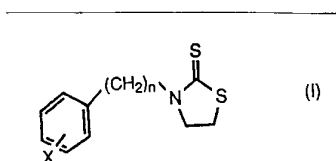


"Processo para a preparação de 3-aryl e aralkyl-2-tiazolidinationas e de composições farmacêuticas que as contêm"

para que
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo para a preparação de inibidores da dopamina- β -hidroxilase de estrutura:



em que:

X é hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, CN, NO_2 , SO_2NH_2 , CHO, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-4} , CH_2OH , CF_3 , SO_2 alquilo C_{1-4} , ou $SO_2C_mF_{2m+1}$ onde m é 1 a 4, ou qualquer sua combinação sinteticamente acessível até 4 substituintes; e n é 0 a 5;

ou de um seu hidrato, desde que

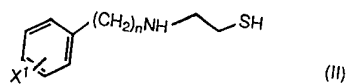
(i) quando n é 0, X seja diferente de hidrogénio, 2- ou 4-alquilo C_{1-4} , 2- ou 4-alcoxi C_{1-4} ou 4-halogéneo;

(ii) quando n é 1, X seja diferente de hidrogénio, 2- ou 4-halogéneo, 2,4-halogéneo, 4-alquilo C_{1-4} ou 4-alcoxi C_{1-4} ; e

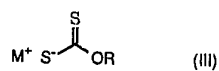
(iii) quando n é 2, X seja diferente de hidrogénio.

O processo compreende a reacção de um composto de fórmula (II)

-2-



com um xantato de fórmula (III)



e quando se desejam compostos em que X é OH, a desprotecção dos compostos em que X¹ é alcoxi C₁₋₄.

O invento refere-se ainda ao processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo estes compostos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Campo do Invento

Este invento refere-se ao processo para a preparação de novos compostos que inibem a dopamina- β -hidroxilase.

Antecedentes do Invento

No caminho biossintético da catecolamina, a tirosina é convertida, em três passos, em norepinefrina (NE). Os intermediários são a di-hidroxifenilalanina (DOPA) e a dopamina (DA). A dopamina é hidroxilada a norepinefrina pela dopamina- β -hidroxilase (DBH) na presença de oxigénio e ácido ascórbico.

A inibição da actividade da catecolamina diminui a pressão sanguínea. Weinshilboum, Mayo Clin. Proc. 55, 39 (1980), passa em revista compostos que inibem a actividade da catecolamina por acção sobre os receptores adrenérgicos. Alternativamente, o caminho biossintético da catecolamina pode ser suprimido em qualquer dos três passos, resultando em níveis de NE reduzidos. Adicionalmente à produção de um efeito anti-hipertensivo, os inibidores da síntese de NE são activos como diuréticos, natriuréticos, cardiotónicos, e vasodilatadores. A inibição da actividade da DBH pode ter a vantagem adicional de aumentar os níveis de DA, a qual como descrito por Ehrreich et al., "New Antihypertensive Drugs", Spectrum Publishing, 1976, pgs. 409-432, tem actividade vasodilatadora selectiva a certas concentrações.

Os inibidores da DBH têm também mostrado reduzir ou prevenir a formação de úlceras gástricas em ratas, por Hidaka et al., "Catecholamine and Stress", edit. por Usdin et al., Pergamon Press, Oxford, 1976, pgs. 159-165 e por Osumi et al., Japan J. Pharmacol. 23, 904 (1973).

São conhecidos vários inibidores da DBH. Estes são geralmente divididos em duas classes, nomeadamente, agentes de ligação metálicos, que ligam cobre na enzima, e análogos de fenetilamina. Rosenberg et al., "Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology", Vol. 4, ed. por Youdin et al., John Wiley

& Sons, 1980, pgs. 179-192, e Goldstein, Pharmacol. Ref. 18(1), 77 (1966) passam em revista inibidores da DBH.

