

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.351

REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c., britânica, industrial,
com sede em SB House, Breat West Road,
Brentford, Midlesex, TW8 9BD, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
TIAZOLIDINODIONA"

INVENTORES: BARRIE CHRISTIAN CHARLES CANTELLO, DAVID
HAIGH e RICHARD MARK HINDLEY

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.
30 de Outubro de 1990 No.9023584.7, no reino Unido

99.357

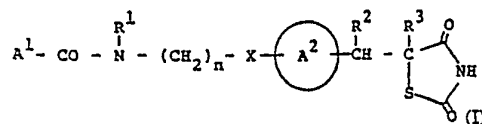
BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINODIONA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVAResumo

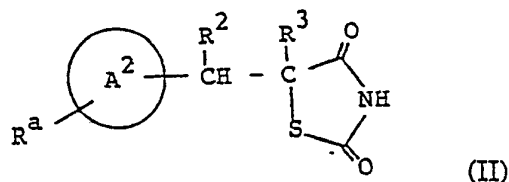
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I):



ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que A^1 representa, por exemplo, alquilo ou arilo; A^2 representa um anel benzeno tendo no total até três substituintes facultativos; R^1 representa, por exemplo, hidrogénio ou alquilo; R^2 e R^3 representam cada um deles hidrogénio, ou R^2 e R^3 em conjunto representam uma ligação;

X representa O ou S; e n representa um número inteiro de 2 a 6; para a preparação de uma composição compreendendo esse composto e para a utilização desse composto e composição em medicina.

O referido processo consiste, por exemplo, na reacção de um composto da fórmula (II):



em que R^2 , R^3 e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), e R^a é uma porção convertível numa porção da fórmula (b):



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

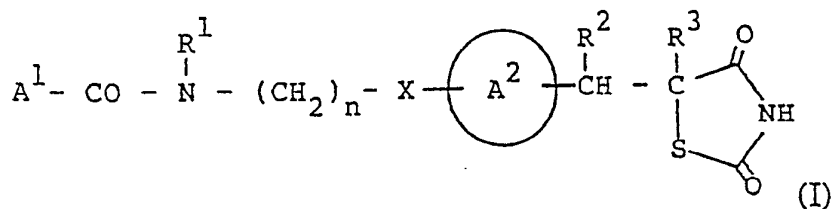
Este invento relaciona-se com certos novos compostos, com um processo para a preparação desses compostos, com composições farmacêuticas contendo esses compostos e com a utilização desses compostos e composições em medicina.

Os Requerimentos de Patentes Europeias, Publicações Números 0008203, 0139421, 0155845, 0177353, 0193256, 0207581 e 0208420 relacionam-se com derivados da tiazolidinediona que são apresentados como tendo actividade hipoglicémica e hipolipidémica. Chem. Pharm. Bull 30 (10) 3580-3600 também se relaciona com certos derivados da tiazolidinediona tendo actividades hipoglicémica e hipolipidémica.

Foi agora surpreendentemente descoberto que certos novos derivados da tiazolidinediona substituídos com amida apresentam uma actividade melhorada de diminuição da glucose sanguínea sendo assim de potencial utilização no tratamento e/ou profilaxia da hiperglicémia e sendo de particular utilização no tratamento da diabetes do Tipo II.

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

Consequentemente o presente invento proporciona um composto da fórmula (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 alquilo, um grupo arilo substituído ou não substituído, um grupo aralquilo em que o alquileno ou porção arilo podem ser substituídos ou não substituídos ou um grupo heterociclilo aromático substituído ou não substituído;

A² representa um anel benzeno tendo no total até três substituintes facultativos;

R¹ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, um grupo aralquilo em que a porção alquilo ou arilo pode ser substituída ou não substituída, ou um grupo arilo substituído ou não substituído;

ou A¹ juntamente com R¹ representa o grupo C₃₋₄ polimetileno substituído ou não substituído, sendo substituintes facultativos para o grupo polimetileno seleccionado de entre alquilo ou arilo ou substituintes adjacentes juntamente com os átomos de carbono do metileno ao qual estão ligados formam um grupo fenileno substituído ou não substituído;

R² e R³ representam cada um deles hidrogénio, ou R² e R³ em conjunto representam uma ligação;

X representa O ou S; e

n representa um número inteiro variando entre 2 e 6.

Quando A^1 representa um grupo arilo, o grupo arilo é apropriadamente um grupo arilo não substituído, por exemplo um grupo fenilo.

Quando A^1 representa um grupo aralquilo, o grupo aralquilo é apropriadamente um grupo da fórmula $\text{aril}(\text{CH}_2)_m$, em que m é 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2, por exemplo um grupo benzilo.

Quando A^1 representa um grupo arilo ou um grupo aralquilo, substituintes favorecidos para o grupo arilo ou para a porção arilo do grupo aralquilo são halogênio e alcoxí, por exemplo cloro e metoxi.

Exemplos particulares de A^1 incluem fenilo, benzilo e 2-feniletilo.

Favoravelmente, A^1 juntamente com R^1 representa o grupo C_{3-4} polimetileno substituído ou não substituído, sendo os substituintes facultativos para o grupo polimetileno seleccionados de entre alquilo ou arilo ou substituintes adjacentes juntamente com os átomos de carbono de metileno aos quais estão ligados formam um grupo fenileno substituído ou não substituído.

Grupos C_{3-4} -polimetileno favorecidos substituídos ou não substituídos incluem grupos propileno substituídos ou não substituídos.

Substituintes facultativos favorecidos para o grupo C_{3-4} polimetileno, incluem grupos C_{1-6} alquilo e fenilo ou substituintes adjacentes juntamente com os átomos de carbono do metileno ao qual estão ligados formam um grupo fenileno facultativamente substituído.

Substituintes facultativos preferidos para o grupo C₃₋₄ polimetileno são substituintes adjacentes os quais juntamente com os átomos de carbono de metileno ao qual estão ligados formam um grupo fenileno facultativamente substituído.

Num aspecto particularmente favorecido, a porção A¹-CO-NR¹- representa um grupo 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-ilo ou um grupo 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-on-2-ilo em que a porção fenileno pode ser substituída ou, com maior preferência, não substituída.

Substituintes facultativos para o grupo fenileno são seleccionados de entre: halogénio, grupos alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, amino, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilcarboniloxi e alquilcarbonilo.

De preferência, o grupo fenileno é não substituído.

Grupos heterociclilos apropriados substituídos ou não substituídos incluem grupo heterociclilo aromáticos de anel simples ou reunido, substituído ou não substituído compreendendo até 4 heteroátomos em cada anel seleccionados de entre oxigénio, enxofre ou azoto.

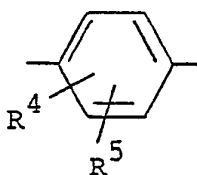
Grupos heterociclilo aromáticos favorecidos incluem grupos heterociclilos aromáticos de anel simples substituídos ou não substituídos tendo 4 a 7 átomos no anel, de preferência 5 ou 6 átomos no anel.

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

Um grupo heterociclilo aromático favorecido é um grupo piridilo, em particular um grupo 2-piridilo.

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

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



(a)

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

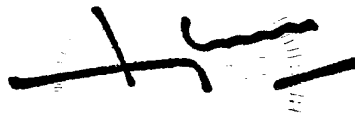
Apropriadamente, R^4 e R^5 cada um deles independentemente representa hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxí substituído.

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

Apropriadamente, R^1 representa hidrogénio, alquilo, acilo, especialmente acetilo, ou benzoilo.

Favoravelmente, R^1 representa hidrogénio e metilo.

De preferência, R^1 representa um grupo metilo.



Apropriadamente, R^2 juntamente com R^3 representa uma ligação.

De preferência, R^2 e R^3 cada um deles representa hidrogênio.

Num aspecto, X representa enxofre. De preferência, X representa oxigênio. Apropriadamente, n representa um número inteiro 2, 3 ou 4, notavelmente 2 ou 3 e especialmente 2.

Tal como é indicado anteriormente um composto da fórmula (I) pode existir sob uma ou 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 da fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, incluindo quaisquer suas formas estereoisoméricas, quer como isômeros individuais quer como misturas de isômeros.

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

Substituintes apropriados para qualquer grupo heterociclilo incluem até 4 substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em: alquilo, alcoxi, arilo e halogénio ou quaisquer dois substituintes ou 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 representado pelos referidos dois

substituintes podem eles próprios ser substituídos ou não substituídos.

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

Quando aqui usadas as expressões "alquilo" (ou "alq" tal como é usado por exemplo em "alcoxi" ou alquileno") relacionam-se com grupos alquilo 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.

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

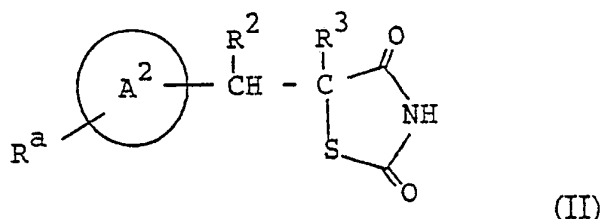
Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados da porção tiazolidinediona incluem sais de metal especialmente sais de metal alcalino tais como sais de lítio, sódio e potássio.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados de grupos carboxi incluem sais de metal, tais como por exemplo sais de alumínio, de metal alcalino tais como sais de metal terroso alcalino tais como sais de cálcio, magnésio e amônio ou sais de amônio substituídos, por exemplo os com alquilo inferior aminas tais como trietilamina, hidroxil alquilaminas tais como 2-hidroxietilamino, bis-(2-hidroxietil)-amina ou tri-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas tais como biciclohexilamina, ou com procaina, dibenzilpiperidina, N-benzil-b-fenetilamina, dehidroabietilamina,

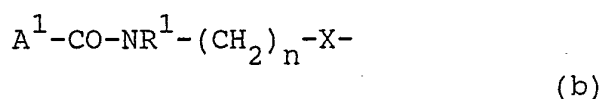
N,N'-bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina ou bases do tipo piridina tais como piridina, colidina ou quinolina.

Solvatos farmacêuticamente aceitáveis apropriados incluem hidratos.

