

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.085

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
TIAZOLIDINADIONAS SUBSTITUIDAS"

INVENTORES: RICHARD MARK HINDLEY; ROBERT SOUTHGATE e
PETER THOMAS DUFF

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. 25 de Agosto de 1989 sob o No.
GB 8919417.9 no REINO UNIDO

15

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS TIAZOLIDINADIONAS
SUBSTITUIDAS"

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---

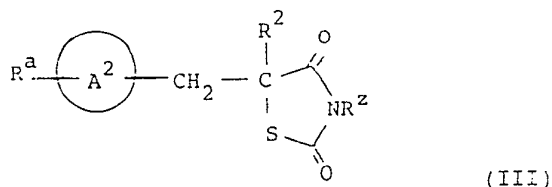
Resumo

$$A^1 - X - (CH_2)_n - Y - \text{---} A^2 \text{---} CH(R^2) - C(R^3) \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown NH \end{array} \begin{array}{l} \diagup S \\ \diagdown C \end{array}$$

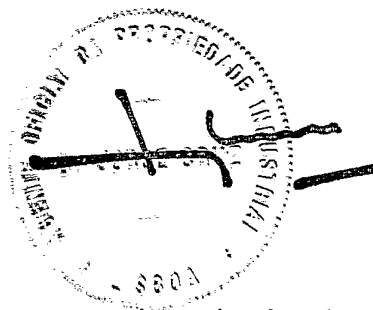
(I)

ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que: A¹ representa um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído; A² representa um anel benzeno tendo na totalidade até cinco substituintes; X e Y representam por exemplo O; R² representa por exemplo um grupo alquila; e n representa um

número inteiro variando entre 2 e 6. É essencialmente pela reacção de um composto, com a fórmula (III):



em que R^2 e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), R^z é hidrogénio ou um grupo protector de azoto e R^a é uma porção convertível numa porção com a fórmula (f) $\text{A}^1 - \text{X} - (\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ em que A^1 , X, Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), com um reagente apropriado capaz de converter R^a na referida porção (f).



Este invento relaciona-se com certos derivados tiazolidinadionas substituídas, com um processo para a preparação desses compostos, com composições farmacêuticas contendo esses compostos e com a utilização desses compostos e composições em medicina.

Os Requerimentos das Patentes Europeias, Publicações Números 0 008 203, 0 139 421, 0 155 845, 0 177 353, 0 193 256, 0 207 581, 0 208 420 e 0 306 228 relacionam-se com derivados tiazolidinadionas que são apresentados com tendo actividade hipoglicémica e hipolipidémica. Chem. Pharm. Bull 30 810) 3580-3600 relaciona-se também com certos derivados tiazolidinadionas tendo actividades hipoglicémica e hipolipidémica.

Foi actualmente surpreendentemente descoberto que certos novos derivados tiazolidinadionas substituídas apresentam melhor actividade na diminuição da glucose sanguínea sendo assim potencialmente utilizáveis no tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia e sendo particularmente utilizáveis no tratamento da diabetes do Tipo II.

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

Consequentemente, o presente invento proporciona um composto com a fórmula (I):



A¹ representa um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído;

X representa O, S ou NR¹ em que R¹ representa um átomo de hidrogênio, 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;

R^2 representa um grupo alquilo, aralquilo ou arilo; e n representa um número inteiro variando entre 2 e 6.

Grupos heterocíclicos aromáticos apropriados incluem grupos heterocíclicos aromáticos de anel simples ou fundido, substituídos ou não substituídos compreendendo até 4 heteroátomos em cada anel seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto.

Grupos heterocíclicos aromáticos favorecidos incluem grupos heterocíclicos aromáticos de anel simples substituídos ou não substituídos tendo 4 a 7 átomos no anel, de preferência 5 ou 6 átomos no anel.

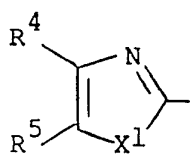
Em particular, o grupo heterocíclico aromático compreende 1, 2 ou 3 heteroátomos, especialmente 1 ou 2, seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto.

Valores apropriados para A^1 quando ele representa um grupo heterocíclico aromático com 5 membros incluem tiazolilo e oxazolilo, especialmente oxazolilo.

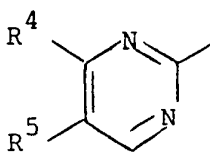
Valores apropriados para A^1 quando ele representa um grupo heterocíclico aromático incluem piridilo ou pirimidinilo.

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

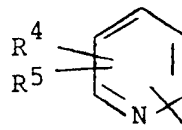
De preferência, A^1 representa uma porção com a fórmula (a), (b) ou (c):



(a)



(b)



(c)

em que

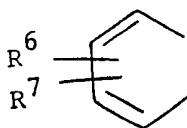
R^4 e R^5 cada um deles independentemente representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo ou um grupo arilo substituído ou não substituído ou quando R^4 e R^5 estão cada um deles ligados a átomos de carbono adjacentes, então R^4 e R^5 em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel benzénico em que cada átomo de carbono representado por R^4 e R^5 em conjunto pode ser substituído ou não substituído; e na porção com a fórmula (a), X^1 representa oxigénio ou enxofre.

Convenientemente, A^1 representa uma porção com a fórmula (a) anteriormente definida.

Convenientemente, A^1 representa uma porção com a fórmula (b) anteriormente definida.

Convenientemente, A^1 representa uma porção com a fórmula (c) anteriormente definida.

Num aspecto favorecido R^4 e R^5 em conjunto representam uma porção com a fórmula (d):



(d)

em que R^6 e R^7 cada um deles independentemente representam hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

Apropriadamente, R^6 e R^7 representam cada um deles independentemente hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi.

Favoravelmente, R^6 representa hidrogénio. Favoravelmente, R^7 representa hidrogénio.

De preferência, R^6 e R^7 representam ambos hidrogénio.

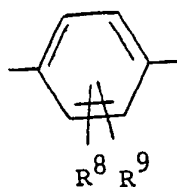
Num outro aspecto favorecido R^4 e R^5 representam cada um deles independentemente hidrogénio, alquilo ou um grupo fenilo substituído ou não substituído e mais favoravelmente, R^4 e R^5 cada um deles independentemente representam hidrogénio, alquilo ou fenilo.

De preferência, para a porção com a fórmula (a), R^4 e R^5 em conjunto representam a porção com a fórmula (d).