Os inibidores da DBH conhecidos incluem:

(a) ácidos 5-alquilpicolínicos Ver, Suda et al., Chem. Pharm. Bull. 17, 2377 (1969); Umezawa et al., Biochem. Pharmacol. 19, 35 (1969); Hidaka et al., Mol. Pharmacol. 9, 172 (1973); Miyano et al., Chem. Pharm. Bull. 26, 2328 (1978); Miyano et al., Heterocycles 14, 755 (1980); Claxton et al., Eur. J. Pharmacol. 37, 179 (1976);

(b) BRL 8242 Ver Claxton et al., Eur. J. Pharmacol. 37, 179 (1976);

(c) 1-alquilimidazol-2-tióis Ver, Hanlon et al., Life Sci. 12, 417 (1973); Fuller et al., Adv. Enzyme Regul. 15, 267 (1976);

(d) tio-ureias substituídas Ver, Johnson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 168, 229 (1969); e

(e) benziloxiamina e benzil-hidrazina Ver, Creveling et al., Biochim. Biophys. Acta. 64, 125 (1962); Creveling et al., Biochim. Biophys. Acta. 8, 215 (1962); Van Der Schoot et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 141, 74 (1963); Bloom, Ann. N.Y. Acad. Sci. 107, 878 (1963);

(f) derivados e análogos do ácido fusárico como descrito por Runti et al., em Il Farmaco Ed. Sci. 36, 260 (1980). Estes derivados incluem o ácido fenilpicolínico, que tem o dobro da actividade inibitória do ácido fusárico, e o ácido 5-(4-clorobutil)picolínico, e outros tais como amidas substituídas do ácido fusárico e ácidos e amidas do ácido 5-butiropicolínico, ácido 5-aminopicolínico e ácido 5-hidrazinopicolínico, e seus derivados;

(g) ácido 5-(3,4-dibromobutil)picolínico e ácido 5-(dimetilditiocarbamoilmetil)picolínico (Hidaka et al., Molecular Pharmacology 9, 172-177, 1972);

(h) Bupicomida, 5-(n-butil)picolinamina, Ehrreich et al.,

-5-

"New Antihypertensive Drugs", Spectrum Publications, 1976, pgs. 409-432, descrita como um inibidor da DBH que tem actividade anti-hipertensiva;

(i) uma série de compostos de 1-fenil e 1-fenilalquilimidazol tendo um grupo mercapto ou alquiltio na posição 2 descrita no Pedido de Patente Europeia Nº. 125 033 (publicado a 14 de Novembro de 1984);

(j) Derivados da metilpiridina isolados do caldo de fermentação de uma estirpe de Streptoverticillium (Patente dos Estados Unidos Nº. 4 487 761); e

(k) Derivados do 1-benzil-2-aminometilimidazol (Patente dos Estados Unidos Nº. 4 532 331).

Contudo, os efeitos não específicos, muitas vezes tóxicos dos inibidores da DBH conhecidos têm obviado a utilização clínica destes compostos. O ácido fusárico, por exemplo, é hepatotóxico. Ver, por exemplo, Teresawa et al., Japan Cir. J. 35, 339 (1971) e referências aí citadas.

São conhecidas na arte certas tiazolidinationas substituídas:

(i) A patente US 3 474 045 descreve 3-fenil- e 3-benziltiazolidinationas como aceleradores da vulcanização;

(ii) A patente US 3 370 051 descreve 3-feniltiazidinationas adicionais em que o grupo fenilo é substituído por um grupo 2- ou 4-metilo ou por um grupo 2- ou 4-metoxi; 3-benziltiazolidinationas em que o grupo benzilo é substituído por um grupo 4-cloro, 4-metilo ou 4-metoxi; e 3-fenetiltiazolidinationas; outra vez como aceleradores da vulcanização;

(iii) Adicionalmente, são também descritas 3-benzil- e 3-fenetiltiazolidinationas em Arch. Exp. Veterinaermed, Weiffen et al., 1967, 21, 1049 e indica-se que tem baixa actividade numa observação in vitro para a actividade tuberculostática.

Nenhuma das referências anteriores descreve qualquer acti

vidade inibitória da DBH ou sugere que eles sejam de uso em medicina. Verificou-se agora que certas 2-tiazolidinationas substituídas em 3 são também inibidores da actividade da DBH, e são úteis no tratamento da pressão sanguínea elevada em mamíferos.