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



em que R^2 , R^3 e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), e R^a é uma porção convertível numa porção da fórmula (b):



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

(i) conversão de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I);

(ii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula (I) e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

Para compostos da fórmula (I), que não aqueles em que A^1 juntamente com R^1 representa um grupo C_{3-4} polimetileno substituído ou não substituído, R^a representa apropriadamente $R^{1a}NH-(CH_2)_n-X-$ em que X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e R^{1a} representa hidrogénio, alquilo ou aralquilo, em que a porção alquilo ou arilo pode ser substituída ou não substituída, ou arilo substituído ou não substituído.

Apropriadamente, quando R^a é $R^{1a}NH-(CH_2)_n-X-$, um reagente apropriado capaz de converter R^a numa porção (b) é um composto da fórmula (III):



em que A^3 é alquilo, arilo substituído ou não substituído, aralquilo substituído ou não substituído na porção arilo ou alquilo ou um grupo heterociclilo substituído ou não substituído e L^1 representa um grupo separável.

Um grupo separável L^1 apropriado inclui um átomo de halogénio, de preferência um átomo de cloro ou bromo, ou um grupo alcoxi.

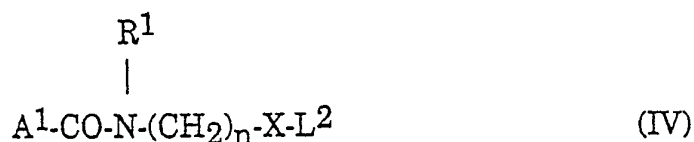
A reacção entre o composto da fórmula (II) e o reagente apropriado pode ser realizada em condições apropriadas para o composto particular da fórmula (II) e o reagente escolhido; assim por exemplo a reacção referida anteriormente entre um composto da fórmula (II) em que R^a representa $R^{1a}NH-(CH_2)_n-X-$ e o composto da fórmula (III), pode ser realizada num solvente apropriado, por exemplo tetrahydrofurano, a uma temperatura variando entre 0 e

100°C, apropriadamente a 80°C, e de preferência na presença de uma base orgânica, tal como trietilamina e/ou 4-dimetilaminopiridina e facultativamente na presença de cloreto de trimetilsililo.

Alternativamente, R^a representa $-XH$, em que X é tal como foi definido em relação à fórmula (I), ou R^a representa um grupo ou átomo separável, tal como um átomo de halogénio, e especialmente um átomo de fluoro.

De preferência, R^a representa $-XH$, em que X é definido em relação à fórmula (I).

Quando R^a representa $-XH$, um reagente particularmente apropriado é um composto da fórmula (IV);



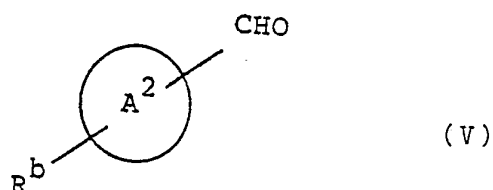
em que A^1 , R^1 , X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e L^2 representa um grupo separável tal como um grupo mesilo ou tosilo.

A reacção entre os compostos das fórmulas (II) e (IV) pode ser realizada em qualquer solvente aprótico apropriado, por exemplo dimetilformamida, a qualquer temperatura proporcionando uma taxa apropriada de formação do produto requerido, convenientemente a uma temperatura elevada, por exemplo variando entre 60°C e 100°C; a reacção é geralmente realizada na presença de uma base, tal como hidreto de sódio e numa atmosfera inerte.

Quando R^a é um grupo ou átomo separável tal como um átomo de halogénio, e especialmente um átomo de fluoro, um

reagente particularmente apropriado é um composto da fórmula (VII) tal como é aqui a seguir definido. Condições de reacção para a reacção entre os compostos das fórmulas (II) em que R^a é um grupo ou átomo separável, tal como halogénio e especialmente fluoro, são análogas às aqui a seguir descritas em relação aos compostos das fórmulas (V) e (VIIA).

Um composto da fórmula (II) pode ser preparado por reacção de um composto da fórmula (V):

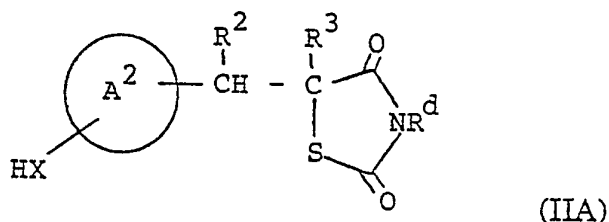


em que A^2 é tal como foi definido em relação à fórmula (I), e R^b representa R^a ou uma sua forma protegida com 2,4-tiazolidinediona ou uma sua forma protegida; se requerido, conversão de um composto da fórmula (II) em que R^2 e R^3 em conjunto representam uma ligação para dar origem a um composto da fórmula (II) em que R^2 e R^3 cada um deles representa hidrogénio e/ou remoção de qualquer grupo protector e/ou conversão de um grupo R^a num outro grupo R^a .

A reacção entre o composto da fórmula (V) e 2,4-tiazolidinediona será evidentemente realizada em condições apropriadas para a natureza do composto da fórmula (V), 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 da fórmula (V) e 2,4-tiazolidinediona, a água produzida na reacção é removida da mistura da reacção, por exemplo por meio de um aparelho de Dean Stark.

Para compostos da fórmula (II) em que R^a é $HX-$, R^b representa apropriadamente uma forma protegida de R^a , por exemplo um grupo R^cX- onde R^c é um grupo benzilo.

A interconversão de um grupo R^a num outro pode ser efectuada por qualquer processo apropriado: por exemplo um composto da fórmula (II) em que R^a é $R^{1a}NH-(CH_2)_n-X-$ pode ser preparado a partir do composto correspondente da fórmula (II) em que R^a é $-XH$; assim a conversão apropriada pode ser realizada por acoplamento de um composto da fórmula (IIA):



em que R^2 , R^3 , A^2 e X são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) e R^d é hidrogénio ou um grupo protecto de azoto, com um composto da fórmula (VI):



em que R^{1a} e n são tal como foram atrás definidos e R^e é hidrogénio ou um grupo protector de azoto, na presença de um agente de acoplamento apropriado; e em seguida, se requerido, realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

(i) redução de um composto da fórmula (II) em que R^2 e R^3 em conjunto representam uma ligação, a um composto da fórmula (II) em que R^2 e R^3 cada um deles representa hidrogénio;

(ii) remoção de qualquer grupo protector de azoto.

Um agente de acoplamento apropriado para a reacção de acoplamento entre o composto da fórmula (IIA) e (VI) é proporcionado por azodicarboxilato de dietilo e trifenilfosfina. A reacção de acoplamento pode ser realizada em qualquer solvente apropriado a uma temperatura de baixa a média, por exemplo em tetrahidrofurano a uma temperatura variando entre 0 e 60°C.

Um composto da fórmula (IV) pode ser preparado por conversão apropriada de um composto da fórmula (VII):



em que A^1 , R^1 , X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I); por exemplo quando L^2 em (IV) representa um grupo mesilo ou tosilo a conversão apropriada pode ser efectuada por mesilação ou tosilação, tal como seja apropriado, num solvente inerte tal como diclorometano a qualquer temperatura proporcionando uma taxa apropriada de formação do produto requerido, convenientemente à temperatura ambiente ou a uma temperatura mais baixa, por exemplo a 0°C, e de preferência na presença de uma base tal como trietilamina.

Um composto da fórmula (VII) em que A^1 representa alquilo, arilo substituído ou não substituído, um grupo aralquilo substituído ou não substituído na porção alquilo ou arilo ou A^1 representa -Y-B em que Y é uma ligação ou um grupo alquilenos e B representa um grupo heterociclilo aromático substituído ou não substituído e R^1 representa R^{1a} , tal como foi definido

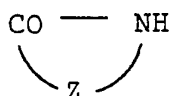
anteriormente, pode ser preparado por reacção de um composto da fórmula (III) aqui anteriormente definida com um composto da fórmula (VIII):



em que R^{1a} e n são tal como foram definidos anteriormente.

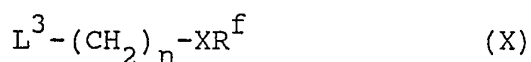
A reacção entre os compostos das fórmulas (III) e (VIII) pode ser realizada usando condições de peptidação convencionais: a reacção é convenientemente efectuada num sistema solvente bifásico tal como água/clorofórmio ou em água apenas na presença de uma base tal como carbonato de sódio, ou hidróxido de sódio a uma temperatura proporcionando uma taxa de formação conveniente do produto requerido, apropriadamente à temperatura ambiente ou a uma temperatura mais baixa, por exemplo a 0°C. Alternativamente, quando conveniente, o composto da fórmula (VIII) pode ser usado como solvente, sendo a reacção realizada a uma temperatura elevada, apropriadamente à temperatura de refluxo do solvente: Esta última variação da reacção é particularmente apropriada quando o composto da fórmula (VIII) é uma etanolamina.

Um composto da fórmula (VII) em que A^1 juntamente com R^1 representa um grupo C_{3-4} polimetileno substituído ou não substituído, tal como foi definido em relação à fórmula (I), pode ser preparado por reacção de um composto da fórmula (IX):



(IX)

em que z representa o grupo C_{3-4} polimetileno substituído ou não substituído tal como foi definido em relação à fórmula (I), com um composto da fórmula (X):

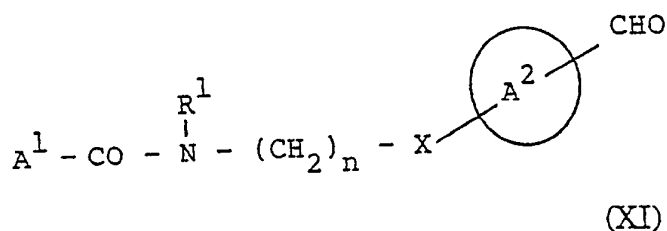


em que n e X são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), L^3 representa um grupo separável, de preferência um átomo de bromo, e R^f representa hidrogênio ou um grupo protector.

A reacção entre compostos das fórmulas (IX) e (X) pode ser realizada em qualquer solvente aprótico apropriado, tal como dimetilformamida, a qualquer temperatura que proporcione uma taxa apropriada de formação do produto requerido, apropriadamente a uma temperatura variando entre $0^\circ C$ e $100^\circ C$, por exemplo $80^\circ C$ e de preferência na presença de uma base tal como carbonato de potássio ou hidreto de sódio.