De preferência, para as porções com a fórmula (b) ou (c), especialmente (c), R^4 e R^5 representam ambos hidrogénio.

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

Favoravelmente, A^2 representa uma porção com a fórmula (e):



(e)

em que R⁸ e R⁹ representam cada um deles independentemente hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

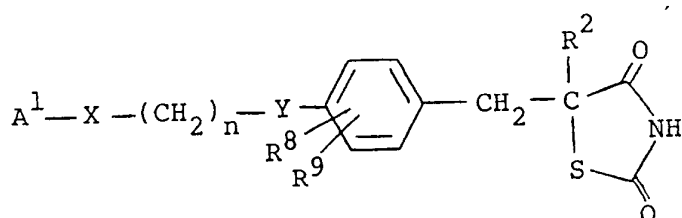
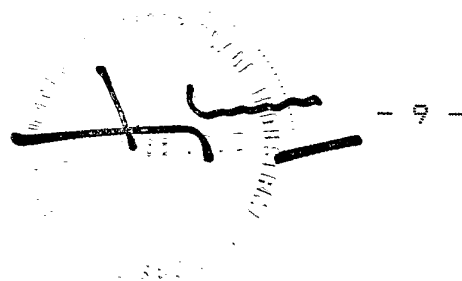
Apropriadamente, R⁸ e R⁹ representam cada um deles independentemente hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi.

De preferência, R⁸ e R⁹ representam cada um deles hidrogénio.

Favoravelmente, X representa oxigénio. Favoavelmente, X representa enxofre. De preferência, X representa a porção NR¹ anteriormente definida.

Favoravelmente, Y representa D. Favoravelmente Y representa S.

Num aspecto preferido o presente invento proporciona uma classe de compostos, que se situa completamente no âmbito da fórmula (I), com a 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 e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e R^8 e R^9 são tal como foram definidos em relação à fórmula (e).

Apropriadamente, n representa um número inteiro 2, 3 ou 4, particularmente 3 e especialmente 2.

Apropriadamente na porção NR^1 , R^1 representa hidrogênio, alquilo, acilo, especialmente acetilo, ou benzilo.

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

Tal como foi indicado anteriormente um composto com a fórmula (I) pode existir numa de várias formas tautoméricas, sendo todas elas abrangidas pelo presente invento. Será tomado em consideração que o presente invento abrange todas as formas isoméricas dos compostos com a fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, incluindo quaisquer suas formas



estereoisoméricas, quer como isómeros individuais quer como misturas de isómeros.

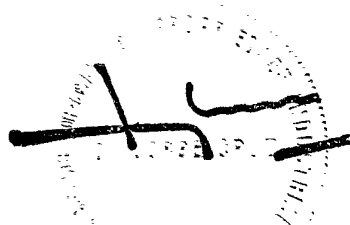
Substituintes apropriados para qualquer grupo heterocíclico incluem até 4 substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em: alquilo, alcoxi, arilo e halogénio ou quaisquer dois substituintes em átomos de carbono adjacentes, juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem formar um grupo arilo, de preferência um anel benzeno, e em que os átomos de carbono do grupo arilo representados pelos referidos dois substituintes podem eles próprios ser substituídos ou não substituídos.

Quando aqui usada a expressão "arilo" inclui fenilo e naftilo substituídos facultativamente com até cinco, de preferência até três, grupos seleccionados de entre grupos halogénio, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, ou alquilcarbonilo.

Quando aqui usada a expressão "halogénio" refere-se a fluoro, cloro, bromo e iodo; de preferência cloro.

Quando aqui usadas as expressões "alquilo" e "alcoxi" relacionam-se com grupos tendo cadeias de carbono lineares ou ramificadas, contendo até 12 átomos de carbono.

Grupos alquilo apropriados são grupos C_{1-12} alquilo, especialmente grupos C_{1-6} alquilo por exemplo grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo ou terc-butilo.



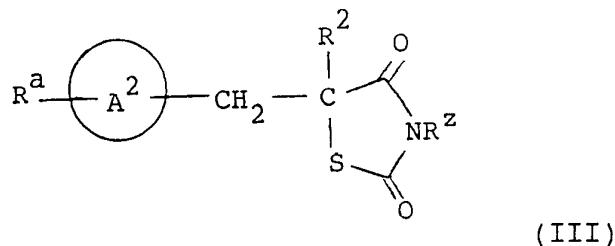
Substituintes apropriados para qualquer grupo alquilo incluem os indicados anteriormente em relação com a expressão "arilo".

Grupos acilo apropriados incluem grupos alquilcarbonilo, especialmente grupos C_{1-6} alquilcarbonilo, por exemplo grupos acetilo.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados incluem sais da porção tiazolidinadiona, e, quando apropriado, sais de grupos carboxi.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados incluem sais metálicos, tais como por exemplo de alumínio, sais de metal alcalino tais como sódio ou potássio, sais de metal terroso alcalino tais como sais de cálcio ou magnésio e amônio ou amônio substituído, por exemplo os de alquilaminas inferiores tais como trietilamina, hidroxilaminas tais como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina ou tris-(2-hidroxietil)amina, cicloalquilaminas tais como biciclohexilamina, ou com procaina, dibenzilpiperidina, N-benzil- β -fenetilamina, dehidroabietilamina, N,N-bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina ou bases do tipo piridina, colidina ou quinolina.

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



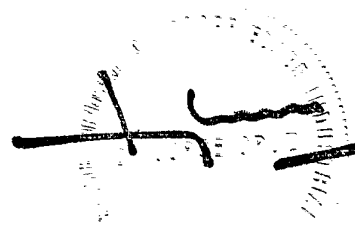
em que R^2 e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), R^z é hidrogénio ou um grupo protector azoto e R^a é uma porção convertível numa porção com a fórmula (f):



em que A^1 , X, Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), com um reagente apropriado capaz de converter R^a na referida porção (f) e em seguida, se requerido, realizando um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

- (i) conversão de um composto com a fórmula (I) num outro composto com a fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo protector;
- (iii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável do composto com a fórmula (I) e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

Apropriadamente, R^a representa $\text{HX} - (\text{CH}_2)_n - \text{Y} -$ em que X, Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), embora Y seja de preferência -O-.



Quando R^a é $HX-(CH_2)_n-Y-$, um reagente apropriado capaz de converter R^a numa porção (f) é um composto com a fórmula (IV):



em que A^1 é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e R^x representa um grupo separável.