Sumário do Invento

O presente invento refere-se ao processo para a preparação de 3-aril e 3-arálquil-2-tiazolidinationas que se tem verificado serem inibidores prolongados e potentes da DBH.

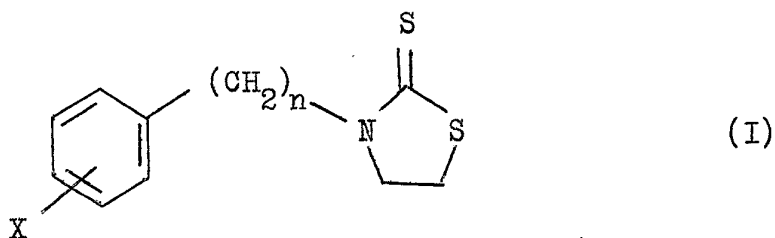
Os compostos actualmente preferidos do invento incluem:

3-(3-fluorofenilmetil)2-tiazolidinationa, e
3-(3,5-difluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa.

Adicionalmente o invento refere-se ao processo para a preparação de composições farmacêuticas compreendendo os compostos do invento e um processo de inibição da actividade da DBH em mamíferos, incluindo humanos, o qual compreende a administração interna a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto do invento.

Descrição Detalhada do Invento

O presente invento refere-se ao processo para a preparação de um composto de estrutura (I):



em que

X é hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, CN, NO_2 , SO_2NH_2 , CHO, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-4} , CH_2OH , CF_3 , SO_2 alquilo C_{1-4} ou $SO_2C_mF_{2m+1}$ onde m é 1 a 4, ou qualquer sua combinação sinteticamente acessível até 4 substituintes; e

-7-

n é 0 a 5;

ou de um seu hidrato, desde que

(i) quando n é 0, X seja diferente de hidrogénio, 2- ou 4-alquilo C_{1-4} , 2- ou 4-alcoxi C_{1-4} ou 4-halogéneo;

(ii) quando n é 1, X seja diferente de hidrogénio, 2- ou 4-halogéneo, 2,4-halogéneo, 4-alquilo C_{1-4} ou 4-alcoxi C_{1-4} ; e

(iii) quando n é 2, X seja diferente de hidrogénio.

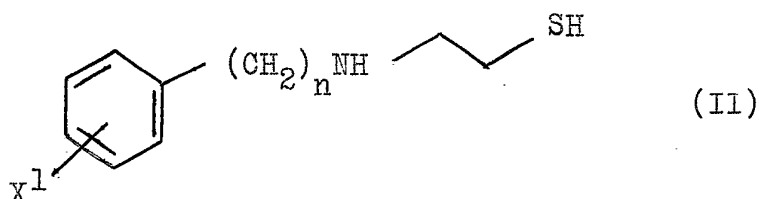
Adequadamente X é hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, CN, NO_2 , SO_2NH_2 , CHO, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-4} , CH_2OH , CF_3 , SO_2 alquilo C_{1-4} ou $SO_2C_mF_{2m+1}$, onde m é 1 a 4, ou quaisquer suas combinações sinteticamente acessíveis até 4 substituintes. De preferência X é um ou dois substituintes seleccionados a partir dos anteriores; de preferência X é um ou dois substituintes halogéneo, em particular, flúor.

Adequadamente, n é 0 a 5; de preferência n é 1 ou 3; de preferência n é 1.

Como aqui utilizado "sua combinação sinteticamente acessível" significa qualquer combinação dos substituintes que esteja disponível por síntese química e seja estável.

Alquilo C_{1-4} quer sózinho quer como parte de um outro grupo, por exemplo, alcoxi C_{1-4} significa um alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 carbonos.