De preferência, X representa O.

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



em que R^1 , A^1 , A^2 , X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) com 2,4-tiazolidinediona; e em seguida se requerido realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

(i) conversão de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I);

(ii) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto da fórmula (I) e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável.

A reacção entre o composto da fórmula (XI) e 2,4-tiazolidinediona será evidentemente realizada em condições apropriadas para a natureza do composto da fórmula (XI), 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 piperídinio. Favoravelmente, na reacção entre o composto da fórmula (XI) e 2,4-tiazolidinediona, a água produzida na reacção é removida da mistura da reacção, por exemplo por meio de um aparelho de Dean Starck.

Um composto da fórmula (XI) pode ser preparado a partir de um composto da fórmula (V), ou de uma sua forma protegida, em que R^b representa R^a , por reacção com um reagente apropriado capaz de converter R^a na porção (b) atrás definida.

Valores apropriados para R^a incluem os descritos anteriormente em relação ao composto da fórmula (II). Reagentes apropriados são também descritos anteriormente em relação à fórmula (II).

Condições de reacção apropriadas para a reacção do composto da fórmula (V) e o reagente apropriado incluem os descritos anteriormente em relação à preparação do composto (II) com o referido reagente apropriado.

Formas protegidas apropriadas de compostos da fórmula (V) incluem aquelas em que o grupo aldeído é protegido. Grupos protectores apropriados são os usados convencionalmente nesta técnica. Verificou-se ser conveniente proteger o grupo aldeído pela sua redução num grupo hidroximetilo, sendo a desprotecção convenientemente efectuada por oxidação para dar origem de novo ao aldeído. Agentes de redução apropriados são agentes convencionais tais como agentes de redução hidreto de metal complexo tal como hidreto de alumínio e lítio ou como seja apropriado, a utilização de um agente de redução pó de zinco/ácido acético. Agentes de oxidação apropriados são agentes de oxidação convencionais tais como $Mn^{IV}O_2$.

Num aspecto preferido para a preparação de compostos da fórmula (XI), R^b no composto (V) representa um grupo ou átomo separável, especialmente um átomo de fluoro: Quando R^b representa um grupo ou átomo separável, especialmente um átomo de fluoro, um reagente particularmente apropriado é um composto da fórmula (VII) anteriormente definida:

A reacção entre os compostos das fórmulas (V) e (VII) pode ser realizada em quaisquer condições apropriadas, por exemplo num solvente tal como dimetilformamida ou

dimetilsulfóxido a uma temperatura elevada por exemplo variando entre 60 e 150°C, apropriadamente na presença de uma base tal como hidreto de sódio, hidróxido de sódio ou carbonato de potássio e de preferência numa atmosfera inerte tal como azoto.

Num outro aspecto, quando R^b no composto da fórmula (V) representa uma porção da fórmula $R^{1a}HN(CH_2)_nX-$ anteriormente definida, então um reagente particularmente apropriado é um composto da fórmula (III) anteriormente definida.

A reacção entre o composto da fórmula (V), em que R^a é uma porção $R^{1a}NH(CH_2)_2-X-$, e o reagente da fórmula (III) é geralmente realizada em condições análogas às apresentadas anteriormente em relação à reacção entre os compostos das fórmulas (II) e (III).

De preferência na reacção anteriormente referida, o grupo aldeído do composto da fórmula (V) apresenta-se sob uma forma protegida: uma forma convenientemente protegida é proporcionada por redução do aldeído num grupo hidroximetilo, tal como é aqui descrito, e em seguida oxidação do grupo hidroximetilo dando origem ao aldeído tal como é aqui descrito.

Compostos da fórmula (V) em que R^b é uma forma protegida de R^a podem ser preparados a partir do composto correspondente da fórmula (V) em que R^b é R^a .

Os compostos da fórmula (V) em que R^b é hidroxilo ou fluoro são compostos conhecidos ou são compostos preparados por métodos análogos aos usados para a preparação de compostos conhecidos, por exemplo 4-fluorobenzaldeído e 4-hidroxibenzaldeído são compostos disponíveis comercialmente conhecidos e os

compostos da fórmula (V) em que R^b é SH são preparados de acordo com métodos apresentados em Beilstein 8.I.533.

A conversão anteriormente referida de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I) inclui as conversões que se seguem:

- (a) redução de um composto da fórmula (I) em que R^2 e R^3 em conjunto representam uma ligação, num composto da fórmula (I) em que R^2 e R^3 representam cada um deles hidrogénio; e
- (b) conversão de um grupo R^1 num outro grupo R^1 .

A conversão de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I) pode ser realizada usando qualquer processo convencional apropriado.

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

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

Sistemas de redução apropriados incluem magnésio em metanol.

A redução anteriormente referida de um composto da fórmula (II) em que R^2 e R^3 em conjunto representam uma ligação dando origem a um composto da fórmula (II) em que R^2 e R^3 cada

um deles representa hidrogénio, pode ser realizada em condições análogas às referidas anteriormente na conversão (a) do composto da fórmula (I).

Na conversão (b) anteriormente referida, 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 alquilo.

A conversão de um composto da fórmula (I) em que R^1 representa hidrogénio num composto da fórmula (I) em que R^1 representa alquilo pode ser realizada usando qualquer processo de alquilação convencional apropriado, tal como por tratamento de um composto apropriadamente protegido da fórmula (I) com um haleto de alquilo, por exemplo um iodeto de alquilo.

Será tomado em consideração que nas conversões anteriormente referidas (a) e (b), qualquer grupo reactivo no composto da fórmula (I) seria protegido, de acordo com a técnica química convencional, quando necessário.

Os compostos das fórmulas (III), (VIII), (VIII A) e (X) ou são compostos conhecidos ou são preparados usando métodos análogos aos usados para preparar compostos conhecidos por exemplo métodos apresentados em Advanced Organic Chemistry, J. March, McGraw Hill.

Um composto da fórmula (VI), em que R^e é um grupo protector de azoto, pode ser preparado por protecção apropriada do átomo de azoto de um composto da fórmula (VIII) anteriormente definida.

Grupos de protecção apropriados em qualquer uma das reacções anteriormente referidas são os usados convencionalmente na técnica. Assim, por exemplo, um grupo protector de azoto apropriado é um grupo benzilo ou um grupo benziloxicarbonilo e um grupo protector de hidroxilo apropriado é um grupo benzilo.

Grupos protectores apropriados em qualquer uma das reacções anteriormente referidas são os usados convencionalmente nesta técnica. Assim, por exemplo, um grupo protector de azoto apropriado é um grupo benzilo ou um grupo benziloxicarbonilo ou, especialmente para o azoto da tiazolidinediona, um grupo trimetilsililo ou um grupo alilo e um grupo protector de hidroxilo apropriado é um grupo benzilo.

Os métodos de formação e remoção desses grupos protectores são os métodos convencionais apropriados apara a molécula a ser protegida. Assim por exemplo um grupo N-benzilo pode ser preparado por tratamento da amina apropriada com um haleto de benzilo, tal como brometo de benzilo, e em seguida quando requerido o grupo benzilo pode ser convenientemente removido usando hidrogenação catalítica.

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

Sais e/ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com processos convencionais.

Tal como foi mencionado anteriormente os compostos do invento são indicados como tendo propriedades terapêuticas úteis:

O presente invento proporciona conseqüentemente um composto da fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização como uma substância terapêutica activa.

Assim o presente invento proporciona um composto da 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 proporciona também um composto da 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 hiperlipidémia.

Tal como foi aqui anteriormente indicado o presente invento proporciona também um composto da 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 ou certas perturbações do apetite.

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

Consequentemente, o presente invento proporciona também uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula

geral (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e/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 sobre a utilização.

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

Composições particularmente apropriadas para administração oral são apresentadas sob a forma de unidade de dosagem tal como comprimidos e cápsulas. Outras formas de unidade de dosagem constantes, tais como pós apresentados em saquinhos, podem também ser usadas.

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

Veículos típicos incluem, por exemplo, celulose microcristalina, amido, glicolato de amido de sódio,

polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, estearato de magnésio, sulfato laurilo de sódio ou sucrose.

Mais apropriadamente a composição será formulada sob a forma de unidade de dosagem. Essa unidade de dosagem irá conter normalmente uma quantidade de 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 eficaz, não tóxica, de um composto da 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 hiperglicémico necessitado desse tratamento ou profilaxia.

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 eficaz, não tóxica, de um composto da 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 hiperlipidémico necessitado desse tratamento ou profilaxia.

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

No tratamento e/ou profilaxia de seres humanos hiperglicêmicos, e/ou no tratamento e/ou profilaxia do ser humano hiperlipidêmico, o composto da 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, pode ser administrado em várias doses, tal como foi descrito anteriormente, uma a seis vezes por dia de um modo tal que a dose diária total para um adulto com 70 kg varie entre 0,1 e 6.000 mg, e mais usualmente entre 1 e 1.500 mg.

No tratamento e/ou profilaxia de mamíferos não humanos hiperglicêmicos, especialmente cães, o ingrediente activo pode ser administrado pela boca, usualmente uma a duas vezes por dia numa quantidade variando entre cerca de 0,025 mg/kg, por exemplo 0,1 mg/kg a 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 do apetite serão geralmente iguais às mencionadas anteriormente em relação à hiperglicemia.

Num outro aspecto o presente invento proporciona a utilização de um composto da 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.

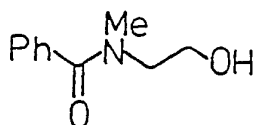
O presente invento proporciona ainda a utilização de um composto da fórmula (I), ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável, para a produção de um medicamento

para o tratamento e/ou profilaxia da hiperlipidemia, hipertensão, doença cardiovascular ou certas perturbações do apetite.

Os Processo e Exemplos que se seguem ilustram o invento mas de forma alguma o limitam.

Processo 1

2-(N-Benzoil-N-metilamino)etanol



Benzoato de etilo (16,0 g, 15,3 ml) foi dissolvido em 2-(N-metilamino)etanol (200 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 17,5 horas, arrefecida e diluída com água (1l). A mistura foi extraída com diclorometano (4 x 200 ml), e as soluções combinadas de diclorometano foram lavadas com solução salina (300 ml), secas (MgSO_4) e evaporadas. O composto do título, um óleo foi usado sem posterior purificação.

