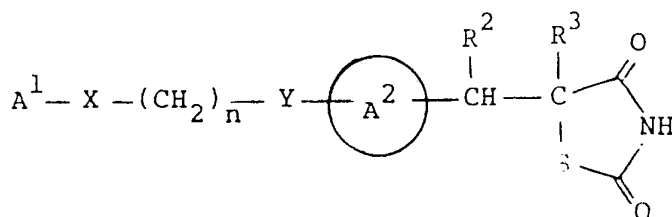
|   |     |    |
|---|-----|----|
| 2 | 300 | 19 |
| 5 | 300 | 48 |

#### Toxicologia

Não se indicaram quaisquer efeitos toxicológicos para qualquer dos compostos do invento em qualquer dos testes acima mencionados.

# REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I):



(I)

ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, em que:

A<sup>1</sup> representa um grupo arilo substituído ou não substituído;

A<sup>2</sup> representa um anel benzênico tendo no total até cinco substituintes;

X representa O, S ou NR<sup>1</sup> em que R<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, um grupo acilo, um grupo aralquilo, em que a metade arilo pode ser substituída ou não substituída, ou um grupo arilo substituído ou não substituído;

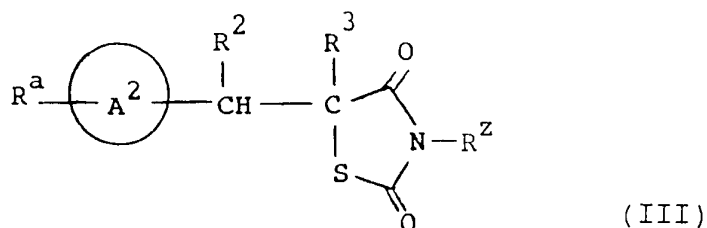
Y representa O ou S;

R<sup>2</sup> representa hidrogénio;

R<sup>3</sup> representa hidrogénio ou um grupo alquilo, aralquilo ou arilo ou R<sup>2</sup> em conjunto com R<sup>3</sup> representa uma ligação; e

n representa hidrogénio na gama de 2 a 6, caracterizado por compreender:

(i) reacção de um composto de fórmula (III):

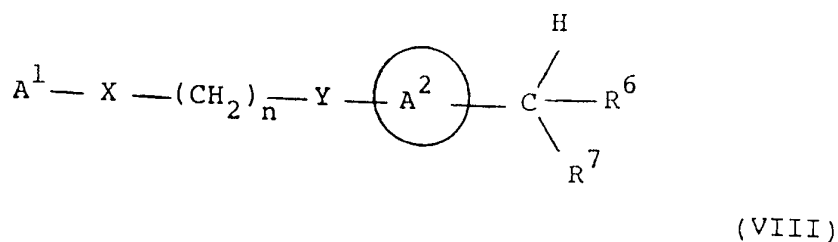


em que  $R^2$ ,  $R^3$  e  $A^2$  são como definidos em relação à fórmula (I),  $R^Z$  é hidrogénio ou um grupo de protecção do azoto e  $R^a$  é uma porção convertível numa porção de fórmula (b):

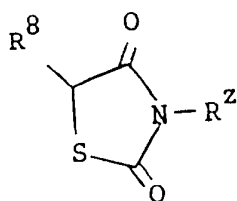


em que  $A^1$ ,  $X$ ,  $Y$  e  $n$  são como definidos em relação à fórmula (I), na Reivindicação 1, com um reagente apropriado capaz de converter  $R^a$  na referida porção (b); ou

(ii) reacção de um composto de fórmula (VIII):



em que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $Y$  e  $n$  são como definidos em relação à fórmula (I),  $R^6$  é hidrogénio e  $R^7$  representa um grupo oxo, com um composto de fórmula (IX):



(IX)

em que  $R^8$  representa hidrogénio ou um grupo  $R^{3a}$ , como definido em relação à fórmula (VI), e  $R^Z$  é como definido em relação à fórmula (III), desde que  $R^8$  represente só o hidrogénio quando  $R^6$  em conjunto com  $R^7$  no composto (VIII) representa um grupo oxo e desde que  $R^8$  represente só o grupo  $R^{3a}$  e  $R^Z$  represente só um grupo de protecção quando  $R^6$  representa hidrogénio e  $R^7$  representa um átomo halogénio;

e a seguir se necessário realização de uma ou mais das etapas opcionais seguintes:

- (i) conversão de um composto de fórmula (I) noutra composto de fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo de protecção;
- (iii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula (I), e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

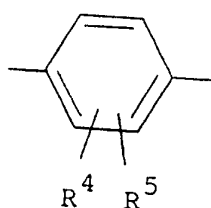
2a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que  $A^1$  representa fenil ou naftil opcionalmente substituído com até cinco grupos seleccionados entre halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxil, amino, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilcarboniloxi ou alquilcarbonilo.

3a - Processo de acordo com a Reivindicação 1 ou a Reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que  $A^1$  representa um grupo fenilo.

4a - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que  $R^2$  representa hidrogénio e  $R^3$  representa um grupo alquilo.

5a - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que  $R^2$  e  $R^3$  representam cada um independentemente hidrogénio.

6a - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, caracterizado por se preparar um composto em que  $A^2$  representa uma porção de fórmula (a):



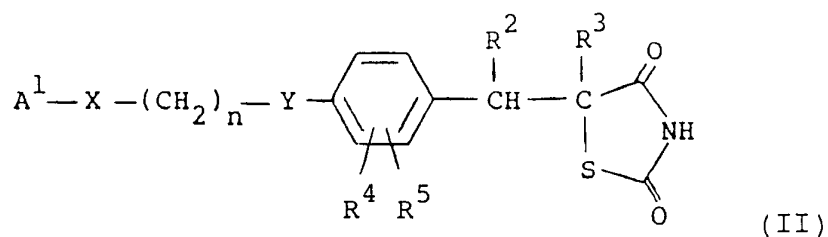
(a)

em que  $R^4$  e  $R^5$  cada um independentemente representa hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

7a - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto em que  $R^4$  e  $R^5$  representam cada um independentemente hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi.

8a - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, caracterizado por se preparar um composto em que  $X$  é  $\emptyset$  e  $Y$  é  $\emptyset$ .

9a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (II):



ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, em que  $A^1$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  são como definidos em relação à fórmula (I) na Reivindicação 1, em que  $R^4$  e  $R^5$  representam cada um independentemente hidrogênio, halogênio, alquilo ou alcoxí substituído ou não substituído.

10a - Processo de acordo com a Reivindicações 1, caracterizado por se preparar:

5-[4-(2-fenoxietoxi)benzilideno]-2,4-tiazolidinodiona; ou  
5-[4-(2-fenoxietoxi)benzil]-2,4-tiazolidinodiona;

ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável.

11a - Processo para a preparação de uma composição caracterizado por se misturar de 0,1 a 1000 mg de um composto de fórmula geral (I), como preparado e definido na Reivindicação 1, ou uma sua forma tautomérica, ou um seu sal farmacologicamente

aceitável, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, com um suporte farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 23 de Agosto de 1989



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