Os compostos de estrutura (I) podem ser preparados por processos análogos aos conhecidos na arte, em particular os compostos de estrutura (I) podem ser preparados por reacção de um composto de estrutura (II):



-8-

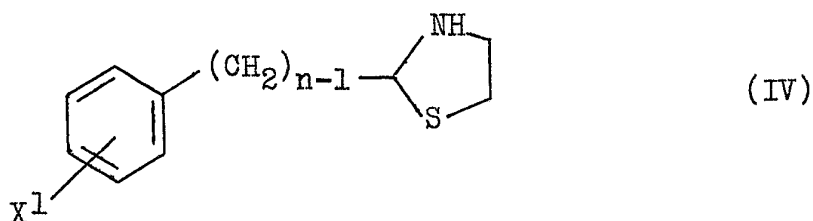
em que X^1 é X como descrito para a estrutura (I) mas não hidroxi com um xantato de metal alcalino de estrutura (III):



em que M é um ião de metal alcalino e R é alquilo C_{1-4} . Os iões de metal alcalino adequados incluem, por exemplo, sódio e potássio. Os grupos R adequados na estrutura (III) incluem metilo e etilo. De preferência, o composto de estrutura (III) é o etilxantato de potássio.

A reacção entre um composto de estrutura (II) e um composto de estrutura (III) é realizada a temperatura elevada num solvente adequado. Em particular a reacção é realizada à temperatura de refluxo num alcanol C_{1-4} , de preferência etanol.

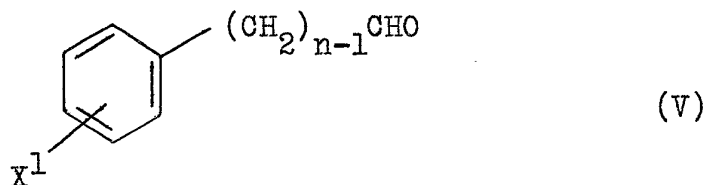
Os compostos de estrutura (II) podem eles próprios ser preparados por reacção de compostos de estrutura (IV):



em que X^1 e n são como descritos para a estrutura (II), com um agente de redução adequado. De preferência, a reacção é realizada num solvente inerte, tal como tetra-hidrofurano, éter dietílico ou dioxano e utiliza o tetra-hidreto aluminato de lítio. Serão evidentes para os peritos na arte outros agentes de redução adequados.

Os compostos de estrutura (IV) podem ser preparados a partir da reacção entre a 2-mercaptoetilamina e um aldeído de estrutura (V):

-9-

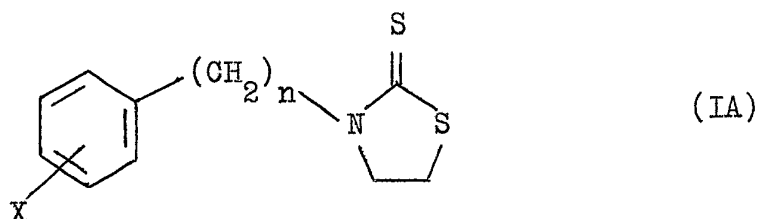


em que X^1 e n são como descritos para a estrutura (II).

Adequadamente, a reacção é realizada à temperatura ambiente num alanol C_{1-4} aquoso em particular etanol, como solvente.

Será de apreciar que os compostos de estrutura (I) em que X é hidroxí podem ser preparados a partir de compostos de estrutura (I) em que X é alcoxi C_{1-4} , por exemplo, metoxi, por utilização de métodos de hidrólise conhecidos, por exemplo por tratamento com tribrometo de boro ou brometo de hidrogénio num solvente apropriado.

Tem-se verificado que os compostos de estrutura (IA):



em que

X é hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, CN, NO_2 , SO_2NH_2 , CHO, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-4} , CH_2OH , CF_3 , SO_2 alquilo C_{1-4} ou $SO_2C_mF_{2m+1}$ onde m é 1 a 4, ou qualquer sua combinação sinteticamente acessível até 4 substituintes; e

n é 0 a 5;

e os seus hidratos são inibidores potentes e de longa duração da actividade da DBH, e como tal são úteis como agentes diuréticos, natriuréticos, cardiotónicos, anti-hipertensivos, e vasodilatadores, e também como agentes anti-ulcerogénicos e

anti-Parkinsonianos.

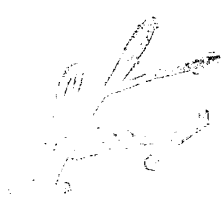
Num aspecto adicional, o presente invento proporciona, por consequência, um processo de inibição da actividade da DBH em mamíferos, o qual compreende a administração a um sujeito, que dela necessita, de uma quantidade eficaz de um composto de estrutura (IA).