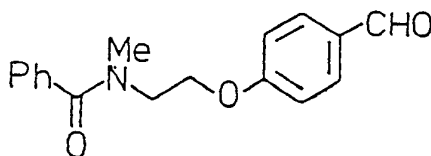
^1H RMN δ (CDCl_3)

Alguns picos neste espectro são complicados pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

3,05 (3H, s); 3,25 (1H, s, permutas com D_2O); 3,50-4,00 (4H, amplo); e 7,52 (5H, s).

Processo 2

4-[2-(N-Benzoil-N-metilamino)etoxi]benzaldeido



Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 1,30 g), foi adicionado fraccionadamente a uma solução de 2-(N-benzoil-N-metilamino)etanol (5,0 g) em dimetilformamida seca (100 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora antes da adição de 4-fluorobenzaldeido (5,09 g, 4,4 ml), e a mistura foi então aquecida até 80°C durante 15 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água (500 ml) e extraído com acetato de etilo (3 x 500 ml). As camadas combinadas de acetato de etilo foram lavadas com água (2 x 300 ml), solução salina (300 ml), secas (MgSO₄) e evaporadas para dar origem a um óleo. O óleo foi triturado com hexano, e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com 1,5% de metanol em diclorometano para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo.

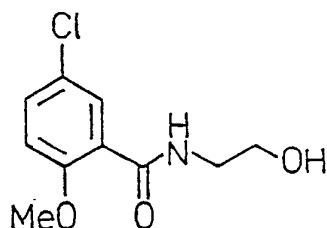
¹H RMN δ (CDCl₃)

Alguns picos neste espectro são complicados pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

3,15 (3H, s); 3,85 (2H, s amplo aparente); 4,30 (2H, s amplo aparente); 7,00 (2H, br d); 7,47 (5H, s); 7,91 (2H, d); 9,97 (1H, s).

Processo 3

2-(N-(5-Cloro-2-metoxibenzoil)amino)etanol



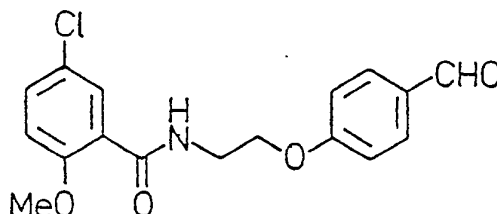
Cloreto de 5-cloro-2-metoxibenzoilo (5,0 g) foi adicionado a uma mistura agitada vigorosamente de 2-aminoetanol (10,12 g, 10 ml) e solução de hidróxido de sódio (1M, 100 ml). A agitação foi mantida durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionando-se então ácido clorídrico diluído (10% v/v, 100 ml) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 200 ml). As camadas combinadas de diclorometano foram secas (MgSO_4) e evaporadas, e o óleo resultante foi cromatografado sobre gel de sílica com 1% de metanol em diclorometano como solvente para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo.

^1H RMN δ / CDCl_3)

3,30-3,80 (5H, complexo; reduzido para 4H por agitação com D_2O); 3,90 (3H, s); 6,83 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 8,05 (1H, d); e 8,27 (1H, amplo, permutas com D_2O).

Processo 4

4-[2-(N-(5-Cloro-2-metoxibenzoil)amino)etoxi]benzaldeido



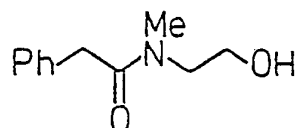
Uma mistura de 2-(N-(5-cloro-2-metoxibenzoil)amino)etanol (4,5 g), carbonato de potássio (5 g) e 4-fluorobenzaldeido (2,5 g, 2,16 ml) foi aquecida a 100°C em dimetilsulfóxido seco (50 ml) durante 18 horas. A mistura foi arrefecida, diluída com água e extraída com éter dietílico contendo uma pequena porção de metanol. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄) e evaporadas. O óleo residual foi cromatografado sobre gel de sílica com 2% de metanol em diclorometano como solvente para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo.

¹H RMN δ (CDCl₃)

3,70-4,05 (5H, complexo); 4,22 (2H, t); 6,75-7,15 (3H, complexo); 7,40 (1H, dd); 7,83 (2H, d); 8,17 (1H, d); 8,20 (1H, br, permutas com D₂O); e 9,90 (1H, s).

Processo 5

2-(N-Metil-N-fenilacetilamino)etanol



O composto do título, um óleo, foi preparado a partir de fenilacetato de etilo (16,5 g, 16 ml) por um processo semelhante ao descrito no Processo 1.

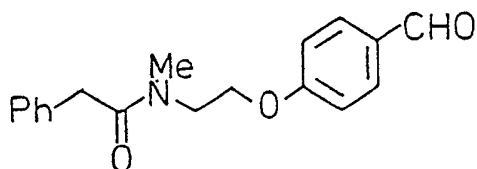
^1H RMN δ (CDCl_3)

Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

2,90-3,20 (4H, complexo; reduzido para 3H por agitação com D_2O);
3,30-3,90 (6H, complexo); e 7,37 (5H, s).

Processo 6

4-[2-(N-Metil-N-fenilacetilamino)etoxi]benzaldeído



O composto do título, um óleo, foi obtido quando 2-(N-metil-N-fenilacetilamino)etanol (7,72 g) foi feito reagir

com 4-fluorobenzaldeído (7,52 g, 6,5 ml) por um método análogo ao descrito no Processo 2.

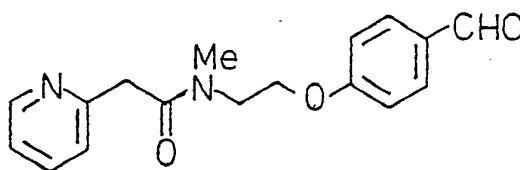
^1H RMN δ (CDCl_3)

Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

3,05 e 3,15 (combinado, 3H, singlets); 3,60-4,30 (6H, complexo); 7,00 (2H, br d); 7,32 (5H, s); 7,88 (2H, d); e 9,95 (1H, s).

Processo 7

4-[2-(N-Metil-N-(2-pirid)acetilamino)etoxi]benzaldeído



2-Piridilacetato de metilo (10,0 g, 8,9 ml) foi dissolvido em 2-(N-metilamino)etanol (150 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 84 horas, sendo em seguida arrefecida e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e extraído continuamente durante a noite com acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar origem a um óleo que já não apresentava um sinal éster (δ 3,70) no espectro de rmn. O óleo foi dissolvido em dimetilformamida seca (150 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto, e adicionou-se hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 3,42 g). A mistura foi agitada durante 1 hora, adicionando-se então 4-fluorobenzaldeído (10,6 g, 9,2 ml) e a mistura foi aquecida a 80°C durante 22,5 horas, arrefecida,

diluída com água (1l) e extraída com acetato de etilo (3 x 400 ml). As camadas combinadas de acetato de etilo foram lavadas com água (3 x 1l) e solução salina (1l), secas (MgSO_4) e evaporadas. O óleo resultante foi triturado com hexano e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com 1,5% de metanol em diclorometano como solvente para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo.

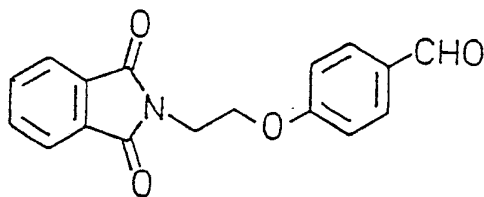
^1H RMN δ (CDCl_3)

Alguns picos neste espectro são complicados pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

3,03 e 3,25 (combinados, 3H, singlets); 3,60-4,40 (6H, complexo); 6,95 (2H, d); 7,00-7,75 (3H, complexo); 7,85 (2H, d); 8,50 (1H, d); e 9,95 (1H, s).

Processo 8

4-(2-Ftalimidoetoxi)benzaldeído



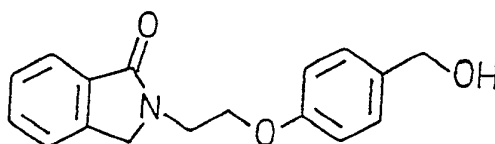
O composto do título, p.f. 138°C , foi preparado a partir de N-(2-hidroxietil)ftalimida (9,6 g) e 4-fluorobenzaldeído (6,2 g, 5,3 ml) por um processo semelhante ao descrito no Processo 2.

^1H RMN δ (CDCl_3)

4,05 (2H, t); 4,33 (2H, t); 7,10 (2H, d); 7,70-8,10 (6H, complexo); e 9,82 (1H, s).

Processo 9

Alcool 4-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzílico



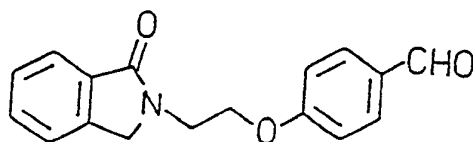
4-(2-Ftalimidoetoxi)benzaldeído (6,8 g) foi dissolvido em ácido acético glacial (70 ml) a 60°C. Foi adicionado zinco em pó (9,1 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo e agitada vigorosamente durante 18,25 horas antes de ser filtrada enquanto quente, e deixada arrefecer até à temperatura ambiente. O ácido acético foi evaporado e a goma resultante foi dissolvida em metanol (75 ml). Adicionou-se hidróxido de sódio (10% p/v; 75 ml), e a mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, diluída com água (1l), acidificada até pH 4 com ácido clorídrico, sendo então extraída continuamente com diclorometano durante 3 horas. A camada de diclorometano foi evaporada e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica usando 1,5% de metanol em diclorometano para proporcionar o composto do título, p.f. 106-7°C.

^1H RMN δ (CDCl_3)

2,75 (1H, s, permutas com D_2O); 3,93 (2H, t); 4,17 (2H, t); 4,60 (4H, s aparente); 6,85 (2H, d); e 7,10-7,90 (6H, complexo).