Um grupo separável apropriado R^x inclui um átomo de halogénio, de preferência um átomo de cloro ou bromo, ou um grupo tioalquilo por exemplo um grupo tiometilo.

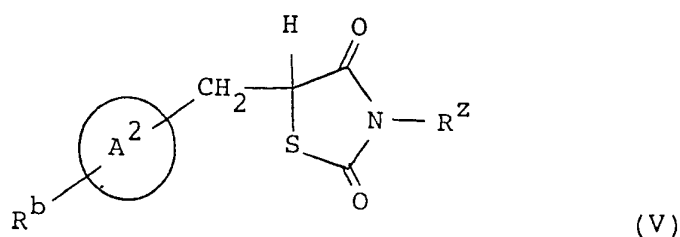
Valores apropriados de $HX-(CH_2)_n-Y-$ incluem $HO(CH_2)_n-O-$.

A reacção entre o composto com a fórmula (III) e o reagente apropriado pode ser realizada em condições apropriadas para um determinado composto com a fórmula (III) e o reagente escolhido; assim, por exemplo, a reacção anteriormente referida entre um composto com a fórmula (III) em que R^a representa $HX-(CH_2)_n-Y-$ e o composto com a fórmula (IV), pode ser realizada em qualquer solvente apropriado, por exemplo dimetilformamida, a uma temperatura que proporcione uma taxa apropriada de formação do composto com a fórmula (I), por exemplo a uma temperatura elevada variando entre 50°C e 120°C , de preferência na presença de uma base tal como hidreto de sódio.

Alternativamente, na reacção entre um composto com a fórmula (IV) e um composto com a fórmula (III) em que R^a representa $HX-(CH_2)_n-Y-$ e em que X é NR^1 , a reacção pode ser convenientemente realizada num solvente tal como clorofórmio a uma temperatura de baixa a média, por exemplo variando entre 0°C e

30°C, de preferência na presença de uma base tal como trietilamina.

Um composto com a fórmula (III) pode ser preparado fazendo reagir um composto com a fórmula (V):



em que A^2 é tal como foi definido em relação à fórmula (I), R^Z é tal como foi definido em relação à fórmula (III) e R^b é uma porção R^a ou uma porção convertível numa porção R^a , com um composto com a fórmula (VI):



em que R^2 é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e R^c representa um grupo separável, tal como um átomo de halogénio, por exemplo um átomo de iodo; e em seguida, se requerido, conversão de uma porção R^b numa porção R^a .

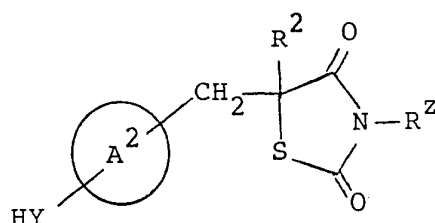
De preferência, R^2 na fórmula (VI) representa alquilo ou aralquilo.

A reacção entre um composto com a fórmula (V) e (VI) pode ser realizada em qualquer solvente apropriado tal como 1,2-dimetoxietano, a qualquer temperatura proporcionando uma taxa conveniente de formação do produto requerido, 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.

Um valor apropriado para R^b é $-YR^d$ em que Y é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e R^d é um átomo de hidrogénio ou, mais apropriadamente na reacção entre compostos com a fórmula (V) e (VI), um grupo protector tal como um grupo benzilo.

Qualquer conversão de R^b em R^a pode envolver um certo número de passos e assim quando R^d representa um grupo protector a conversão compreenderá um passo apropriado de desprotecção, por exemplo um passo de desbenzilação, usando métodos padrão de desprotecção, por exemplo a desbenzilação pode ser realizada por hidrogenólise. Quando R^a representa $HX-(CH_2)_n-Y-$, um valor apropriado para R^b é YH , em que Y em R^b e no R^a resultante têm o mesmo valor.

A porção R^b pode ser convertida na porção R^a por qualquer meio apropriado, por exemplo quando R^b representa $-OH$ ou $-SH$ e R^a representa $HX-(CH_2)_n-O-$ ou $HX-(CH_2)_n-S-$ a conversão apropriada pode ser realizada pelo acoplamento de um composto com a fórmula (VA):



(VA)

em que R^2 , Y e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e R^Z é tal como foi definido em relação à fórmula (III) com um composto com a fórmula (VII):



em que X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), R^E é um grupo protector e, quando Y no composto com a fórmula (VA) representa -O-, R^f é hidrogénio ou, quando Y no composto (VA) representa -S-, então R^f é um grupo tosilato ou mesilato; e em seguida, se requerido, remoção de qualquer grupo protector.

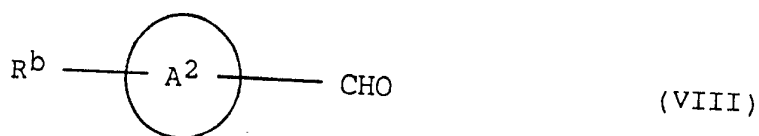
Quando Y em (VA) é -O- e R^f em (VII) é hidrogénio, a reacção é geralmente realizada na presença de um agente de acoplamento apropriado, sendo um agente de acoplamento apropriado proporcionado por azodicarboxilato de dietilo e trifenilfosfina. A reacção de acoplamento pode ser realizada num solvente apropriado a uma temperatura baixa a média, por exemplo em tetrahydrofurano a uma temperatura variando entre 0 e 60°C.

Quando Y em (VA) é -S- e R^f em (VII) representa tosilato ou mesilato, a reacção entre (VA) e (VII) é realizada apropriadamente num solvente aprótico, tal como dimetilformamida, a uma temperatura baixa a elevada, por exemplo variando entre 50°C e 120°C e de preferência na presença de uma base tal como hidreto de sódio.

Um composto com a fórmula (VII) em que R^f representa um grupo tosilato pode ser convenientemente preparado a partir de um composto com a fórmula (VII), em que R^f representa hidrogénio, usando métodos de tosilacção ou de mesilacção convencionais.

Um grupo protector apropriado R^E é um grupo benzilo.

Um composto com a fórmula (V) pode ser preparado fazendo reagir um composto com a fórmula (VIII):



em que A^2 é tal como foi definido em relação com o composto com a fórmula (I) e R^b é tal como foi definido em relação à fórmula (V), com 2,4-tiazolidinadiona e reduzindo o produto assim formado; e em seguida se necessário convertendo uma porção R^b numa porção R^a .