Estão registados na Tabela I os compostos do invento que foram testados relativamente à inibição da DBH in vitro por um procedimento padrão por análise da conversão da tiramina em octopamina na presença de DBH. J.J. Pisano et al., Biochim. Biophys. Acta, 43, 566-568 (1960). A octopamina foi analisada a seguir à oxidação, com periodato de sódio, a p-hidroxibenzaldeído por medição da absorvância espectrofotométrica a 330 nm. Na Tabela I, a inibição é dada em concentração molar de composto à qual a actividade da DBH (IC_{50}) foi reduzida a metade. O ácido fusárico, por este teste, tem um IC_{50} de $8 \times 10^{-7} M$.

Tabela I

<u>Composto</u>	IC_{50} da DBH (μM)
3-Fenilmetil-2-tiazolidinationa	72 ± 13
3-(3-Fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa	30 ± 3
3-(3,5-Difluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa	13 ± 1

Adicionalmente, foram tratadas ratazanas espontaneamente hipertensivas com 3-(3-fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa a uma dose de 50 mg/kg intraperitonealmente, e a pressão sanguínea arterial média foi controlada por monitor durante 250 minutos utilizando cânulas internas nas artérias da cauda. Quando comparados com controlos tratados com veículo, os animais tratados com este composto exibiram reduções significativas na pressão sanguínea 30 minutos a seguir ao tratamento e exibiram as suas pressões sanguíneas mais baixas quando o controlo


-11-

por monitor foi interrompido. A redução de pressão sanguínea máxima foi de aproximadamente 20 mmHg.

Quando utilizados no processo do presente invento, os compostos são incorporados em composições farmacêuticas padrão. Num aspecto adicional, o presente invento proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto de estrutura (IA) ou um seu hidrato em associação com um transportador farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de estrutura (IA) podem ser incorporados em formas de dosagem farmacêutica convenientes tais como cápsulas, comprimidos, ou preparações injectáveis. Podem ser empregues transportadores farmacêuticos sólidos ou líquidos. Os transportadores sólidos incluem, amido, lactose, di-hidrato de sulfato de cálcio, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, e ácido esteárico. Os transportadores líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, solução salina, e água. Similarmente, o transportador ou diluente pode incluir qualquer material de libertação prolongada, tal como monostearato de glicerilo ou distearato de glicerilo paralelamente ou com uma cera. A quantidade de transportador sólido varia largamente mas será, de preferência, de cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando é utilizado um transportador líquido, a preparação estará na forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido injectável estéril, ou uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

As preparações farmacêuticas são feitas seguindo as técnicas convencionais de um químico farmacêutico envolvendo a mistura, granulação e compressão, quando necessário, para formas de comprimido, ou a mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, como apropriado, para dar os produtos orais ou parentéricos desejados.

As doses dos presentes compostos de estrutura (IA) numa unidade de dosagem farmacêutica como descrita acima serão uma quantidade não tóxica, eficaz, seleccionada da gama de 0,1-

-100 mg/kg de composto activo, de preferência 0,1-50 mg/kg. A dose seleccionada é administrada a um paciente humano, com necessidade de inibição da DBH, 1-6 vezes ao dia, oralmente, rectalmente, por injeção ou continuamente por infusão. As unidades de dosagem oral para administração humana contêm, de preferência, de 1 a 500 mg de composto activo. É preferida a administração parentérica que utiliza dosagens mais baixas. Contudo, pode também ser utilizada a administração oral, como dosagens mais elevadas, quando for segura e conveniente para o paciente.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar o invento.