Processo 10

4-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzaldeído



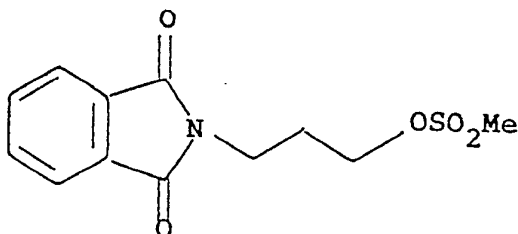
Uma mistura de álcool 4-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)-etoxi]benzílico (2,97 g), óxido de manganésio (IV) (9,12 g) e diclorometano (180 ml) foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um dedal de Soxlet e o resíduo foi extraído com diclorometano sob refluxo durante 3 horas. O solvente foi então evaporado para proporcionar o composto do título, p.f. 134-5°C.

^1H RMN δ (CDCl_3)

4,03 (2H, t); 4,32 (2H, t); 4,60 (2H, s); 7,10 (2H, d); 7,55 (3H, complexo); 7,85 (3H, complexo); e 9,95 (1H, s).

Processo 11

Éster 3-ftalimidopropanol metanessulfonilo



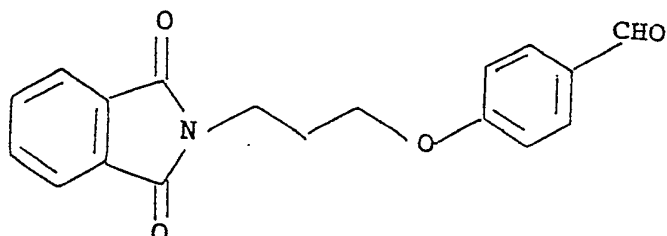
Cloreto de metanessulfonilo (5,72 g; 4,25 ml) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada, arrefecida com gelo de N-(3-hidroxipropil)ftalimida (10,26 g) e trietilamina (6,09 g, 8,4 ml) em diclorometano (250 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante 1,5 horas, sendo então lavada com água (3 x 300 ml), saturada com solução de bicarbonato de sódio (300 ml), e solução salina (300 ml), seca (MgSO₄) e evaporada. O composto do título, p.f. 133-5°C, foi usado sem posterior purificação.

¹H RMN δ (CDCl₃)

2,15 (2H, complexo); 3,05 (3H, s); 3,82 (2H, t); 4,25 (2H, t); e 7,50-7,90 (4H, complexo).

Processo 12

4-(3-Ftalimidopropoxi)benzaldeido



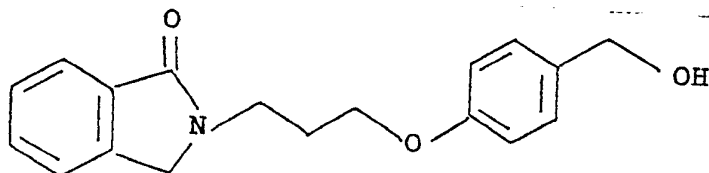
Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 2,01 g) foi adicionado a uma solução agitada de 4-hidroxibenzaldeido (5,25 g) em dimetilformamida seca (100 ml) sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de éster 3-ftalimidopropanol metanessulfonilo (12,2 g) em dimetilformamida seca (200 ml), e a agitação foi continuada a 80°C durante 14,5 horas. Após arrefecimento a mistura foi diluída com água (2l) e extraída com acetato de etilo (4 x 400 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (4 x 1l) e solução salina (1l), secas (MgSO_4) e evaporadas. Cromatografia sobre gel de sílica com diclorometano como solvente proporcionou o composto do título, p.f. 122-5°C.

^1H RMN δ (CDCl_3)

2,27 (2H, complexo); 3,95 (2H, t); 4,13* (2H, t); 6,95 (2H, d); 7,60-8,20 (6H, complexo); e 9,95 (1H, s).

Processo 13

Alcool 4-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxi]benzílico



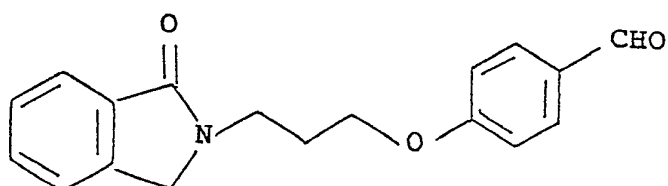
O composto do título, p.f. 121-4°C, foi preparado a partir de 4-(3-ftalimido propoxi)benzaldeído (9,27 g) por um método análogo ao descrito no Processo 9.

^1H RMN δ (CDCl_3)

2,10 (2H, complexo); 2,63 (1H, s, permutas com D_2O); 3,70 (2H, t); 3,95 (2H, t); 4,35 (2H, s); 4,55 (2H, s); 6,77 (2H, d); e 7,10-7,90 (6H, complexo).

Processo 14

4-[3-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxi]benzaldeído



O composto do título, p.f. 113-5°C, foi preparado a partir de álcool

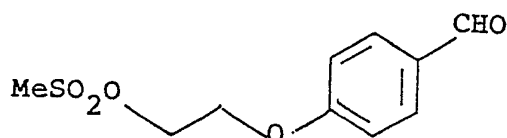
4-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxi]benzílico (4,41 g) por um método análogo ao descrito no Processo 10.

^1H RMN δ (CDCl_3)

2,17 (2H, complexo); 3,80 (2H, t); 4,10 (2H, t); 4,40 (2H, s); 6,95 (2H, s); 7,50 (3H, complexo); 7,75 (3H, complexo); e 9,92 (1H, s).

Processo 15

Éster 4-(2-hidroxietoxi)benzaldeído metanessulfonílico



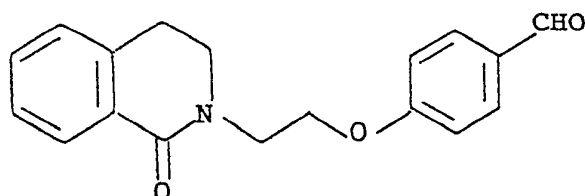
4-(2-Hidroxietoxi)benzaldeído (14,1 g) foi feito reagir com cloreto de metanessulfonilo (10,7 g; 7,23 ml) de um modo análogo ao descrito no Processo 11. O produto cru foi cromatografado sobre gel de sílica com 1,5% de metanol em diclorometano como solvente para proporcionar o composto do título, p.f. 66-7°C.

^1H RMN δ (CDCl_3)

3,10 (3H, s); 4,37 (2H, t); 4,60 (2H, t); 7,07 (2H, d); 7,90 (2H, d); e 9,95 (1H, s).

Processo 16

4-[2-(3,4-Dihidro-2H-isoquinolin-1-on-2-il)etoxi]benzaldeido



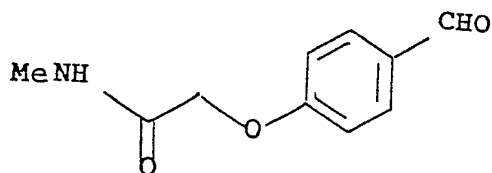
3,4-Dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (5,14 g) foi dissolvida em tetrahydrofurano seco (100 ml) a 0°C sob uma atmosfera de azoto e tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60%, 1,54 g). Deixou-se a mistura a aquecer até à temperatura ambiente durante 30 minutos antes da adição de uma solução de éster 4-(2-hidroxietoxi)benzaldeidemetanessulfonílico (8,54 g) em tetrahydrofurano (150 ml). Após agitação da mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos, aqueceu-se sob refluxo durante 23 horas, arrefeceu-se e evaporou-se. O resíduo foi suspenso em água (1l), acidificado com ácido clorídrico diluído, sendo então extraído com acetato de etilo (3 x 400 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (1 l), solução salina (1l), secas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com 1% de metanol em diclorometano como solvente para proporcionar o composto do título, p.f. 131-4°C.

¹H RMN δ (CDCl₃)

2,95 (2H, t aparente) ; 3,60-4,10 (4H, complexo); 4,30 (2H, t); 6,85-7,55 (5H, complexo); 7,80 (2H, d); 8,00 (1H, complexo); e 9,83 (1H, s).

Processo 17

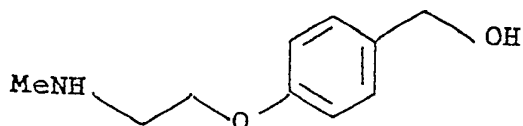
4-(N-Metilaminocarbonilmetoxi)benzaldeido



4-(Metoxycarbonilmetoxi)benzaldeido (19,5 g) foi dissolvido numa solução de metilamina em etanol (8M; 300 ml). O frasco foi selado e mantido à temperatura ambiente durante 18,5 horas antes de ser aberto e do conteúdo ser evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (100 ml) e ácido clorídrico diluído (200 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser extraído continuamente com diclorometano durante 6 horas. A evaporação da solução de diclorometano seca (MgSO_4) proporcionou o composto do título, p.f. 122-5°C o qual foi usado sem posterior purificação.

^1H RMN δ (CDCl_3)

2,95 (3H, d aparente); 4,65 (2H, s); 6,83 (1H, s amplo); 7,13 (2H, d); 7,95 (2H, d); e 10,05 (1H, s).

Processo 18Alcool 4-[2-(metilamino)etoxi]benzílico

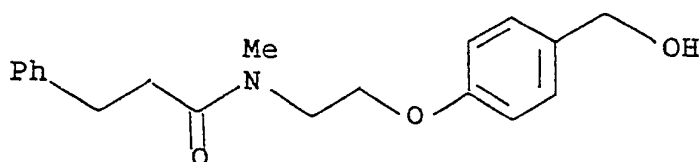
Uma solução de 4-(N-metilaminocarbonilmetoxi)benzaldeído (9,65 g) em tetrahidrofurano seco (300 ml) foi adicionada lentamente a uma suspensão agitada, arrefecida com gelo de hidreto de alumínio e lítio (9,5 g) em tetrahidrofurano seco (100 ml) sob uma atmosfera de azoto. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 12 horas, sendo então arrefecida em gelo durante a adição de água (9,5 ml), de hidróxido de sódio aquoso a 10% (9,5 ml) e água (28,5 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 10 minutos, sendo então filtrada através de um dedal Soxhlet e o resíduo Soxhlet foi extraído com tetrahidrofurano. A evaporação das camadas combinadas de tetrahidrofurano proporcionou o composto do título sob a forma de um óleo que foi usado sem posterior purificação.