A reacção entre o composto com a fórmula (VIII) e 2,4-tiazolidinadiona será evidentemente realizada em condições

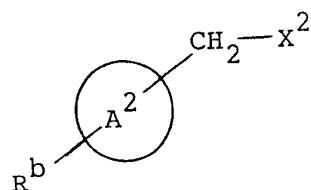
apropriadas à natureza do composto com a fórmula (VIII), sendo em geral a reacção realizada num solvente tal como tolueno, apropriadamente a uma temperatura elevada tal como a temperatura de refluxo do solvente e de preferência na presença de um catalisador apropriado tal como acetato ou benzoato de piperidínio. Favoravelmente, na reacção entre o composto com a fórmula (VIII) e 2,4-tiazolidinadiona, a água produzida na reacção é removida da mistura da reacção, por exemplo por meio de um aparelho de Dean Stark.

Um método de redução apropriado para a redução anteriormente referida inclui redução catalítica ou a utilização de um sistema redutor metal/solvente.

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

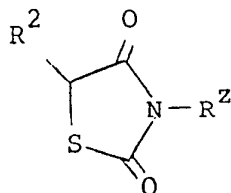
Os sistemas redutores metal/solvente apropriados incluem magnésio em metanol.

Um composto com a fórmula (III) pode também ser preparado fazendo reagir um composto com a fórmula (IX):



(IX)

em que A^2 e R^b são tal como foram definidos em relação à fórmula (V) e X^2 é um átomo de halogênio, com um composto com a fórmula (X):



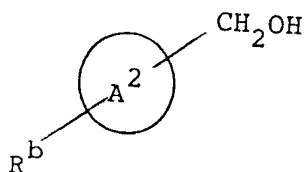
(X)

em que R^2 é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e R^z é tal como foi definido em relação à fórmula (III); e em seguida se requerido, conversão de uma porção R^b numa porção R^a .

A reacção entre os compostos com a fórmula (IX) e (X) pode ser realizada num solvente apropriado, apropriadamente 1,2-dimetoxietano, a qualquer temperatura que proporcione uma taxa conveniente de formação do produto requerido, 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 com a fórmula (IX) pode ser preparado a partir de um composto com a fórmula (XI):



(XI)

em que A^2 e R^b são tal como foram definidos em relação à fórmula (V), por reacção do composto com a fórmula (XI) com um reagente de halogenação.

Agentes de halogenação apropriados são agentes de halogenação convencionais, por exemplo quando X^2 representa um átomo de cloro, sendo o cloreto de tionilo um agente de halogenação apropriado.

As condições para a reacção entre o composto com a fórmula (XI) e o agente de halogenação evidentemente que vão depender grandemente da natureza do agente de halogenação particular escolhido, mas as condições são geralmente as condições convencionais apropriadas para o agente de halogenação particular usado, por exemplo condições apropriadas quando o agente de halogenação é cloreto de tionilo envolvem a utilização de cloreto de metileno ou clorofórmio como solvente a uma temperatura baixa a média por exemplo uma temperatura de reacção variando entre 0 e 30°C.

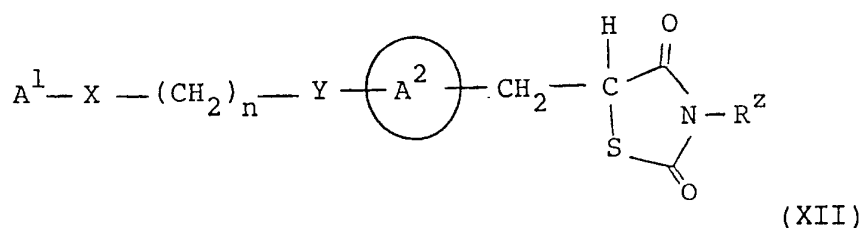
Os compostos com a fórmula (IV), (VI), (VII), (VIII) e (XI) são geralmente compostos comercializados conhecidos análogos aos usados para preparar esses compostos.

Os compostos com a fórmula (X) são compostos conhecidos ou são preparados de acordo com processos usados para preparar compostos, por exemplo compostos com a fórmula (X) são apresentados em DE 3 045 059.

Grupos de protecção apropriados em qualquer uma das reacções anteriormente referidas são os utilizados convencionalmente na técnica por exemplo os apresentados em "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1981, T.W. Greene. Assim, por exemplo, um grupo protector de azoto apropriado é um grupo benzilo ou um grupo benziloxycarbonilo e um grupo protector de hidroxilo ou tiol apropriado é um grupo benzilo ou um grupo p-metoxibenzilo.

Os métodos de formação e remoção desses grupos protectores são os métodos convencionais apropriados para que a molécula seja protegida e incluem os métodos apresentados em "Protective Groups in Organic Synthesis" referido anteriormente.

Um composto com a fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica, e/ou um seu sal, farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, podem também ser preparados fazendo reagir um composto com a fórmula (XII):

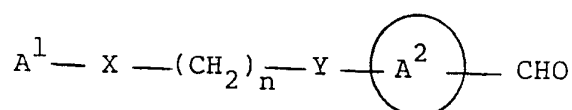


em que A^1 , A^2 , X e Y são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e R^Z é tal como foi definido em relação à fórmula (III), com um composto com a fórmula (VI) aqui anteriormente definida; e em seguida se requerido realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

- (i) conversão de um composto com a fórmula (I) num outro composto com a fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo protector;
- (iii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto com a fórmula (I) e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

A reacção entre os compostos com as fórmulas (XII) e (VI) podem ser convenientemente realizadas em condições análogas às descritas anteriormente para a reacção entre compostos com as fórmulas (V) e (VI).

Um composto com a fórmula (XII) pode ser preparado apropriadamente por reacção de um composto com a fórmula (XIII):



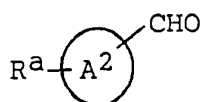
(XIII)

em que A^1 , A^2 , X, Y e n são tal como foram definidos a respeito do composto com a fórmula (I), com 2,4-tiazolidinadiona e em seguida reduzindo o produto assim formado.

A reacção entre um composto com a fórmula (XIII) e 2,4-tiazolidinadiona pode ser apropriadamente realizada em condições análogas às utilizadas na reacção entre um composto com a fórmula (VIII) e 2,4-tiazolidinadiona.

Métodos de redução apropriados incluem os apresentados anteriormente para a preparação dos compostos com a fórmula (V).