Exemplo 1

3-Fenilmetil-2-tiazolidinationa

10,0 g (0,0943 mol) de benzaldeído, 11,8 g (0,1037 mol) de cloridrato de 2-mercaptoetilamina e 4,15 g (0,1037 mol) de hidróxido de sódio foram adicionados a uma mistura de etanol (100 ml) e água (50 ml) e foi obtida uma solução completa por agitação e aquecimento. Formou-se um sólido cristalino. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente e foi então filtrada para dar um sólido cristalino, o 2-feniltetra-hidrotiazol, 12,9 g (86%) após secagem. Este material (0,079 mol) foi suspenso em tetra-hidrofurano (THF) (50 ml) e foram adicionados gota a gota 76 ml (0,076 mol) de tetra-hidretoaluminato de lítio a 1,0 M (LAH) em THF com agitação. O tetra-hidrotiazol dissolveu-se durante o período de adição e ocorreu uma reacção exotérmica de 10°C que foi controlada por aplicação de um banho de gelo. A seguir à adição de LAH, a mistura reaccional foi brevemente aquecida a refluxo e depois foi arrefecida à temperatura ambiente e foi adicionada água, gota a gota, até estar presente um excesso e o reagente restante ter sido destruído. A mistura aquosa foi filtrada e o filtrado foi neutralizado a pH 7 com ácido acético e depois extraído três vezes com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo combinados foram concentrados até se obter um

-13-

resíduo oleoso que foi triturado com éter. O triturado foi concentrado para render 5,4 g (41%) de N-benzil-2-mercaptoetilamina como um óleo. Este material (0,0323 mol) e 5,18 g (0,0323 mol) de etilxantato de potássio foram dissolvidos em 50 ml de etanol a 95% com agitação e a mistura foi refluxada durante 16 horas e foi depois arrefecida, diluída com uma porção igual de água e foi depois neutralizada a pH 7 com ácido acético. A mistura aquosa foi então extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos de acetato de etilo combinados foram concentrados para darem um sólido cristalino. Este foi recristalizado em acetato de etilo para dar a 3-fenilmetil-2-tiazolidinationa, 2,6 g (38%), p.f. 133,5-134,5°C. A análise elementar (C,H,N,S) e os espectros de infravermelhos e de RMN do ^1H foram compatíveis com a estrutura. (Este composto é descrito por Giumanini e Plessi, J. Prakt. Chem. 1977, 319, 837-9, e podem também ser preparados pelo processo aí descrito).

Exemplo 2

3-(3-Fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, a substituição do benzaldeído por 3-fluorobenzaldeído deu o composto do título num rendimento total de 13%, p.f. 93,5-95°C. A análise elementar (C,H,N,S) e os espectros de infravermelhos e de RMN do ^1H foram compatíveis com a estrutura.

Exemplo 3

3-(3,5-Difluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, a substituição do benzaldeído por 3,5-difluorobenzaldeído deu o composto do título num rendimento total de 13%, p.f. 107-109°C. A análise elementar (C,H,N,S) e os espectros de infravermelho e de RMN do ^1H foram compatíveis com a estrutura.

-14-

Exemplo 4

3,3-(Fenilpropil)-2-tiazolidinationa

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, a substituição por 3-fenilpropanal origina o composto do título.

Exemplo 5

3-(3-Metoxifeniletil)-2-tiazolidinationa

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, a substituição por 3-metoxifeniletanol origina o composto do título.

Exemplo 6

3-(3-Trifluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, a substituição por 3-trifluorometilbenzaldeído origina o composto do título.

Exemplo 7

3-(3,5-Difluoro-4-metoxifenilmetil)-2-tiazolidinationa

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, a substituição por 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldeído origina o composto do título.

Exemplo 8

3-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenilmetil)-2-tiazolidinationa

A reacção da 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenilmetil)-2-tiazolidinationa com BBr_3 em CH_2Cl_2 seguida por processamento aquoso origina o composto do título.

Exemplo 9

3-(3-Clorofenilmetil)-2-tiazolidinationa

A reacção do 3-clorobenzaldeído utilizando o procedimento do Exemplo 1 origina o composto do título.

-15-

Exemplo 10

3-(4-Fenilbutil)-2-tiazolidinationa

A reacção do 4-fenilbutanal de acordo com o procedimento do Exemplo 1 origina o composto do título.