 ^1H RMN δ (CDCl_3)

2,40 (3H, s); 2,95 (2H, t); 3,21 (2H, br s, permutas com D_2O); 4,05 (2H, t); 4,65 (2H, s); 6,90 (2H, d); e 7,35 (2H, d).

Processo 19

Alcool 4-[2-[N-metil-N-(3-fenilpropanoilo)amino]etoxi]benzílico



Cloreto de trimetilsililo (2,17 g, 2,54 ml) foi adicionado a uma solução arrefecida com gelo de alcool 4-[2-(metilamino)etoxi]benzílico (3,78 g), trietilamina (4,50 g, 6,2 ml) e 4-dimetilaminopiridina (0,4 g) em diclorometano (200 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante 1,5 horas antes da adição de cloreto de 3-fenilpropanoilo (3,37 g, 2,97 ml), e a mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se ácido fluorídrico (48%, 1 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, sendo então diluída com ácido clorídrico diluído (50 ml) e agitada durante mais 3,5 horas. Adicionou-se água (200 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (400 ml), água (2 x 400 ml), solução salina (400 ml), seca (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com 1,5% de metanol em diclorometano para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo.

¹H RMN δ (CDCl₃)

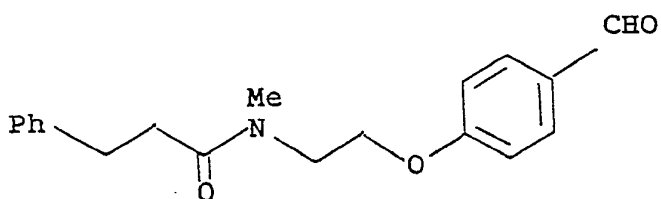
Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

2,40-3,00 (5H, complexo; reduzido para 4H por agitação com D₂O);
3,00 e 3,10 (combinados, 3H singlets); 3,60 e 3,70 (combinados,

2H, triplets rotaméricos); 4,62 (2H, s); e 6,70-7,40 (9H, complexo).

Processo 20

4-[2-[N-Metil-N-(3-fenilpropaçoil)amino]etoxi]benzaldeido



Alcool 4-[2-[N-metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]-benzílico (3,40 g) foi oxidado com óxido de manganésio (IV) (9,4 g) de um modo análogo ao descrito no Processo 10, para proporcionar o composto do título sob a forma de uma goma.

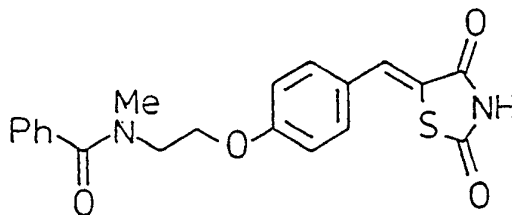
¹H RMN δ (CDCl₃)

Este espectro é complicado pela presença de isómeros rotatórios do grupo amida.

2,50-3,20 (7H, complexo); 3,75 (2H, triplet aparente amplo); 3,95-4,30 (2H, complexo); 6,93 (2H, d amplo); 7,17 (5H, s); 7,77 (2H, d); e 9,85 (1H, s).

Exemplo 1

5-[4-[2-(N-Benzoil-N-metilamino)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidi-
nediona



Uma mistura de 4-[2-(N-benzoil-N-metilamino)etoxi]benzaldeído (3,94 g), 2,4-tiazolidinediona (1,79 g), ácido benzoico (0,2 g) e piperidina (0,2 ml) foi aquecida sob refluxo em tolueno (250 ml) num aparelho de Dean Stark. Após 5 horas sob refluxo deixou-se a mistura arrefecer e cristalizar durante a noite. O composto do título, p.f. 178-180°C, foi separado por filtração, lavado com tolueno frio e seco sob vácuo.

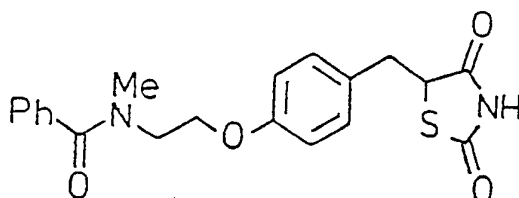
^1H RMN δ (DMSO- d_6 ; 80°C)

Este espectro é complicado pela presença de isómeros rotatórios do grupo amida. Estes coalescem a 80°C.

3,01 (3H, s); 3,75 (2H, t); 4,26 (2H, t); 7,07 (2H, d); 7,30-7,60 (7H, complexo); 7,71 (1H, s); e 12,25 (1H, br s, permutas com D_2O).

Exemplo 2

5-(4-[2-(N-Benzoil-N-metilamino)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinedio-
na



5-(4-[2-(N-Benzoil-N-metilamino)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidinediona (4,01 g) foi dissolvida em dioxano (400 ml) e hidrogenada à temperatura e pressão ambientes na presença de 10% de paládio sobre carvão (4 g) durante 3,5 horas. Adicionou-se uma outra porção de catalisador (4 g), e a reacção foi continuada durante um total de 52 horas. A mistura da reacção foi filtrada através de terra diatomácea, e o solvente foi evaporado. A goma resultante foi recristalizada a partir de diclorometano-éter dietílico para proporcionar o composto do título, p.f. 139-142°C.

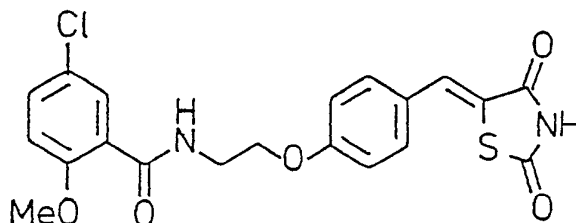
^1H RMN δ (CDCl_3)

Este espectro é complicado pela presença de isómeros rotatórios do grupo amida.

3,00-3,20 (4H, complexo); 3,44 (1H, dd), 3,68 e 3,92 (combinados, 2H, singlets amplos aparentes); 3,99 e 4,27 (combinados, 2H, singlets amplos aparentes); 4,45 (1H, dd); 6,70-7,50 (9H, complexo); e 8,78 (1H, br s, permutas com D_2O).

Exemplo 3

5-(4-[2-(N-(5-Cloro-2-metoxibenzoil)amino)etoxi]-benzilidene)-2,-4-tiazolidinediona



O composto do título, p.f. 213-4°C, foi preparado a partir de 4-[2-(N-(5-cloro-2-metoxibenzoil)amino)etoxi]benzaldeído (1,7 g) por um método semelhante ao descrito no Exemplo 1.

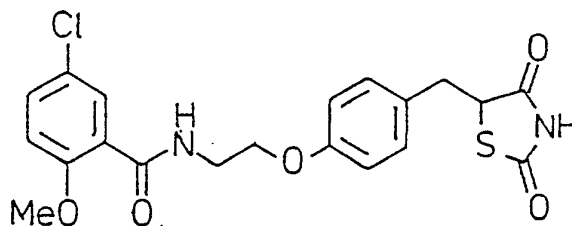
¹H RMN δ (DMSO-d₆)

3,66 (2H, complexo); 3,86 (3H, s); 4,19 (2H, t); 7,15 (3H, complexo); 7,45-7,80 (5H, complexo); 8,47 (1H, br, permutas com D₂O); e 12,50 (1H, br, permutas com D₂O).

[Handwritten signature]

Exemplo 4

5-(4-[2-(N-Metil-N-fenilacetilamino)etoxi]-benzilidene)-2,4-tiazolidinediona



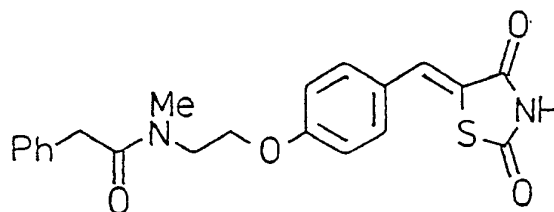
5-(4-[2-(N-(5-Cloro-2-metoxibenzoil)amino)etoxi]-benzilidene)-2,4-tiazolidinediona (1,7 g) foi dissolvida em dioxano (80 ml) e hidrogenada durante um total de 22 horas de um modo semelhante ao descrito no Exemplo 2. O composto do título foi obtido sob a forma de uma espuma, p.f. 66-67°C.

¹H RMN δ (DMSO-d₆)

3,06 (1H, dd); 3,31 (1H, dd); 3,65 (2H, complexo); 3,87 (3H, s); 4,09 (2H, t); 4,87 (1H, dd); 6,92 (2H, d); 7,17 (3H, d aparente); 7,52 (1H, dd); 7,71 (1H, d); 8,45 (1H, t, permutas com D₂O); e 12,03 (1H, br s, permutas com D₂O).

Exemplo 5

5-(4-[2-(N-Metil-N-fenilacetilamino)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidinediona



O composto do título, p.f. 145-8°C, foi preparado a partir de 4-[2-(N-metilfenilacetilamino)etoxi]benzaldeído (5,6 g) por meio de um processo análogo ao descrito no Exemplo 1.

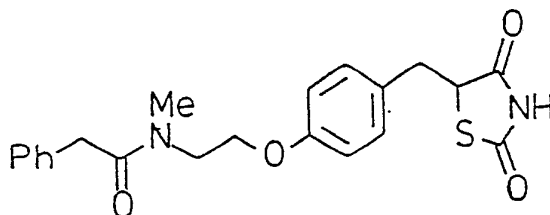
¹H RMN δ (CDCl₃/DMSO-d₆, 1:1)

Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

3,02 e 3,15 (combinados 3H, singlets); 3,65-3,90 (4H, complexo); 4,15 (2H, complexo); 7,00 (2H, br d); 7,10-7,60 (7H, complexo); 7,77 (1H, s); e 12,20 (1H, br s, permutas com D₂O).

Exemplo 6

5-(4-[2-(N-Metil-N-fenilacetilamino)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidin-
ediona



5-(4-[2-(N-Metil-N-fenilacetilamino)etoxi]benzolidene)-
-2,4-tiazolidinediona (5,75 g) foi dissolvida em dioxano (450 ml)
e hidrogenada durante um total de 48 horas de um modo análogo ao
descrito no Exemplo 2. O composto do título, uma espuma p.f.
45-9°C, foi obtido por cromatografia da mistura da reacção sobre
gel de sílica com 1,5% de metanol em diclorometano como solvente.