Um composto com a fórmula (XIII) pode ser preparado por reacção de um composto com a fórmula (XIV):



(XIV)

em que A^2 é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e R^a é tal como foi definido em relação à fórmula (III), com um reagente apropriado capaz de converter R^a numa porção com a fórmula (f) anteriormente definida.

Valores apropriados para R^a incluem $\text{HX}-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$ em que X, Y e n são tal como foram definidos em relação aos compostos com a fórmula (I). Quando R^a representa $\text{HX}-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$ o composto apropriado com a fórmula (XIV) pode ser reagido com um reagente com a fórmula (IV) anteriormente definida a fim de proporcionar o requerido composto com a fórmula (XII).

Condições de reacção apropriadas para a reacção do composto com a fórmula (XIV) e o reagente apropriado podem incluir as descritas anteriormente em relação à preparação do composto (III) com o referido reagente apropriado.

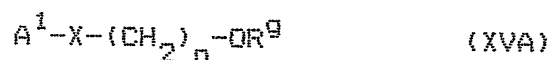
Favoravelmente, no composto com a fórmula (XIV), R^a representa um grupo separável, especialmente um átomo de fluoro. Quando R^a representa um grupo separável, de preferência um átomo de fluoro, um reagente particularmente apropriado é um composto com a fórmula (XV):



em que A^1 , X , Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I).

A reacção entre os compostos com as fórmulas (XIV) e (XV) pode ser realizada em quaisquer condições apropriadas, por exemplo num solvente tal como dimetilformamida ou dimetilsulfóxido a uma temperatura elevada por exemplo variando entre 100 e 150°C, apropriadamente na presença de uma base tal como hidreto de sódio ou carbonato de potássio.

Apropriadamente, no composto com a fórmula (XIV), R^a representa um grupo hidroxilo ou um grupo tiol, e um reagente particularmente apropriado é um composto com a fórmula (XV) anteriormente definida ou um composto com a fórmula (XVA):



em que A^1 , X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (XV) e R^g representa um grupo tosilato ou mesilato.

A reacção entre o composto com a fórmula (XIV) em que R^a é um grupo hidroxilo e o reagente com a fórmula (XV) anteriormente definida pode ser realizada apropriadamente num solvente aprótico, tal como tetrahydrofurano, a uma temperatura baixa a média, por exemplo à temperatura ambiente, e de preferência na presença de um agente de acoplamento tal como o proporcionado por trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo.

A reacção entre o composto com a fórmula (XIV), em que R^a é um grupo hidroxilo ou um grupo tiol, e o reagente com a



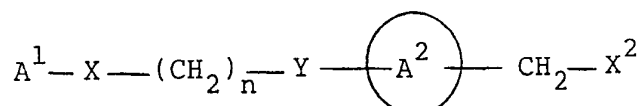
fórmula (XVA) anteriormente definida pode ser realizada num solvente aprótico, tal como dimetilformamida, a uma temperatura baixa a elevada, por exemplo variando entre 50°C e 120uC e de preferência na presença de uma base, tal como hidreto de sódio.

O composto com a fórmula (XVA) pode ser preparado a partir do composto correspondente com a fórmula (XV) por reacção com ou haleto de tosilo ou com haleto de mesilo num solvente tal como piridina.

Os compostos com a fórmula (XIV) são compostos conhecidos ou são compostos preparados por métodos análogos aos usados para preparar compostos conhecidos, por exemplo 4-fluorobenzaldeído e 4-hidroxibenzaldeído são compostos conhecidos comercializados e o 4-mercaptobenzaldeído pode ser preparado tal como é indicado em Beilstein 8.I.533.

Um composto com a fórmula (XII) pode também ser preparado de acordo com os processos descritos em EP 0 306 228.

Um composto com a fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, podem também ser preparados por reacção de um composto com a fórmula (XVI):



(XVI)

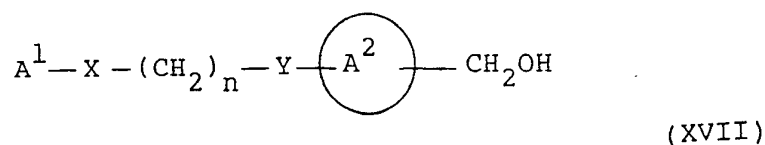
em que A^1 , A^2 , X , Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e X^2 representa um átomo de halogénio, com um composto com a fórmula (X) aqui anteriormente definida; e em seguida se necessário realização de um ou mais dos passos que se seguem:

- (i) conversão de um composto com a fórmula (I) num outro composto com a fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo protector;
- (iii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto com a fórmula (I) e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

Apropriadamente X^2 no composto com a fórmula (XVI) representa um átomo de halogénio, favoravelmente um átomo de cloro.

A reacção entre os compostos com as fórmulas (X) e (XVI) pode ser realizada apropriadamente em condições análogas às descritas anteriormente para a reacção entre os compostos com as fórmulas (IX) e (X).

Um composto com a fórmula (XVI) pode ser preparado por reacção de um composto com a fórmula (XVII):

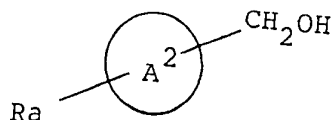


em que A^1 , A^2 , X , Y e n são tal como foram definidos para a fórmula (I), com um agente de halogenação.

Agentes de halogenação apropriados são agentes de halogenação convencionais, por exemplo quando X^2 representa um átomo de cloro, sendo cloreto de tionilo um agente de halogenação apropriado.

As condições para a reacção entre o composto com a fórmula (XVII) e o agente de halogenação vão evidentemente depender grandemente do agente de halogenação particular escolhido, mas as condições são geralmente as condições convencionais apropriadas para o agente de halogenação particular usado, por exemplo condições apropriadas quando o agente de halogenação é cloreto de tionilo envolvem a utilização de cloreto de metileno ou de clorofórmio como solvente a uma temperatura baixa a média por exemplo uma temperatura de reacção entre 0 e 30°C.

Um composto com a fórmula (XVII) pode ser preparado por reacção de um composto com a fórmula (XVIII):



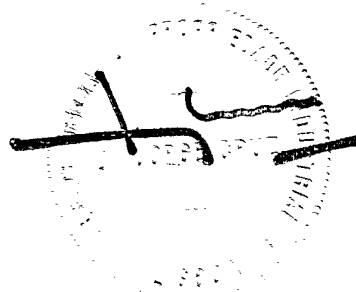
(XVIII)

em que A^2 e R^a são tal como foram definidos em relação à fórmula (III), com um reagente apropriado capaz de converter uma porção R^a numa porção com a fórmula (f) definida anteriormente.