Exemplo 11

Uma forma de dosagem oral para administração dos compostos do presente invento é produzida por peneiração, mistura, e enchimento em cápsulas de gelatina dura dos ingredientes nas proporções mostradas na Tabela II, abaixo:

Tabela II

<u>Composto</u>	<u>Quantidades</u>
3-(3-Fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa	50 mg
estearato de magnésio	5 mg
lactose	75 mg

Exemplo 12

A sacarose, o di-hidrato de sulfato de cálcio, e o composto mostrado na Tabela III abaixo, são misturados e granulados nas proporções mostradas com uma solução de gelatina a 10%. Os grânulos húmidos são peneirados, secos, misturados com o amido, talco e ácido esteárico, peneirados e comprimidos num comprimido.

Tabela III

<u>Composto</u>	<u>Quantidades</u>
3-(3-Fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa	150 mg
sacarose	20 mg
amido	10 mg
talco	5 mg
ácido esteárico	3 mg

-16-

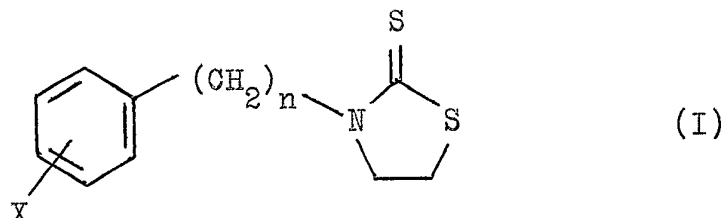
Exemplo 13

A 3-(3-fluorofenilmetil)-2-tiazolidinona é dispersa em 25 ml de solução salina normal para preparar uma preparação injectável.

-17-

REIVINDICAÇÕES

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



em que:

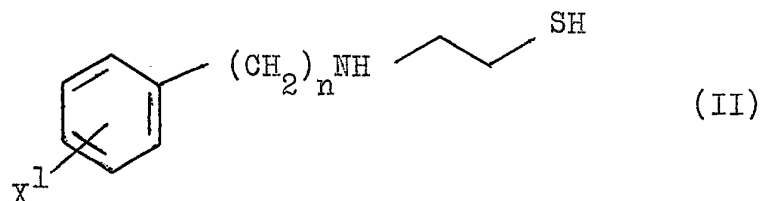
X é hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, CN, NO_2 , SO_2NH_2 , CHO, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-4} , CH_2OH , CF_3 , SO_2 alquilo C_{1-4} , ou $SO_2C_mF_{2m+1}$ onde m é 1 a 4, ou qualquer sua combinação sinteticamente acessível até 4 substituintes; e n é 0 a 5;

ou de um seu hidrato, desde que

(i) quando n é 0, X seja diferente de hidrogénio, 2- ou 4-alquilo C_{1-4} , 2- ou 4-alcoxi C_{1-4} ou 4-halogéneo;

(ii) quando n é 1, X seja diferente de hidrogénio, 2- ou 4-halogéneo, 2,4-halogéneo, 4-alquilo C_{1-4} ou 4-alcoxi C_{1-4} ; e

(iii) quando n é 2, X seja diferente de hidrogénio; caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula (II):



em que X^1 é X como descrito para a fórmula (I) mas não hidroxi, com um xantato de fórmula (III):



em que M^+ é um ião de metal alcalino e R é alquilo C_{1-4} e quando se desejam compostos em que X é OH, a desprotecção dos com-

-18-

postos em que X^1 é alcoxi C_{1-4} .

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que n é 0-2.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto em que n é 1.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado por se preparar um composto em que X é um ou dois substituintes.

5ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado por se preparar um composto em que X é um ou dois substituintes halogéneo.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto que é a 3-(3-fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa ou a 3-(3,5-difluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa; ou um seu hidrato.

7ª. - Processo para a preparação da 3-(3-fluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa ou de um seu hidrato, caracterizado por compreender a reacção da N-(3-fluorobenzil)-2-mercaptoetilamina com etilxantato de potássio.

8ª. - Processo para a preparação da 3-(3,5-difluorofenilmetil)-2-tiazolidinationa ou de um seu hidrato, caracterizado por compreender a reacção da N-(3,5-difluorobenzil)-2-mercaptoetilamina com etilxantato de potássio.

9ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender associar um composto, preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um seu hidrato, com ^{um} transportador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 30. NOV 1989

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
- O AGENTE OFICIAL -