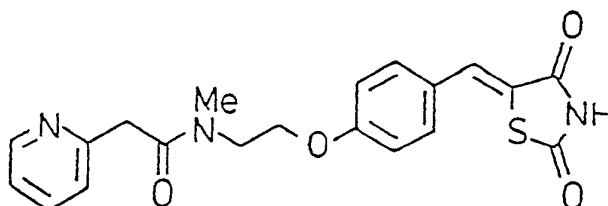
^1H RMN δ (DMSO- d_6 ; 120°C)

Este espectro é complicado pela presença de isómeros
rotatórios do grupo amida. Estes coalescem a 120°C.

2,99 (3H, s); 3,06 (1H, dd); 3,32 (1H, dd); 3,67 (2H, t); 3,70
(2H, s); 4,09 (2H, t); 4,75 (1H, dd); 6,84 (2H, d); 7,05-7,35 (7H
complexo); e 12,00 (1H, s permutas com D_2O).

Exemplo 7

5-(4-[2-(N-Metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidinediona



O composto do título, p.f. 232-234°C foi preparado a partir de 4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]benzaldeído (5,59 g) por um método semelhante ao descrito no Exemplo 1.

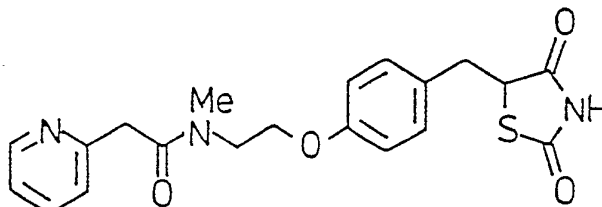
^1H RMN δ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)

Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

3,20 e 3,42 (combinados, 3H, singlets); 3,80-4,45 (4H, complexo); 4,47 e 4,70 (combinados, 2H, singlets); 7,05 (2H, d); 7,90-8,15 (3H, complexo); 8,60 (1H, triplet aparente amplo); e 8,85 (1H, d). O próton da imida permuta-se com o solvente.

Exemplo 8

5-(4-[2-(N-Metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidinediona



5-(4-[2-(N-Metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidinediona (5,25 g) foi suspensa em dioxano (400 ml) e hidrogenada sobre 10% de paládio sobre carvão (11,5 g total) durante um total de 45 horas de um modo análogo ao descrito no Exemplo 2. A mistura da reacção foi filtrada e evaporada e o resíduo foi triturado com uma mistura em ebulição de diclorometano-hexano (3:1, 100 ml) para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido, p.f. 147-160°C. Análise por ^1H RMN revelou que este material continha 10% em peso de precursor não reduzido do benzilideno.

^1H RMN δ (DMSO- d_6 ; 140°C)

Este espectro é complicado pela presença de isómeros rotatórios do grupo amida. Estes coalescem a 140°C.

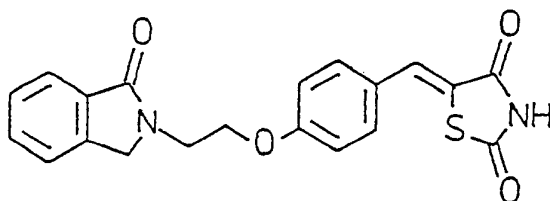
3,00-3,15 (4H, complexo); 3,29 (1H, dd); 3,73 (2H, t); 3,86 (2H, s); 4,11 (2H, t); 4,73 (1H, dd); 6,85 (2H, d); 7,00-7,70 (5H, complexo); 8,42 (1H, dd); e 11,50 (1H, br s, permutas com D_2O).

Além disso, este espectro revela picos correspondendo a 0,1 equivalente do precursor do benzilideno (Exemplo 7).

[Handwritten signature]

Exemplo 9

4-(4-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzilidene-2,4-
-tiazolidinediona



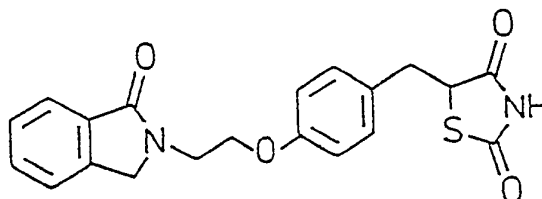
O composto do título, p.f. 229-230°C, foi preparado a partir de 4-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]-benzal-deído (3,8 g) por meio de um processo análogo ao descrito no Exemplo 1.

^1H RMN δ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$; 1:1)

4,00 (2H, t); 4,30 (2H, t); 4,62 (2H, s); 7,00-7,80 (9H, comple-xo); e 12,40 (1H, br s, permutas com D_2O).

Exemplo 10

5-(4-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinediona



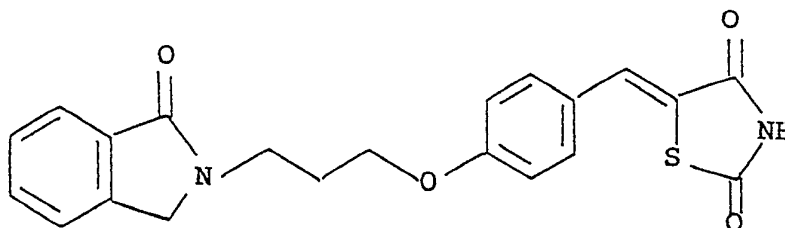
5-(4-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzilidene)-2,4-tiazolidinediona (3 g) foi suspensa em dioxano (250 ml) e hidrogenada sobre 10% de paládio sobre carvão (6 g total) durante 51 horas por um método análogo ao descrito no Exemplo 2. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado para proporcionar um sólido. A recristalização a partir de diclorometano-hexano deu origem ao composto do título, p.f. 153-5°C.

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

3,09 (1H, dd); 3,42 (1H, dd); 4,01 (2H, t); 4,20 (2H, t); 4,47 (1H, dd); 4,62 (2H, s); 6,84 (2H, d); 7,14 (2H, d); 7,40-7,60 (3H, complexo); 7,85 (1H, d); e 8,91 (1H, br s, permutas com D_2O).

Exemplo 11

5-[4-[3-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxil]benzilidene]--
2,4-tiazolidinediona



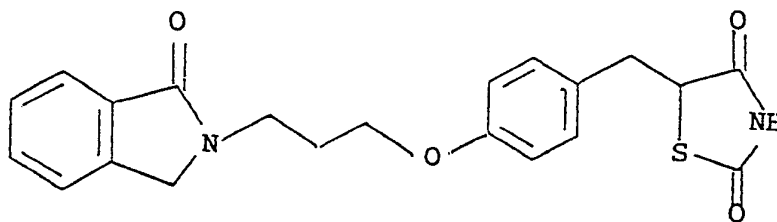
O composto do título, p.f. 260-263°C, foi preparado a partir de 4-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxil]benzal-deído (4,22 g) por um método análogo ao descrito no Exemplo 1.

¹H RMN δ (CDCl₃)

2,09 (2H, complexo); 3,70 (2H, t); 4,10 (2H, t); 4,52 (2H, s); 7,07 (2H, d); 7,45-7,80 (7H, complexo); e 12,49 (1H, br s, permutas com D₂O).

Exemplo 12

5-[4-[3-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxil]benzil]-2,4-t-iazolidinediona



O composto do título, p.f. 135-8°C, foi preparado a partir de 4-[3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxil]benzil-idine]-2,4-tiazolidinediona (4,00 g) por um método análogo ao descrito no Exemplo 10.

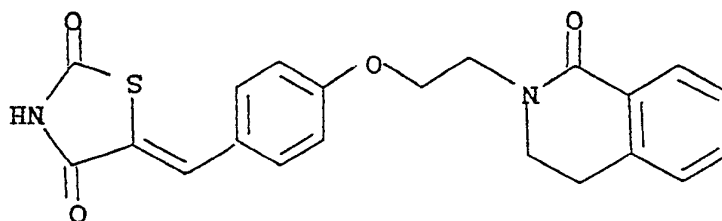
¹H RMN δ (DMSO-d₆)

2,05 (2H, complexo); 3,02 (1H, dd); 3,27 (1H, dd); 3,68 (2H, t); 3,99 (2H, t); 4,51 (2H, s); 4,86 (1H, dd); 6,85 (2H, d); 7,12 (2H, d); 7,40-7,75 (4H, complexo); e 12,02 (1H, br s).

[Handwritten signature]

Exemplo 13

5-[4-[2-(3,4-Dihidro-2H-isoquinolin-1-on-2-il)etoxi]benzilidene]-2,4-tiazolidinediona



O composto do título, p.f. 180-183°C, foi preparado a partir de 4-[2-(3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-on-2-il)etoxi]benzaldeído (4,21 g) por um método análogo ao descrito no Exemplo 1.

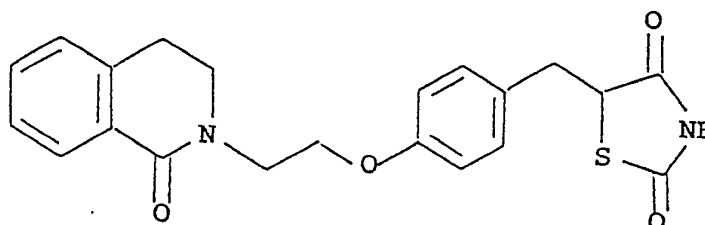
^1H RMN δ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$; 1:1)

2,89 (2H, t aparente); 3,40-4,00 (4H, complexo); 4,20 (2H, t); 6,85-8,00 (9H, complexo); e 12,35 (1H, singlet amplo, permutas com D_2O).

[Handwritten signature]

Exemplo 14

5-[4-[2-(3,4-Dihidro-2H-isoquinolin-1-ona-2-il)etoxi]benzil]-2,4-tiazolidinediona



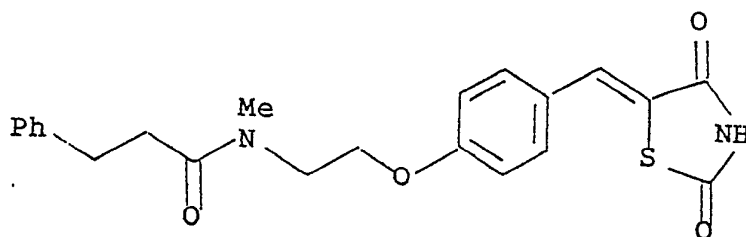
O composto do título, p.f. 136-9°C, foi preparado a partir de 5-[4-[2-(3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona-2-il)etoxi]-benzilidene]-2,4-tiazolidinediona (4,4 g) por um método análogo ao descrito no Exemplo 2.