A natureza da porção R^a , a natureza do reagente apropriado e as condições de reacção apropriadas para a reacção entre o composto com a fórmula (XVIII) e o reagente apropriado são tal como foram descritas anteriormente para a reacção entre um composto com a fórmula (III) e o reagente apropriado.

Quando necessário um composto com a fórmula (XVIII) pode ser preparado a partir de um composto com a fórmula (XI) anteriormente definida, convertendo uma porção R^b numa porção R^a , usando métodos aqui anteriormente descritos.

A conversão anteriormente referida de um composto com a fórmula (I) num outro composto com a fórmula (I) inclui a conversão de um grupo R^1 num outro grupo R^1 .



A conversão de um composto com a fórmula (I) num outro composto com a fórmula (I) pode ser realizada usando qualquer processo convencional apropriado. Assim, conversões apropriadas de um grupo R^1 num outro grupo R^1 inclui a conversão de um grupo R^1 que representa hidrogénio num grupo R^1 que representa um grupo acilo.

A conversão de um composto com a fórmula (I) em que R^1 representa hidrogénio num composto com a fórmula (I) em que R^1 representa acilo pode ser realizada usando qualquer processo de acilação convencional apropriado, tal como por tratamento de um composto com a fórmula (I) protegido apropriadamente com um agente de acilação. Por exemplo anidrido acético pode ser usado para preparar o composto com a fórmula (I) em que R^1 é acetilo.

Será tomado em consideração que na conversão referida anteriormente qualquer grupo reactivo no composto com a fórmula (I) seria protegido, de acordo com a técnica química convencional, quando necessário.

Quando apropriado as formas isoméricas dos compostos com a fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados como isómeros individuais usando processos químicos convencionais.

Pensa-se que os compostos com as fórmulas (III), (V), (IX), (XII), (XVI) e (XVII) são novos compostos e como tal formam um outro aspecto do invento.

Os compostos com a fórmula (XVIII) são compostos comercializados conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos análogos aos utilizados para preparar compostos conhecidos.

Tal como foi mencionado anteriormente os compostos do invento são indicados como apresentando propriedades terapêuticas: consequentemente o presente invento proporciona um composto com a fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização como substância terapêutica activa.

Assim o presente invento proporciona um composto com a fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia.

Num outro aspecto o presente invento também proporciona um composto com a fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento e/ou profilaxia da hiperlipidemia.

Tal como foi indicado aqui anteriormente o presente invento também proporciona um composto com a fórmula (I) ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento da hipertensão, doença cardiovascular e de certas perturbações alimentares.

Um composto com a fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, podem ser administrados per se ou, de preferência, sob a forma de uma composição farmacêutica compreendendo também um veículo farmacêuticamente aceitável.

Consequentemente, o presente invento também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto com a fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável para esse fim.

Tal como é aqui usada a expressão "farmacêuticamente aceitável" abrange compostos, composições e ingredientes para utilização tanto humana como veterinária: por exemplo a expressão "sal farmacêuticamente aceitável" abrange um sal veterinariamente aceitável.

A composição pode, se desejado, apresentar-se sob a forma de uma embalagem acompanhada por instruções escritas ou impressas quanto à utilização.

Usualmente as composições farmacêuticas do presente invento são adaptadas à administração oral, embora possam também ser encaradas composições para administração por outras vias, tais como por injeção e absorção percutânea.

Composições particularmente apropriadas para administração oral são formas de unidade de dosagem tais como comprimidos e cápsulas. Podem também ser usadas outras formas fixadas de unidade de dosagem, tais como pós apresentados em saquinhos.

De acordo com a técnica farmacêutica convencional o veículo pode compreender um diluente, um agente de enchimento, um agente de desintegração, um agente de humidificação, um lubrificante, um corante, um aromatizante ou qualquer outro adjuvante convencional.

Os veículos típicos incluem, por exemplo, celulose microcristalina, amido, glicolato de amido de sódio, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, estearato de magnésio, sulfato laurilo de sódio ou sucrose.

O mais apropriadamente a composição irá ser formulada sob a forma de unidade de dosagem. Essa unidade de dosagem contém normalmente uma quantidade do ingrediente activo variando entre 0,1 e 1.000 mg, mais usualmente entre 0,1 e 500 mg, e mais especialmente entre 0,1 e 250 mg.

O presente invento proporciona ainda um método para o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia num mamífero humano ou não humano que compreende a administração de uma quantidade não tóxica, eficaz, de um composto com a fórmula geral (I), ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável a um mamífero humano ou não humano necessitando desse tratamento.

O presente invento proporciona ainda um método para o tratamento da hiperlipidemia num mamífero humano ou não humano, que compreende a administração de uma quantidade, não tóxica, eficaz, de um composto com a fórmula (I), ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, a um mamífero humano ou não humano necessitando desse tratamento.

Convenientemente, o ingrediente activo pode ser administrado como uma composição farmacêutica aqui anteriormente definida, e isto constitui um aspecto particular do presente invento.

No tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia em seres humanos, e/ou tratamento e/ou profilaxia da hiperlipidemia em seres humanos, o composto com a fórmula geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, podem ser administrados em doses, tais como as descritas anteriormente, uma a seis vezes por dia de um modo tal que a dose diária para um adulto com 70 kg varie geralmente entre 0,1 e 6.000 mg, e mais usualmente entre cerca de 1 e 1.500 mg.

No tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia em mamíferos não humanos, especialmente cães, o ingrediente activo pode ser administrado pela boca, usualmente uma ou duas vezes por dia numa quantidade variando entre cerca de 0,025 mg/kg e 25 mg/kg, por exemplo entre 0,1 mg/kg e 20 mg/kg. Regimes de dosagem semelhantes são apropriados para o tratamento e/ou profilaxia da hiperlipidemia em mamíferos não humanos.

Os regimes de dosagem para o tratamento da hipertensão, doença cardiovascular e perturbações alimentares serão geralmente os mencionados anteriormente em relação à hiperglicemia.

Num outro aspecto o presente invento proporciona a utilização de um composto com a fórmula (I), ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia.