¹H RMN δ (DMSO-d₆)

2,95 (2H, t); 3,03 (1H, dd); 3,27 (1H, dd); 3,67 (2H, t); 3,83 (2H, t); 4,16 (2H, t); 4,84 (1H, dd); 6,91 (2H, d); 7,14 (2H, d); 7,25-7,55 (3H, complexo); 7,87 (1H, d); e 12,00 (1H, s amplo; permutas com D₂O).

Exemplo 15

5-[4-[2-[N-Metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]benzilidene]-2,-4-tiazolidinediona



O composto do título, p.f. 172-5°C, foi preparado a partir de 4-[2-[N-metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]benzaldeído (3,17 g) por um método análogo ao descrito no Exemplo 1.

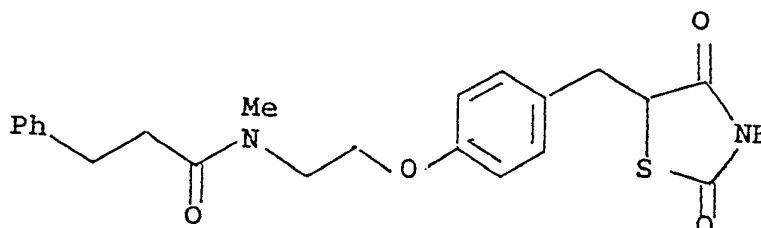
¹H RMN δ (CDCl₃)

Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida.

2,50-3,00 (4H, complexo); 2,95 e 3,10 (combinados, 3H, singles); 3,75 (2H, t amplo aparente); 4,20 (2H, complexo); 6,85-7,60 (9H, complexo); 7,75 (1H, s); e 11,50 (1H, s amplo).

Exemplo 16

5-[4-[2-[N-Metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]benzil]-2,4-tiazolidinediona



O composto do título, uma espuma p.f. 50°C, foi preparado a partir de 5-[4-[2-[N-metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]benzilidene]-2,4-tiazolidinediona (3,50 g) de um modo análogo ao descrito para o Exemplo 2.

^1H RMN δ (DMSO- d_6 /D $_2$ O; 120°C)

Este espectro é complicado pela presença de isômeros rotatórios do grupo amida. Estes coalescem a 120°C.

2,63 (2H, t); 2,86 (2H, t); 2,94 (3H, s); 3,06 (1H, dd); 3,30 (1H, dd); 3,64 (2H, t); 4,07 (2H, t); 4,73 (1H, dd); 6,85 (2H, d); 7,05-7,30 (7H, complexo).

DEMONSTRAÇÃO DA EFICÁCIA DOS COMPOSTOS *

Ratinhos Obesos, Teste da Tolerância à Glucose Oral

Ratinhos C57bl/6 obesos (ob/ob) foram alimentados com dieta oxiide em pó. Após pelo menos uma semana, os ratinhos continuaram com uma dieta oxiide em pó ou foram alimentados com uma dieta oxiide 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 carga oral de glucose (3 g/kg). Foram colhidas amostras de sangue para análise da glucose, 0, 45, 90 e 135 minutos após a administração da glucose e os resultados são indicados mais abaixo como a redução percentual na área sob a curva da glucose onde os grupos tratados com o composto do teste são comparados com os grupos testemunhas. Foram usados 7 ratinhos para cada tratamento.

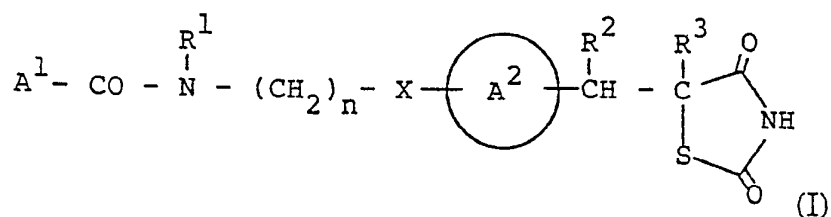
	<u>NÍVEL NA</u> <u>DIETA</u> <u>(mmol kg⁻¹ de</u>	<u>% REDUÇÃO NA ÁREA</u> <u>SOB CURVA GLUCOSE</u> <u>SANGUÍNEA</u>
<u>EXEMPLO NO:</u>	<u>DIETA</u>	
2	300	19
4	1.000	27
6	300	52
8	300	32
10	300	44
12	1.000	32
14	300	29
16	300	17

Toxicologia

Não foram indicados efeitos tóxicos para qualquer um dos compostos do invento em qualquer um dos testes referidos anteriormente.

REIVINDICAÇÕES

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



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

A¹ representa um grupo alquilo, um grupo arilo substituído ou não substituído, um grupo aralquilo em que o alquileno ou a porção arilo podem ser substituídos ou não substituídos ou um grupo heterociclilo aromático substituído ou não substituído;

A² representa um anel benzeno tendo no total até três substituintes facultativos;

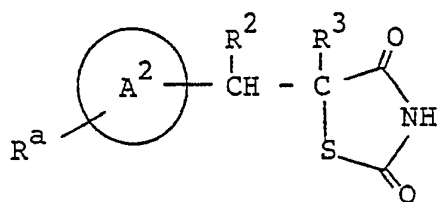
R¹ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, um grupo aralquilo em que a porção alquilo ou arilo pode ser substituída ou não substituída, ou um grupo arilo substituído ou não substituído;

ou A¹ juntamente com R¹ representa o grupo C₃₋₄ polimetileno substituído ou não substituído, sendo os substituintes facultativos para o grupo polimetileno seleccionados de entre alquilo ou

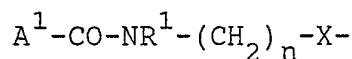
R^2 e R^3 representam cada um deles hidrogénio, ou R^2 e R^3 em conjunto representam uma ligação;

n representa um número inteiro variando entre 2 e 6;

a) a reacção de um composto da fórmula (II):

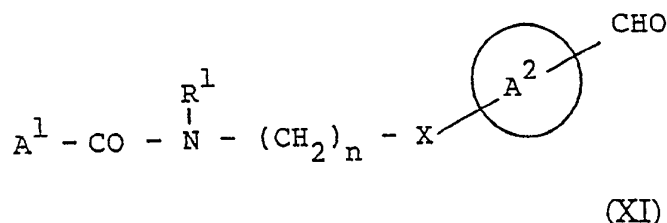


em que R^2 , R^3 e A^2 são tal como foram definidos em relação à fórmula (I), e R^a é uma porção convertível numa porção da fórmula (b):



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

b) a reacção de um composto da fórmula (XI):



em que R^1 , A^1 , A^2 , X e n são tal como foram definidos em relação à fórmula (I) com 2,4-tiazolidinediona; e em seguida, se requerido, realização de um ou mais dos passos facultativos que se seguem:

(i) conversão de um composto da fórmula (I) num outro composto da fórmula (I);

(ii) preparação de um sal farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula (I) e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável.

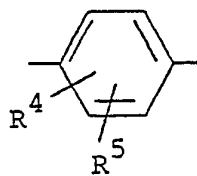
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que A^1 juntamente com R^1 representam um grupo C_{3-4} polimetileno substituído ou não substituído, sendo os substituintes facultativos para o grupo polimetileno seleccionados de entre alquilo ou arilo ou os substituintes adjacentes juntamente com os átomos de carbono do metileno ao qual estão ligados formam um grupo fenileno substituído ou não substituído.

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

a porção $A^1-CO-NR^1-$ representa um grupo 2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-on-2-ilo ou um grupo 3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-on-2-ilo em que a porção fenileno pode ser substituída ou não substituída.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que a porção $A^1-CO-NR^1-$ representa uma porção 2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-on-2-ilo.

5ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar um composto em que A^2 representa uma porção da fórmula (a):



(a)

em que R^4 e R^5 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 R^1 representa um grupo metilo.

7ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se preparar um composto em que R^2 e R^3 representam cada um deles hidrogênio.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre a lista consistindo em:

5-(4-[2-(N-benzoil-N-metilamino)etoxi]benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona;

5-4-[2-(N-benzoil-N-metilamino)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-(5-cloro-2-metoxibenzoil)amino)etoxi]-benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-(5-cloro-2-metoxibenzoil)amino)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-metil-N-fenilacetilamino)etoxi]-benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-metil-N-fenilacetilamino)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]-benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)acetilamino)etoxi]-benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzilideno)-2,4-tiazolidinodiona;

5-(4-[2-(2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-on-2-il)etoxi]benzil)-2,4-tiazolidinodiona;

5-[4-[3-(2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxi]benzil]-2,4-tiazolidinodiona;

5-[4-[3-(2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-on-2-il)propoxi]benzilideno]-2,4-tiazolidinodiona;

5-[4-[2-(3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-on-2-il)etoxi]benzilideno]-2,4-tiazolidinodiona;

5-[4-[2-(3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-on-2-il)etoxi]benzil]-2,4-tiazolidinodiona;

5-[4-[2-[N-metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]benzilidene]-2,4-tiazolidinodiona; e

5-[4-[2-[N-metil-N-(3-fenilpropanoil)amino]etoxi]benzil]-2,4-tiazolidinodiona;

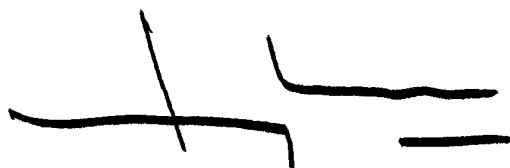
ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e/ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

10ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um composto da fórmula (I), ou de uma sua forma tautomérica, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou de um seu solvato farmaceuticamente aceitável, com um veículo farmaceuticamente aceitável para esse fim.

11ª. - Método para o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão, doença cardiovascular

ou certas perturbações do apetite, em mamíferos humanos ou não humanos, caracterizado por se administrar um composto da fórmula (I), ou uma sua forma tautomérica e/ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e/ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, numa gama de dosagem de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal por dia.

Lisboa, 28 de Outubro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º

1200 LISBOA