O presente invento proporciona também a utilização de um composto com a fórmula (I), ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para a produção de um

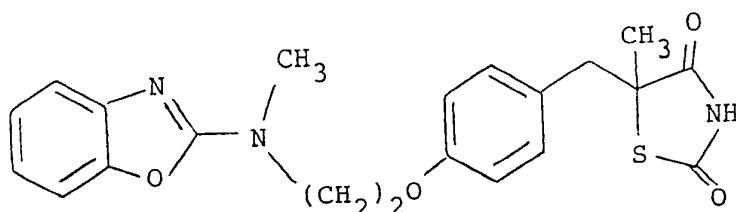


medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da hiperlipidemia, hipertensão, doença cardiovascular ou de certas perturbações alimentares.

Os Processos e Exemplos que se seguem ilustram o invento mas não o limitam de qualquer modo.

Exemplo 1

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-benzoxazolil)amino)etoxil]-benzil)-5-metil-2,4-tiazolidinadiona.



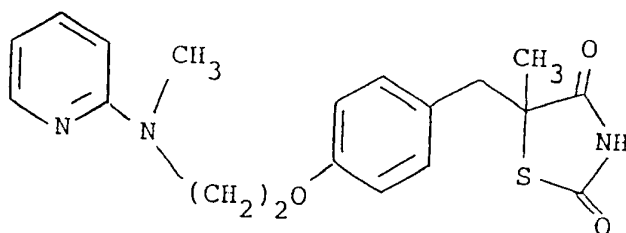
A uma solução agitada de amido de potássio, preparado a partir de metal potássio (0,69 g) em amónia líquida (150 ml), adicionou-se uma solução de 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-benzoxazolil)-amino)etoxil]benzil)-2,4-tiazolidinadiona (2,35 g, preparada de acordo com processos descritos em EP 0 306 228) em 1,2-dimetoxietano seco (30 ml). Deixou-se a suspensão resultante a agitar durante 30 minutos. A solução de iodeto de metilo (2,52 g) em 1,2-dimetoxietano seco (30 ml) foi adicionada rapidamente e a mistura da reacção foi deixada a agitar durante uma hora, antes de ser neutralizada com cloreto de amónio sólido (2 g). A mistura foi deixada aberta ao ar e foi agitada durante mais uma hora, acidificada (HCl 2M) e deixada a agitar durante a noite. A mistura foi adicionada a água (100 ml), neutralizada (NaOH 2,5M; solução de bicarbonato de sódio) e extraída com acetato de etilo (3 x 150 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução de metabissulfito de sódio (200 ml), solução salina (200

ml), secos (MgSO_4), filtrados e evaporados até à secura. O composto do título (p.f. $64-70^\circ\text{C}$) foi obtido sob a forma de uma espuma seguindo-se cromatografia sobre gel de sílica do óleo residual em 1% de metanol em diclorometano.

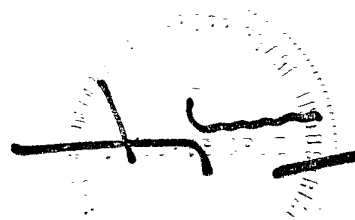
^1H RMN δ (CDCl_3): 1,75 (3H, s); 2,95 (1H, d); 3,25 (1H, d); 3,3 (3H, s); 3,9 (2H, complexo); 4,2 (2H, complexo); 6,8 (2H, d); 6,95-7,35 (6H, complexo); 9,25 (1H, s amplo permutas com D_2O)

Exemplo 2

5-(4-[N-Metil-N-(2-piridil)amino]etoxilbenzil)-5-metil-2,4-tiazolidinadiona



O composto do título foi obtido sob a forma de uma espuma a partir de 5-(4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]etoxilbenzil)-2,4-tiazolidinadiona e iodometano num processo análogo ao usado no Exemplo 1.



^1H RMN (CDCl_3):

1,75 (3H, s); 3,15 (3H, s); 2,9-3,8 (2H, complexo); 3,6-4,2 (6H, complexo); 6,5 (2H, complexo); 6,75 (2H, d); 7,10 (2H, d); 7,45 (1H, complexo); 8,10 (1H, d); 9,5-12,5 (1H, v. s amplo, permutas com D_2O).

DEMONSTRAÇÃO DA EFICÁCIA DOS COMPOSTOS

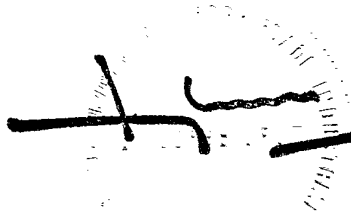
Ratinhos Obesos, Teste de Tolerância À Glucose Oral.

Ratinhos obesos C57bl/6 (ob/ob) foram alimentados com dieta de oxido em pó contendo o composto do teste. Após 8 dias com a dieta suplementada todos os ratinhos foram submetidos a jejum durante 5 horas antes de receberem uma dose oral de glucose (3 g/kg). As amostras de sangue para a análise da glucose foram colhidas aos 0, 45, 90 e 135 minutos após a administração da glucose e os resultados aparecem mais abaixo como a redução percentual na área sob a curva da glucose sanguínea onde os grupos tratados com o composto do teste são comparados com os grupos de controle. Foram usados 7 ratinhos para cada tratamento.

EXEMPLO NO:	NÍVEL EM DIETA ($\mu\text{mol kg}^{-1}$ de DIETA)	% REDUÇÃO NA ÁREA SOB CURVA GLUCOSE SANGUE
1	300	40
2	300	22

Toxicologia

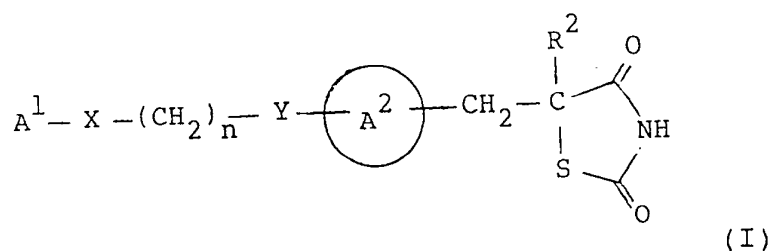
Não foram indicados quaisquer efeitos toxicológicos para qualquer um dos compostos do invento em qualquer um dos



testes anteriormente referidos.

REIVINDICAÇÕES:

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



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

A¹ representa um grupo heterocíclico aromático substituído ou não substituído;

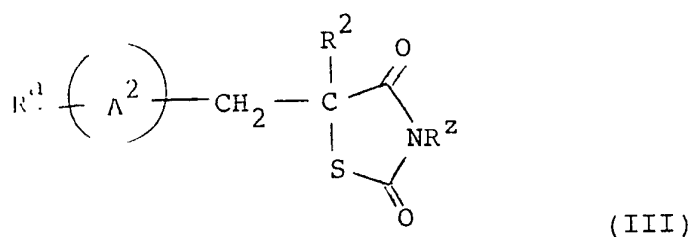
A² representa um anel benzeno tendo na totalidade até cinco substituintes;

X representa O, S ou NR¹ em que R¹ 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;

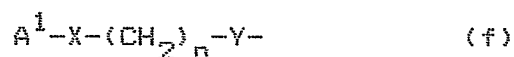
Y representa O ou S;

R² representa um grupo alquilo, aralquilo ou arilo; e n representa um número inteiro variando entre 2 e 6; caracterizado por compreender:

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

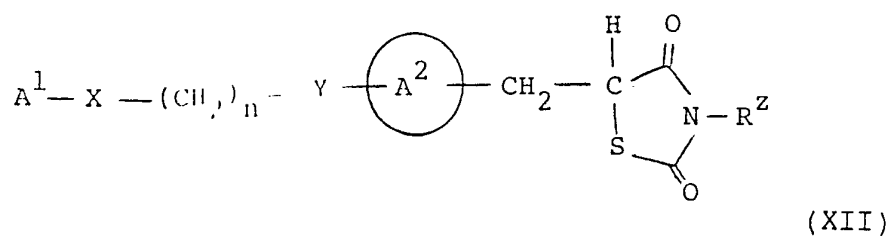


em que R^2 e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), R^Z é hidrogénio ou um grupo protector de azoto e R^A é uma porção convertível numa porção com a fórmula (f):



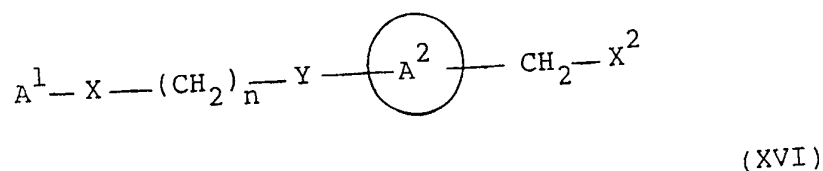
em que A^1 , X , Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), com um reagente apropriado capaz de converter R^A na referida porção (f);

ii) reacção de um composto com a fórmula (XII):

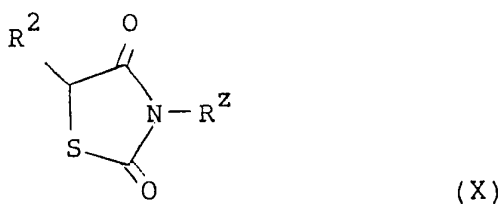


em que A^1 , A^2 , X e Y são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e R^Z é tal como foi definido em relação à fórmula (III), com um composto com a fórmula (VI) aqui anteriormente referida tal como foi referido na reacção i) anterior; ou

iii) reacção de um composto com a fórmula (XVI):



em que A^1 , A^2 , X, Y e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e X^2 representa um átomo de halogénio, com um composto com a fórmula (X):



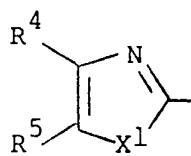
em que R^2 é tal como foi definido em relação à fórmula (I) e R^Z é tal como foi definido em relação à fórmula (III) na reacção i) anterior; e em seguida se requerido realização de um ou mais dos seguintes passos facultativos:

- (i) conversão de um composto com a fórmula (I) num outro composto com a fórmula (I);
- (ii) remoção de qualquer grupo protector;
- (iii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto com a fórmula (I) e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

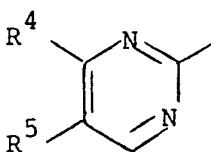
2a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R^2 representa um grupo alquilo.

3a - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que R^2 representa um grupo metilo.

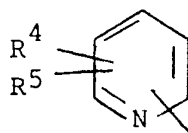
4a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que A^1 representa uma porção a fórmula (a), (b) ou (c);



(a)



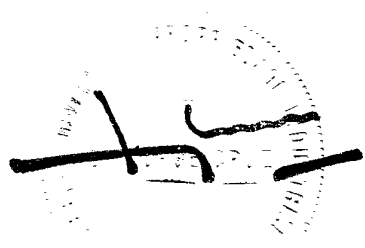
(b)



(c)

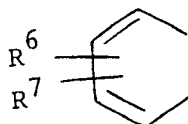
em que

R^4 e R^5 representam cada um deles independentemente um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo ou um grupo arilo substituído ou não substituído ou quando R^4 e R^5 são cada um deles ligado a átomos de carbono adjacentes, então R^4 e R^5 em conjunto com os átomos de



carbono aos quais estão ligados formam um anel benzeno em que cada átomo de carbono representado por R^4 e R^5 em conjunto pode ser substituído ou não substituído; e na porção a fórmula (a), X^1 representa oxigênio ou enxofre.

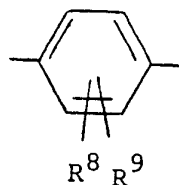
5a - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto em que R^4 e R^5 em conjunto representam uma porção com a fórmula (d):



(d)

em que R^6 e R^7 representam cada um deles independentemente hidrogênio, halogênio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

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 com a fórmula (e):



(e)

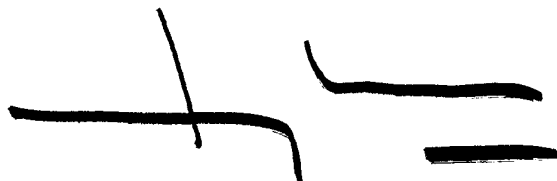
em que R^8 e R^9 representam cada um deles independentemente hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi substituído ou não substituído.

7a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se preparar um composto em que Y representa O.

8a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 5-(4-[2-(N-metil-N-(2-benzoxazolil)amino)etoxi]benzil)-5-metil-2,4-tiazolidinadiona; ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

9a - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se misturar 0,1 a 1.000 mg de um composto com a fórmula (I) preparado de acordo com a reivindicação 1, ou uma sua forma tautomérica ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, com um veículo farmacêuticamente aceitável para esse fim.

Lisboa, 23 de Agosto de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA