



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) **Número de Publicação:** PT 89913 B

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 5)

C07D277/34 A	A61K031/425 B
C07D417/06 B	A61K031/44 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito:	1989.03.06	(73) Titular(es):
(30) Prioridade:	1988.03.08 WO 88US 88007	PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US
(43) Data de publicação do pedido:	1989.11.10	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão:	11/93 1993.11.26	DAVID ALAN CLARK US BERNARD HULIN US STEVEN WAYNE GOLDSTEIN US JAMES PATRICK RIZZI US GERALD FAGAN HOLLAND US
(54) Epígrafe:	PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES HIPOGLICÉMICOS DE TIAZOLIDINODIONA	(74) Mandatário(s): JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(57) **Resumo:**

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 89 913

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

**EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES H
POGLICÉMICOS DE TIAZOLIDINODIONA" .**

**INVENTORES: David Alan Clark, Steven Wayne Goldstein,
Gerald Fagan Holland, Bernard Hulin, James
Patrick Rizzi.**

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América do Norte, em
8 de Março de 1988, sob o nº. PCT/US88/00744.**

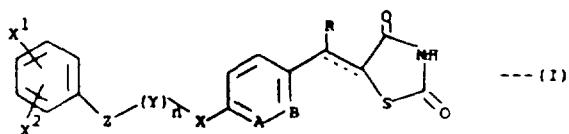
8-1-1985

— — — — —

MEMORIA DESCRIPTIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados de tiazolidino-2,4-diona hipoglicémicos de fórmula (I):



=====

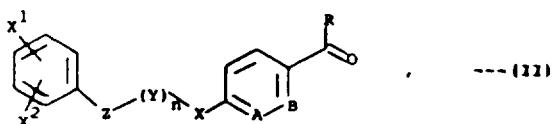
PFIZER INC.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES HIPOGLICEMICOS DE TIAZOLIDINODIONA"

em que a linha a tracejado representa uma ligação ou nenhuma ligação; A e B são, cada um, independentemente, CH ou N, com a condição de que quando A ou B for N, o outro seja CH; X é S, SO, SO₂, CH₂, CHO ou CO; n é 0 ou 1; Y é CHR¹ ou NR², com a condição de que quando n for 1 e Y for NR², X seja SO₂ ou CO; Z é CHR³, CH₂CH₂, CH=CH, CH-CH, OCH₂, SCH₂, SOCH₂ ou SO₂CH₂;

R, R¹, R² e R³ são cada um independentemente hidrogénio ou metilo; e X¹ e X² são cada um independentemente hidrogénio, metilo, trifluorometilo, fenilo, benzilo, metoxilo, fenoxilo, benziloxilo, cromo, cloro ou fluoro; de um seu sal catiônico farmaceuticamente aceitável; ou de um seu sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável quando A ou B é N.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se condensar tiazolidino-2,4-diona com um aldeido ou cetona da fórmula (II):



de preferencia na forma protegida de um cetal quando X for carbonilo cetônico.

O presente invento refere-se a certos compostos da fórmula (I), representada abaixo, que têm utilidade como agentes hipoglicémicos e hipocolesterolémicos, aos métodos para o seu uso e às composições farmacêuticas que os contêm.

Apesar da descoberta da insulina e da subsequente difusão do seu uso no tratamento de diabetes, e da mais recente descoberta e uso de sulfonilureias (por exemplo clorpropamida, tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida) e biguanidas (por exemplo fenformina) como agentes hipoglicémicos orais, o tratamento de diabetes permanece menos do que satisfatório. O uso de insulina, necessário em cerca de 10% dos pacientes diabéticos em que os agentes hipoglicémicos sintéticos não são eficazes (diabetes Tipo I, diabetes mellitus dependente de insulina), requer doses diárias múltiplas, normalmente por auto-injeção. A determinação da dosagem própria de insulina requer frequentes determinações do açúcar na urina ou no sangue. A administração de uma dose em excesso de insulina causa hipoglicemias, com efeitos que se situam entre ligeiras anormalidades na glicose do sangue ou coma, ou mesmo morte. O tratamento de diabetes mellitus não dependente de insulina (diabetes tipo II) consiste usualmente na combinação de dieta, exercício, agentes orais, por exemplo sulfonilureias, e em casos mais severos, insulina. Contudo, os hipoglicémicos clinicamente disponíveis são infelizmente acompanhados de outras manifestações tóxicas que limitam o seu uso. Em todo o caso, onde num caso individual um destes agentes possa falhar, outro pode ter sucesso. Torna-se claramente evidente uma necessidade permanente de agentes hipoglicémicos, que podem ser menos tóxicos ou ser bem sucedidos onde outros falham.

Outrossim, a aterosclerose, uma doença das artérias, é reconhecida como sendo a principal

causa de morte nos Estados Unidos e na Europa Ocidental. A sequencia patológica que conduz à aterosclerose e à doença de coração oclusivo tem sido descrita em detalhe por Ross e Elomset em New England Journal of Medicine 295, 369-377 (1976). A primeira fase nesta sequência é a formação de "listras gordas" nas artérias carótida, coronária e cerebral e na aorta. Estes lesões são amarelas sendo a cor devido à presença de depósitos de lipidos que se encontram principalmente no interior de células de músculo liso e em macrófagos da camada íntima das artérias e da aorta. O colesterol e o éster colesterolílico constituem a maior parte destes lipídios. Além disso, é postulado que a maioria do colesterol encontrado entre as listras gordas resulta de captação a partir do plasma. Estas listras gordas, por sua vez, dão origem ao desenvolvimento da "placa fibrosa", que consiste na acumulação de células de músculo liso íntimo plenas de lípido e rodeadas por lípido extracelular, colagénio, elastina e proteoglicanos. As células mais matrizes formam uma tampa que cobre um depósito fundo de restos de células e mais lípido extracelular. O lípido é de inicio colesterol livre e esterificado. A placa fibrosa forma-se lentamente e a seu tempo é provável que venha a ficar calcificado e necrótica, avançando para a "lesão complicada" que explica a oclusão arterial e a tendência para a trombose mural e espasmo muscular arterial que caracteriza a aterosclerose avançada.

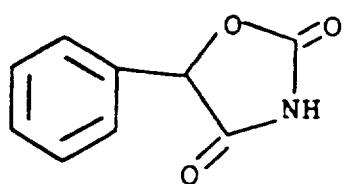
Evidências epidemiológicas têm estabelecido firmemente a hiperlipidemia como um factor de risco primário nas causas da doença cardiovascular (DCV) devida a aterosclerose. Nos últimos anos, os líderes da profissão médica têm posto renovado ênfase na diminuição dos níveis de colesterol no plasma e em particular de colesterol de lipoproteína de baixa densidade, como um passo essencial na prevenção da DCV. Os limites superiores do "normal" são agora conhecidos como sendo significativamente inferiores aos avaliados até aqui. Como resultado, grandes segmentos

das populações Ocidentais verificaram agora que estão numa situação de alto risco de desenvolvimento ou progressão da DCV devido a este factor. Os individuos que possuem factores de risco independentes para além da hiperlipidemia estão num particularmente alto risco. Estes factores de risco independente incluem intolerância à glicose, hipertensão por hipertrofia ventricular esquerda e ser-se do sexo masculino. A doença cardiovascular é especialmente predominante entre os individuos diabéticos, pelo menos em parte devido à existência de múltiplos factores de risco independentes. O tratamento bem sucedido da hiperlipidemia na generalidade da população, e em particular em individuos diabéticos, é por isso de excepcional importância médica.

O primeiro passo nos regimes terapeuticos recomendados para a hiperlipidemia é a intervenção dietética. Ainda que só com a dieta se produzam respostas adequadas em alguns individuos, muitos outros permanecem em alto risco e devem ser tratados adicionalmente por meios farmacológicos. Novas drogas para o tratamento de hiperlipidemia são, por conseguinte, de grande beneficio potencial para um grande número de individuos em alto risco de desenvolvimento de DCV. Além disso, o tratamento bem sucedido não só da hiperlipidemia mas também da hiperglicemia associado com o estado diabético com um único agente terapeutico é particularmente desejável.

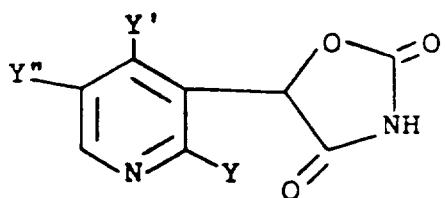
Em aditamento aos agentes hipoglicémicos acima citados, tem sido referido que uma variedade de outros compostos possuem este tipo de actividade, como foi revisto por Blank /Burger's Medicinal Chemistry, Fourth Edition, Part II, John Wiley and Sons, N.Y. (1979), pp. 1057-1080].

Schnur, Patente E.U.A. 4.367.234,
revele oxazolidinodionas hipoglicémicas da fórmula



na qual o anel fenilo é em geral mono ou multissubstituído nas posições orto/meta. Notavelmente, com exceção do análogo 4-fluorofenil, os derivados parassubstituídos são quer inactivos quer possuidores de um baixo nível de actividade hipoglicémica.

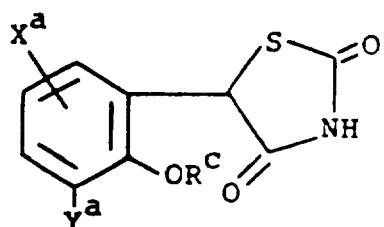
Schnur, Patente dos E.U.A.
4.342.771 revela agentes hipoglicémicos de oxazolidinodiona da fórmula





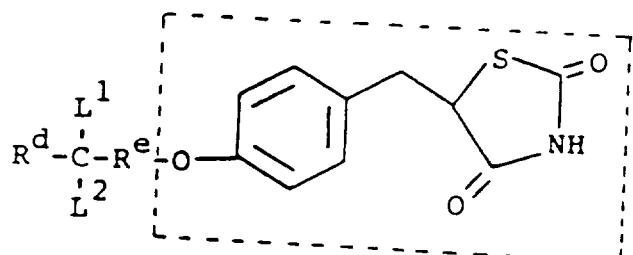
na qual Y é hidrogénio ou alcoxilo, Y' é hidrogénio ou alquilo e Y'' é hidrogénio ou halo.

Schnur, Patente E.U.A. 4.617.312 revela tiazolidinodionas hipoglicémicas da fórmula



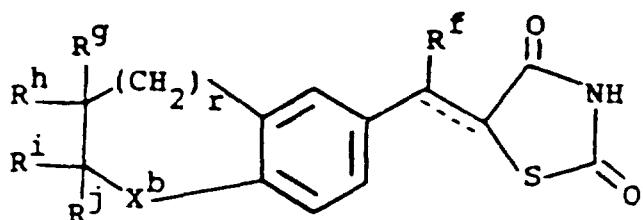
onde R^C é alquilo inferior, X^a é F, Cl ou Br, e Y^a é hidrogénio, cloro, alquilo inferior ou alcoxilo inferior. Notavelmente, os compostos requerem ortossubstituição com um grupo alcoxilo, e a parassubstituição é limitada a hidrogénio ou halogénio.

Kawamatsu et al., Patente dos E.U.A. 4.340.605, revelam compostos hipoglicémicos, que também possuem actividade que diminui os triglicéridios no plasma, da fórmula



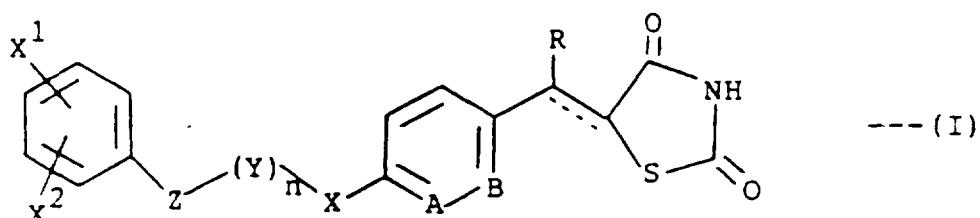
em que R^e é uma ligação ou um alquíleno inferior e quando R^d é um fenilo facultativamente substituído, L^1 e L^2 podem cada um deles ser definidos como hidrogénio. Baseado na falta de actividade diminuidora de triglicérido de plasma e hipoglicémica de certos análogos não-éteres, tem sido sugerido que a parte em caixa da formula estrutural, incluso o oxigénio de éter, representa uma parte essencial para a actividade útil nesta série de compostos; Sohda et al., Chem., Pharm. Bull. Japan, Vol 30, pp. 3580-3600 (1982).

Eggler et al., Patente dos E.U.A. 4.703.052, revelam tiazolidinodionas hiperglicémicas da fórmula



onde a linha tracejada representa uma ligação facultativa, R^f é H, metilo ou etilo, X^b é O, S, SO , SO_2 , CH_2 , CO, CHOH ou NR^k , R^k é H ou um grupo acilo e as numerosas definições de R^g , R^h , R^i e R^j incluem R^g , R^h e R^i como sendo hidrogénio ou metilo e R^j como fenilo, benzilo, fenetilo ou esterilo facultativamente substituídos.

O presente invento é dirigido aos compostos que têm a fórmula



em que a linha a tracejado representa uma ligação ou nenhuma ligação;

A e B são cada um deles independentemente CH ou N, com a condição de que quando A ou B é N, o outro seja CH;

X é S, SO, SO₂, CH₂, CHOH ou CO;

n é 0 ou 1;

Y é CHR¹ ou NR², com a condição de que quando n é 1 e Y é NR², X seja SO₂ ou CO;

Z é CHR³, CH₂CH₂, CH=CH, CH-CH, OCH₂, SCH₂, SOCH₂



ou SO₂CH₂;

R, R¹, R² e R³ são, cada um deles, independentemente hidrogénio, metilo, trifluorometilo, fenilo, benzilo, hidroxilo, metoxilo, fenoxilo, benziloxilo, bromo, cloro ou flúor;

um seu sal catiónico farmaceuticamente aceitável; ou um seu sal por adição de ácido farmaceuticamente aceitável quando A ou B é N.

Os compostos preferidos são:

- a) aqueles em que a linha a tracejado não representa uma ligação, A e B são cada um deles CH, X é CO, n é O, R é hidrogénio, Z é CH_2CH_2 ou $\text{CH}=\text{CH}$ e X^2 é hidrogénio, particularmente quando X^1 é hidrogénio, 2-metoxilo, 4-benziloxilo ou 4-fenilo;
- b) aqueles em que A e B são cada um deles CH, X é S ou SO_2 , n é O, R é hidrogénio, Z é CH_2CH_2 e X^2 é hidrogénio, particularmente quando X^1 é hidrogénio ou 4-cloro.

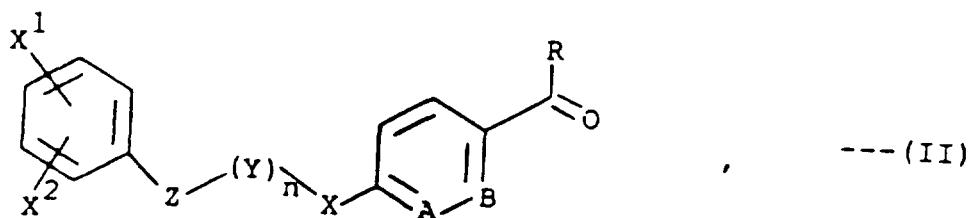
A expressão "saís catiônicos farmaceuticamente aceitáveis" pretendem definir mas não limitou aqueles saís como os saís de metal alcalino (por exemplo sódio e potássio), saís de metal alcalino-terroso (por exemplo cálcio e magnésio), saís de alumínio, saís de amónio e saís com aminas orgânicas tal como benzatina (N,N' -dibenziletideno-diamina), colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N -metilglucamina), benetamina (N -benzilfenetilamina)dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) e procaina. Um tal sal especialmente preferido é o sal de sódio.

A expressão "saís por adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis" pretendem definir mas não limitou aqueles saís como os saís hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, hidrogeno-sulfato, fosfato, hidrogeno-fosfato, di-hidrogeno-fosfato, acetato, succinato, citrato, metano-sulfonato (mesilato) e p-tolueno-sulfonato (tosilato).

Também estão abrangidos pelo presente invento as composições farmacêuticas para uso no tratamento de um mamífero hiperglicêmico ou de um mamífero hipercolesterolêmico que compreende uma quantidade que baixa a glicose do sangue ou uma quantidade que baixa o colesterol do sangue

de um composto de fórmula (I) e um agente de suporte farmaceuticamente aceitável. O invento comprehende além disso um método de abaixamento de glicose no sangue num mamífero hiperglicémico que comprehende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz no abaixamento da glicose no sangue de um composto de fórmula (I); e um método de abaixamento de colesterol no sangue num mamífero hipercolesterolemico que comprehende a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula (I) que baixa o colesterol no sangue.

Os compostos da fórmula (I) do presente invento são prontamente preparados. Mais geralmente, os compostos da fórmula (I) em que a linha tracejada representa uma ligação são preparados por reacção de tiazolidino-2,4-diona com um aldeido ou cetona da fórmula



em que A, B, R, X, X^1 , X^2 , Y, Z e n são como foram acima defenidos. Neste passo, são aquecidas quantidades aproximadamente equimolares na presença de uma base suave para se obter a olefina de formula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação. Quando X é C=O, o grupo carbonilo está de preferencia em forma protegida, por exemplo, como um cetal, de preferencia como o cetal cílico formado com etileno-glicol. Exemplos de bases suaves adequadas para a reacção acima mencionada incluem sais de metal alcalino e de

metal alcalino-terroso de ácidos fracos tal como os ácidos alquilcarboxilicos C₁-C₁₂ e ácido benzoico;carbonatos e bicarbonatos de metal alcalino e alcalino-terroso tal como carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, bicarbonato de potássio; e aminas terciárias tal como piridina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina e outras do género. Uma classe suave especialmente preferida é o acetato de sódio por razões de economia e de eficiência.

Ainda que este passo possa ser levado a cabo na presença de um solvente inerte na reacção, ele é de preferencia levado a cabo na ausênciade solvente com excesso de acetato de sódio como sendo a base a uma temperatura que é suficientemente alta para provocar a fusão, pelo menos parcial, da mistura reaccional. Prefere-se que aquela temperatura se situe numa gama desde 100 a 250°C, e especialmente preferida é uma temperatura desde 140 a 180°C. Usualmente um excesso molar de 10-25% de um ou dois dos reganetes é empregado, de modo a forçar a completação da reacção dentro de um periodo razoável de tempo, geralmente menos do que 1 ou 2 horas. No presente modelo, prefere-se geralmente usar tiazolidino-2,4-diona em excesso, prontamente disponível.

Como usado aqui e em qualquer outro lugar deste texto, a expressão "solvente inerte na reacção" refere-se a um solvente que não interage com os materiais de partida, reagentes intermediários ou produtos de uma maneira que afete adversamente a obtenção do produto desejado.

Numa tal reacção tipica o material de partida aldeido ou cetona (II) e a tiazolidinodiona são intimamente misturados com um excesso molar, de preferencia um excesso molar duplo-quádruplo, de acetato de sódio anidro

e a mistura é aquecida a uma temperatura suficientemente elevada para que se realize a fusão, em geral a cerca de 140-170°C, temperatura à qual a reacção é substancialmente completada num intervalo de cerca de 5 a 60 minutos. A desejada olefina de formula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação é em seguida isolada, por exemplo, por mistura com água e filtração, para se obter o produto cru, que é purificado, se desejado, por exemplo por cristalização ou por métodos cromatográficos padrão.

Particularmente quando R é hidrogénio, um método alternativo preferido é acoplar um composto da fórmula (II) com tiazolidino-2,4-diona na presença de uma quantidade catalítica de uma amina secundária, de preferência pirrolidina ou piperidina, usualmente cerca de 0,05 a 0,20 equivalentes molares, num solvente inerte na reacção tal como um alanol inferior (por exemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol). Neste caso a temperatura não é especialmente critica, mas estará geralmente acima da temperatura ambiente mas abaixo de 100°C. A temperatura de refluxo do solvente alanol inferior é particularmente conveniente.

Estes produtos olefinicos resultantes são agentes hipoglicémicos activos, mas também servem como intermediários para a preparação dos correspondentes compostos reduzidos de fórmula (I) em que a linha a tracejado não representa uma ligação. Enquanto a redução das olefinas acima referidas pode ser levada a cabo pelo emprego de uma ampla variedade de agentes de redução que são conhecidos por reduzirem a dupla ligação carbono-carbono, os métodos preferidos empregam hidrogénio na presença de um catalizador de metal nobre, zinco em ácido acético, ou amálgama de sódio ou magnésio metálico em metanol. Quando X é CO, é preferida a hidrogenação sobre Pd/C em tetra-hidrofurano sob condições suaves.

Quando o passo de redução é levado a cabo empregando hidrogénio na presença de um metal nobre catalizador, um método conveniente para levar a cabo esta transformação é agitar ou sacudir uma solução do composto olefinico da formula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação num solvente inerte na reacção sob uma atmosfera de hidrogénio, ou hidrogénio misturado com um diluente inerte tal como o azoto, na presença de um metal nobre catalizador de hidrogenação. Os solventes adequados para esta reacção são os que dissolvem substancialmente os compostos de partida mas que não sofram eles próprios hidrogenação ou hidrogenólise. Exemplos de tais solventes incluem éteres tal como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano e 1,2-dimetoxietano; amidas de baixo peso molecular tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e N-metilpirrolidona; e ácido alquilcarboxílicos inferiores tal como ácido fórmico, acético, propiónico e isobutírico. Destes solventes os especialmente preferidos são o tetra-hidrofurano e o ácido acético glacial.

A introdução do hidrogénio gasoso no meio reacional é usualmente efectuado levando a cabo a reacção um recipiente selado, contendo o composto olefinico, solvente, catalizador e hidrogénio. A pressão no interior do recipiente da reacção pode variar desde cerca de 1 a cerca de 100 kg/cm². A gama de pressão preferida, quando a atmosfera no interior do recipiente da reacção é substancialmente hidrogénio puro, é desde cerca de 2 a cerca de 5 kg/cm². A hidrogenação decorre geralmente a uma temperatura desde cerca de 0° a cerca de 60°C, e de preferencia desde cerca de 25° a cerca de 50°C. Utilizando os valores de pressão e temperaturas preferidos, a hidrogenação normalmente tem lugar em poucas horas, por exemplo desde cerca de 2 horas a cerca de 20 horas. Os metais nobres catalizadores preferidos usados nesta reacção de hidrogenação são o tipo de agentes conhecidos na arte para esta categoria de transformação,

por exemplo, paládio, platina e ródio. Um catalizador de paládio é preferido, porque estes catalizadores não são de pronto envenenados por enxofre. O catalizador está usualmente presente numa quantidade desde cerca de 0,01 a cerca de 25 por cento em peso, e de preferencia desde cerca de 0,1 a 10 por cento em peso, baseada no composto olefinico. E muitas vezes conveniente suspender o catalizador num suporte inerte; um catalizador particularmente conveniente é o paládio suspenso num suporte inerte tal como carbono.

Quando no composto olefinico X é carbonilo (ou a sua forma cetal protegida) ou carbinol (CHOH), a hidrogenação sob condições mais vigorosas produzirá geralmente não só o composto da formula (I) em que a linha a tracejado já não representa uma ligação, mas também aquele em que X é metileno.

Quando a hidrogenação da dupla ligação de metileno (e quando desejado, outros grupos) estiver substancialmente completa, o produto desejado de formula (I) em que a linha a tracejado não é uma ligação é em seguida isolado por métodos padrão, por exemplo, o catalizador é recuperado por filtração, o solvente evaporado e o produto purificado, se desejado por métodos bem conhecidos tal como cristalização ou por cromatografia.

Os grupos de protecção cetal são removidos prontamente por uma convencional hidrólise catalizada por ácido, como abaixo se exemplifica, para formar os compostos de formula (I) em que X é C=O .

Outro método preferido para a redução dos compostos olefinicos da formula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação é pela convencional amálgama de sódio, usualmente à ou cerca da temperatura ambiente,

como abaixo se exemplifica. Quando X é CO, a amálgama de sódio geralmente também reduzirá este grupo para CHOH.

Outro método preferido para a redução da dupla ligação olefinica quando presente no composto da fórmula (I) é por zinco em ácido acético, particularmente valioso quando a cadeia lateral não contem nenhuns grupos (por exemplo carbonilo cetônico, sulfônico ou sulfonylo [outros que não sulfonamidas]) que sejam em geral suscetíveis a redução com este reagente. As condições adequadas são um excesso de limalha de zinco, por exemplo, até um excesso molar décuplo em ácido acético glacial e cerca de 80-130°C, convenientemente a temperatura de refluxo da mistura reacional à pressão ambiente, como abaixo se exemplifica.

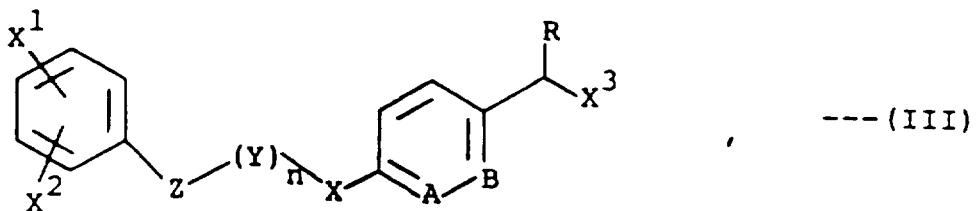
Outrossim, os compostos em que X é CHOH (carbinol) são também convenientemente preparados por redução convencional com boro-hidreto de sódio dos correspondentes compostos em que X é C=O. Na alternativa, os compostos em que X é CO são também convenientemente preparados por oxidação dos compostos em que X é CHOH por meio da oxidação Jones.

Os compostos em que X é SO ou SO_2 (com Y como outra coisa que não seja NR) ou Z é CH_2SO ou CH_2SO_2 são de preferência formados por oxidação adequada dos correspondentes compostos onde X é S ou Z é CH_2S . Quando é desejado o sulfóxido, o sulfureto é de preferência oxidado com pelo menos um equivalente molar (usualmente um excesso molar duplo-triplo) de periodato de sódio num solvente inerte na reacção tal como metanol aquoso, geralmente à temperatura ambiente ou inferior de maneira a evitar sobre-oxidação. Em alternativa, pode ser usado para esta finalidade perto de um equivalente molar de ácido m-cloroperbenzoico, num sol-



vente inerte na reacção tal como cloreto de metileno ou tolueno, em geral a uma temperatura reduzida tal como de -10 a 10°C. Quando a sulfona é desejada, um oxidante conveniente é constituido por pelo menos dois equivalentes molares do referido ácido n-clorobenzoico, aliás nos mesmos solventes e sob as mesmas condições suaves especificadas na frase precedente. Contudo, um oxidante menos dispendioso para a formação da sulfona é H₂O₂, num solvente inerte na reacção tal como ácido acético.

Quando um composto saturado da fórmula (I) em que a linha a tracejado não representa nenhuma ligação é desejado, uma via de síntese alternativa é fazer reagir a tiazolidino-2,4-diona com um composto da fórmula



em que A,B, R, X, X¹, X², Y,Z e n são como foram acima definidos, e X³ é um grupo separável nucleofílico tal como cloreto, brometo, iodeto ou mesilato. Estes reagentes são geralmente usados em quantidades substancialmente equimolares, ainda que um excesso de 10-25% de tiazolidino-2,4-diona seja preferido de modo a forçar a completação da reacção dentro dum período razoável de tempo. A reacção é levada a cabo na presença de solvente inerte na reacção, tal como

tetra-hidrofurano, com a pré-reagida tiazolidino-2,4-diona com dois equivalentes molares de uma base forte como butil-litio de modo a pré-formar o dianião. A formação do sal é geralmente levada a cabo a temperatura reduzida (por exemplo -50 a -80°C); os reagentes misturados a uma temperatura intermédia, e a reacção levada a cabo até estar completa a uma temperatura elevada (por exemplo a temperatura de refluxo da mistura reaccional). Será evidente para os peritos na arte que este método será preferido só quando não há outros grupos reactivos (por exemplo, OH ou carbonilo cetónico) presentes no composto da fórmula (III).

Os sais catiônicos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos do presente invento são prontamente preparados fazendo reagir as formas ácidas com uma base apropriada, usualmente um equivalente, num co-solvante. As bases tipicas são hidroxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de sódio, metóxido de potássio, hidróxido de magnésio, hidroxido de cálcio, benzatina, colina, dietanolamina, piperazina e trometamina. O sal é isolado por concentração até à secura ou por adição de um não-solvante. Em muitos casos, os sais são de preferencia preparados para mistura de uma solução do ácido com a solução de um sal diferente do catião (etil-hexanoato de potássio ou de sódio, oleato de magnésio), empregando um solvente (por exemplo acetato de etilo) a partir do qual o desejado sal catiônico precipita, ou de outro modo pode ser isolado por concentração e/ou adição de um não-solvante.

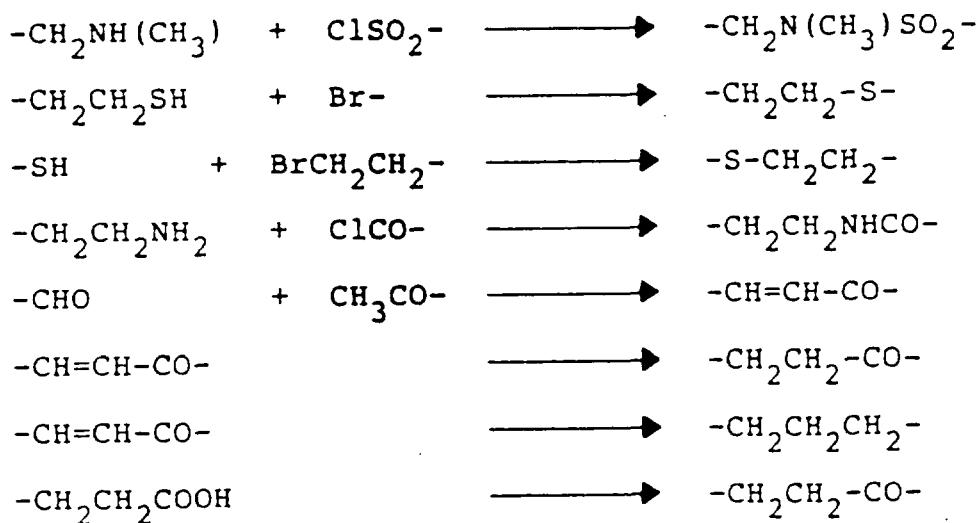
Os sais por adição de ácido dos compostos do presente invento são prontamente preparados por reacção das formas base com o ácido apropriado. Quando o sal é de um ácido monobásico (por exemplo, o hidrocloreto, o hidrobrometo, o p-tolueno-sulfonato, o acetato), a forma hidrogeno de um ácido dibásico (por exemplo, o hidrogeno-sul-

fato, o succinato) ou a forma di-hidrogeno de um ácido tri-básico (por exemplo, o di-hidrogeno-fosfato, o citrato), é empregado pelo menos um equivalente molar e usualmente um excesso molar do ácido. Contudo quando tais sais como o sulfato, o hemissuccinato, o hidrogeno-fosfato ou o fosfato são desejados, serão geralmente usados os equivalentes químicos exactos e apropriados do ácido. A base livre e o ácido são usualmente combinados num co-solvente a partir do qual precipa o sal desejado ou, de outro modo, pode ser isolado por concentração e/ou adição de um não-solvente.

A tiazolidina-2,4-diona está disponível comercialmente. Os aldeidos e cetonas de fórmula(II) são preparados por uma variedade de métodos convencionais; por exemplo, por oxidação suave do correspondente álcool primário ou secundário com reagentes tal como dióxido de manganesio ou ácido crómico sob conhecidas condições para produzir aldeidos a partir de álcoois primários e cetonas a partir de álcoois secundários; por reacção dos correspondentes brometos de aralquilo com n-butil-litio seguido por N,N-dimetilformamida a -80° a -70°C ; por reacção de um benzaldeido apropriadamente 4-substituído ou de uma acetofenona (ou correspondente piridina análoga) com um derivado de benzeno adequadamente substituído de maneira a formar o grupo que faz a ponte

$-(Z)_m-(Y)_n-X-$.

Por exemplo,



Os haletos/mesilatos da fórmula (III) ficam também disponíveis por meio de métodos convencionais, tal como pela acção de um reagente adequado (por exemplo, PBr_3 , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) sobre o álcool correspondente, halogenação de um metil-derivado correspondente, e assim por diante.

Será além disso evidente aos peritos na arte que a síntese de um composto da formula(I) pode ser diversificada pelo acoplamento de uma cetona ou aldeido precursores (ou mesilato/haleto) com tiazolidino-2,4-diona, com completação de uma cadeia lateral como um passo mais tardio por um dos métodos de síntese para aldeidos da formula (II) como acima foi ilustrado.

Os presentes compostos da formula (I) são prontamente adaptados ao uso clinico como agentes hipoglicémicos.

A actividade requerida para este uso clínico é definida pelo teste para o efeito hipoglicémico em ratos ob/ob pelo seguinte procedimento:

Ratos C57 BL/6J-ob/ob de cinco a oito semanas de idade (obtidos no Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) foram recolhidos em jaulas, cinco por jaula segundo as regras e os cuidados padrão para animais. Após um periodo de aclimatação de uma semana, os animais foram pesados e foram recolhidos 25 microlitos de sangue via uma sangria ocular antes de qualquer tratamento. A amostra de sangue foi imediatamente diluida 1:5 com salina contendo 2,5 mg/ml de fluoreto de sódio e heparina de sódio a 2%, e mantida em gelo para análise metabólica. Os animais foram em seguida doseados diariamente durante cinco dias com droga (5-50 mg/kg) com um controlo positivo (50 mg/kg) de cigitazona; Patente dos EUA 4.467.902; Sohda et al., Chem. Pharma. Bull., vol 32, pp. 4460-4465, 1984) ou com o veículo. Todas as drogas foram administradas num veículo que consistiu de metil celulose a 0,25% p/v. No quinto dia, os animais foram novamente pesados e sangrados (pela via ocular) para níveis de metabolite no sangue. As amostras recolhidas de fresco foram centrifugadas durante dois minutos a 10.000 x g à temperatura ambiente. O sobrenadante foi analisado para a glicose, por exemplo, pelo ABA 200 Bichromatic AnalyzerTM, usando o "AgentTM glucose UV reagente system*" (método hexoquinase) usando 20, 60 e 100 mg/dl padrões. A glicose do plasma foi em seguida calculada pela equação,
Glicose do plasma (mg/dl) = Valor da amostra x 5 x 1,67 =
= 8,35 x Valor da amostra

onde 5 é o factor de diluição e 1,67 é o ajustamento hema-

tó crito do plasma (assumindo que o hemató crito seja 40%).

TM Uma marca comercial registada dos Abbott Laboratories, Diagnostics Division, 820 Mission Street, So. Pasadena, CA 9/030.

*Uma modificação do método de Richterich and Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101, 860 (1971).

Os animais doseados com o veiculo mantiveram niveis de glicose hiperglicémica substancialmente imutáveis (por exemplo, 250 mg/dl), enquanto os animais de controlo positivo tinham diminuindo os niveis de glicose (por exemplo, 130 mg/dl). Os compostos do teste são referidos em termos de % de normalização de glicose. Por exemplo um nível de glicose que seja o mesmo que o do controlo positivo é referido como 100%.

Estudos como os que são descritos abaixo demonstram que os compostos de fórmula (I) efectivam a diminuição dos niveis de colesterol no soro em mamíferos.

Ratas (raça C57 Br/cd J) obtidas nos Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine, são usadas com 8-12 semanas de idade, seguidas de 2-4 semanas, de aclimatação tendo livre acesso a água e ao prato padrão de laboratório. Os animais são divididos ao acaso em três grupos de 6-7 animais. Qualquer dos três grupos é posto em dieta contendo 0,75% de colesterol, 31% de sacarose, 15,5% de amido, 20% de caseina, 17% de celulose, 4,5% de óleo de milho, 5% de óleo de coco, 0,25% de ácido cólico, 4% de sais e 2% de vitaminas; é permitido comer ad lib durante 18 dias; e são doseados diariamente pelas 9-11 horas da

manhã durante os 5 dias finais por toma oral, o grupo de controlo com 5 ml/kg de veiculo(metil celulose aquosa a 0,1%)e os grupos de teste com o composto em estudo com doses que variam de 0,1 a 20 mg/kg/dia no veiculo. Após o quarto dia de dosagem, os animais fazem jejum durante a noite,começando às 5 horas da tarde. Na manhã seguinte é administrado uma quinta e última dose do composto aos grupos de teste e, três horas mais tarde, os animais são sacrificados por decapitação. E recolhido sangue do tronco do animal e deixado a coagular, e o soro é ensaiado enzimaticamente, usando um analizador automatizado Abbott VP, para colesterol HDL,colesterol LDL e VLDL e colesterol total. Considerados na base de níveis de colesterol LDL+VLDL ou de niveis de colesterol total ou na proporção de LDL+VLDL/HDL, os compostos deste invento geralmente mostram resultados favoráveis no abaixamento dos níveis de colesterol.

Os presentes compostos da fórmula (I) são clinicamente administrados a mamíferos, incluindo o homem, quer via oral quer via parentérica. A administração pela via oral é preferida, sendo mais conveniente e evita o possível medo e irritação da injecção. Contudo, em circunstâncias em que o paciente não pode engolir a medicação, ou em que a absorção que se segue à administração oral está prejudicada, seja por doença seja por outra anormalidade, é essencial que a droga seja administrada parentericamente. Por qualquer das vias, a dosagem situa-se na gama de cerca de 0,10 a cerca de 50 mg/kg de peso corporal do individuo por dia, de preferencia cerca de 0,10 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia administrado individualmente ou como uma dose dividida. Contudo, a dosagem óptima para o sujeito individual que está em tratamento será determinada pela pessoa responsável pelo tratamento, geralmente sendo administradas de inicio pequenas doses e depois disso são incrementadas até ser determinada a dosagem mais adequada. Esta variará de acordo com o composto particular empregue e com o

individuo que está em tratamento.

Os compostos podem ser usados em preparações farmaceuticas que contêm o composto, ou os seus sais ácidos farmaceuticamente aceitáveis, em combinação com um agente de suporte ou diluente farmaceuticamente aceitável. Os agentes de suporte farmaceuticamente aceitáveis e adequados incluem agentes de enchimento sólidos ou diluentes inertes e soluções aquosas ou orgânicas estéreis. O composto activo estará presente em tais composições farmaceuticas em quantidades suficientes para se obter a quantidade de dosagem desejada na gama acima descrita. Nestes termos, para a administração oral os compostos podem ser combinados com um agente de suporte sólido ou líquido ou um diluente adequado para formar cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções, suspensões e outros do género. As composições farmaceuticas podem, se desejado, conter componentes adicionais tal como aromatizantes, edulcorantes, excipientes e outros do género. Para a administração parentérica os compostos podem ser combinados com meios aquosos ou orgânicos estéreis para formar soluções ou suspensões injectáveis. Por exemplo, soluções em óleo de sésamo ou de amendoim, propíleno-glicol aquoso e outros do género podem ser usados, bem como soluções aquosas de sais por adição de ácido farmaceuticamente aceitável solúveis em água dos compostos. As soluções injectáveis preparadas desta maneira podem ser administradas intravenosa, interperitoneal, subcutânea ou intramuscularmente, sendo preferida no homem a administração intramuscular.

O presente invento é ilustrado pelos seguintes Exemplos. Contudo, deverá ser compreendido que o invento não está limitado aos detalhes específicos destes Exemplos. A nomenclatura aqui usada está baseada em Rigandy e Klesney, IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Ed., Pergamon Press, New York, 1979. As abreviaturas THF e DMF

referem-se a tetra-hidrofurano e dimetilformamida, respectivamente. Reagente de Jones refere-se a uma solução de anidrido crômico em ácido sulfúrico diluído(Merck Index, 10th Edition, pág. ONR-49).

EXEMPLO 1

N-Benzil-N-metil-4-[(Tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil] benzenossulfonamida

Foi dissolvido tiazolidino-2,4-diona (11 mmol; 1,3 g) em tetra-hidrofurano (50 ml) e arrefecida até -78°C. Foi adicionado durante 15 minutos N-butil-litio (22 mmol; 13,8 ml de 1,6M em hexano). O banho de arrefecimento foi removido e a mistura reacional foi agitada durante 20 minutos. Foi adicionada N-benzil-N-metil-4-(bromo metil)benzenossulfonamida (10 mmol; 3,5 g) dissolvida em tetra-hidrofurano (50 ml) durante 20 minutos. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo durante 15 horas, arrefecida e diluída com água (50 ml) e HCl 6N (10 ml). A mistura foi extractada com acetato de etilo (75 ml) e a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e removida in vacuo. O resíduo foi purificado sobre gel de silício usando hexano:acetato de etilo 1:1 para se produzir 3,0 g do produto mencionado em título como uma goma; EM 390 (m^+), 269, 205.



EXEMPLO 2

Sal de sódio de N-benzil-N-metil-4-[tiazolidino-2,4-dion-5-il]metilbenzenossulfonamida

O produto mencionado em título do Exemplo precedente (6,9 mmol; 2,7 g) foi dissolvido por aquecimento em 75 ml de acetato de etilo. Foi adicionado 2-etilhexanoato de sódio (6,9 mmol; 1,1g) em 10 ml de acetato de etilo. A cristalização do produto teve inicio em poucos minutos. Após permanecer no local durante a noite, o presente produto mencionado em título foi recuperado por filtração, 1,13 g; pf 279°C (dec), 1,03 g do qual foi recristalizado a partir de 20 ml de água para se obter 0,44g do produto mencionado em título purificado, pf 298°C.

Análise:

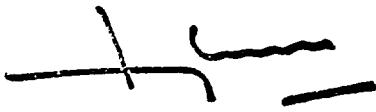
Calculado para C₁₈H₁₇O₄N₂S₂Na: C-52,41; H-4,16; N-6,79%

Encontrado: C-52,09; H-4,11; N-6,68%.

EXEMPLO 3

N-metil-N-(2-feniletil)-4-[tiazolidino-2,4-dion-5-il]metilbenzenossulfonamida

Pelo método do Exemplo 1, N-metil-N-(2-feniletil)-4-(bromometil)benzenossulfonamida (10,6 mmol ; 3,9g) e tiazolidino-2,4-diona (11,7 mmol; 1,4 g), usando acetato de etilo: hexano 1:2 como eluente, foram convertidos para 3,3 g do produto mencionado em título purificado como uma goma.



EXEMPLO 4

Sal de Sódio de N-metil-N-(2-feniletil)-4-[tiazolidino-2,4-dion-5-il]metil]benzenossulfonamida

Pelo método do Exemplo 2, o produto do Exemplo precedente (3,7 mmol; 1,5g) foi convertido, sem recristalização, para o presente produto mencionado em titulo, 0,74 g; pf 279⁰C(dec.).

Análise:

Calculado para C₁₉H₁₉O₄N₂S₂Na.0,33H₂O:

C-52,77; H-4,58; N-6,48%

Encontrado: C-52,67; H-4,52; N-6,39%.

EXEMPLO 5

5-[4-(2-Feniletiltio)fenil-metileno]tiazolidino-2,4-diona

4-(2-Feniletiltio)benzaldeido (12,4 mmol; 3,0g), tiazolidino-2,4-diona (15,5 mmol; 1,81 g) e acetato de sódio anidro (30,9 mmol; 2,54g) foram aquecidos num banho de óleo a 150⁰C durante 0,5 horas. A mistura foi arrefecida e o sólido que resultou foi triturado com água (100 ml) e recolhido por filtração. O sódio foi recristalizado a partir de metanol:acetato de etilo:acetona (1:1:2) para se produzir 500 mg do produto mencionado em titulo; pf 182-183⁰C.

EXEMPLO 6

Sal de sódio de 5-[4-(2-feniletiltio)-fenilmetileno]-tiazolidono-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, o produto do Exemplo precedente (0,15 mmol; 50 mg foi convertido para o presente produto mencionado em titulo, 40 mg; pf 236⁰C(dec).

Análise:

Calculado para C₁₈H₁₄O₂NS₂Na: C-59,48; H-3,88; N-3,85%

Encontrado: C-59,95; H-4,16; N-3,79%.

EXEMPLO 7

5-[4-(2-Feniletiltio)benzil]-tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado em titulo do Exemplo 5 (4,1 mmol; 1,4g) e limalha de zinco (40 mmol:2,6g) foram aquecidos até refluxar em ácido acético (50ml) durante 15 minutos. A mistura reaccional foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo. O residuo foi purificado sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo (2:1) mais ácido acético a 5% como eluente para se produzir 230 mg do presente produto mencionado em titulo; pf 58-65⁰C.

Análise:

Calculado para C₁₈H₁₇NO₂S₂: C-62,97; H-4,99; N-4,08%

Encontrado: C-62,94; H-5,13; N-3,91%.

O correspondente sal de sódio foi preparado de acordo com o método do Exemplo 2; 215 mg a par-

tir de 230 mg; pf superior a 250°C.

EXEMPLO 8

5-*z*-(2-Feniletilsulfinil)-benziltiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado em titulo do Exemplo precedente (5,8 mmol; 2,0g) foi dissolvido em metanol (125 ml) e adicionado a periodato de sódio (17,4 mmol; 3,7g) dissolvido em água (40 ml) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora e em seguida concentrada para 50 ml. Foi adicionada água (150 ml) e a solução foi extractada com acetato de etilo (2x125 ml). As camadas orgânicas foram lavadas com água (50 ml) e com NaCl (50 ml), secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido in vacuo. O residuo foi purificado sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo (1:1) seguido por acetato de etilo como eluente para se produzir 1,0g de produto, o qual foi cristalizado a partir de acetato de etilo:tetracloreto de carbono para se obter 0,74 g do produto mencionado em titulo purificado; pf 130-132°C.

Análise:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS}_2$: C-60,14; H-4,77; N-3,90%

Encontrado: C-60,05; H-4,77; N-3,85%.

EXEMPLO 9

Sal de sódio de 5-[4-(2-feniletilsulfinil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 12, o produto mencionado em titulo do Exemplo precedente (3,6 mmol; 1,3g) foi convertido, sem recristalização, para 1,14 g do presente produto mencionado em titulo, pf 205°C(dec).

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{16}O_3NS_2Na$: C-56,67; H-4,23; N-3,67%

Encontrado: C-56,40; H-4,25; N-3,61%.

EXEMPLO 10

Sal de sódio de 5-[4-(2-feniletilsulfonil)-fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Acido m-clorobenzoico (11,6 mmol; 2,5 g; 80%) foi suspenso em cloreto de metíleno (75ml) e arrefecido até 0°C. O produto mencionado em titulo do Exemplo 5 (5,27 mmol; 1,8g) foi adicionado e a mistura reaccional foi agitada durante 1 hora. Foi adicionado sulfito de sódio aquoso a 10% e o sólido foi recuperado por filtração. A recristalização a partir de acetato de etilo deu 0,44g da forma ácida livre do produto mencionado em titulo presente; pf 225-226°C. O ácido livre (0,13 mmol; 50 mg) foi convertido para 38g do sal de sódio mencionado em titulo de acordo com o método do Exemplo 2, sem recristalização; pf 265°C(dec).

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{14}O_4N_2S_2Na$: C-54,67; H-3,57; N-3,54%

Encontrado: C-54,69; H-3,92; N-3,46%.

EXEMPLO 11

5-[4-(2-fenilsulfonilo)benzil]tiazolidino-2,4-diona

A forma ácida livre do produto do Exemplo precedente (1,34 mmol; 500 mg) foi hidrogenada num misturador Paar usando Pd a 10%/C como catalisador resistente a enxofre (300 mg) a 50 psig durante 18 horas à temperatura ambiente em THF (50 ml). O catalisador foi removido por filtração, o solvente foi removido in vacuo, e o resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etilo para se produzir o produto mencionado em título presente, 400 mg; pf 201-203°C.

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{17}NO_4S_2$: C-57,58; H-4,57; N-3,73%

Encontrado: C-57,82; H-4,64; N-3,71%

EXEMPLO 12

Sal de sódio de 5-[4-(2-feniletilsulfonil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto do Exemplo precedente (1,33mmol; 500 mg) foi convertido para 380 mg do produto mencionado em título presente; pf 288°C (dec.).

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{16}O_4NS_2Na$: C-54,39; H-4,06; N-3,52%

Encontrado: C-53,53; H-4,19; N-3,36%.



EXEMPLO 13

5-[1-(4-(2-Feniletiltio)fenil)-etilideno]tiazolidino-2,4-diona

4-(2-Feniletiltio)acetofenona (30 mmol; 7,7g), tiazolidino-2,4-diona (30 mmol; 3,5g) e acetato de sódio (60 mmol; 4,9g) foram fundidos num banho de óleo a 190°C durante 0,5 horas. O sólido foi arrefecido e dissolvido em água (50 ml) e acetato de etilo (50 ml). As camadas foram separadas e o acetato de etilo foi lavado com água (2x50 ml), seco (Na_2SO_4) e desidratado in vacuo. O resíduo foi cristalizado a partir de éter para se produzir 1,7g do produto mencionado em título; pf 187-187°C.

Análise:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}_2$: C-64,19; H-4,82; N-3,94%

Encontrado: C-64,73; H-4,81; N-3,36%

O correspondente sal de sódio foi preparado de acordo com o método do Exemplo 2.

EXEMPLO 14

5-[1-(4-(2-Feniletiltio)fenil-etyl]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 7, o produto mencionado em título do Exemplo prévio foi convertido para o presente produto mencionado em título purificado por cromatografia como um óleo.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{19}O_2NS_2$: C-63,86; H-5,36; N-3,92%

Encontrado: C-63,67; H-5,42; N-3,94%

O correspondente sal de sódio foi preparado de acordo com o método do Exemplo 2, sem recristalização; p.f. 260-265°C.

EXEMPLO 15

5-[1-(4-(2-Feniletilsulfonil)fenil)etil]tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado em título do Exemplo precedente (1 mmol; 360 mg) foi dissolvido em ácido acético (20 ml) à temperatura ambiente. Foi adicionado peróxido de hidrogénio a 30% (5 ml) e a mistura foi agitada durante 18 horas. A solução foi diluída com água (75 ml) e agitada durante 2 horas para se produzir um precipitado gomoso. O líquido foi decantado e o resíduo triturado com água (10 ml) e hexano (10 ml) para se obter 200 mg do produto mencionado em título presente como um sólido branco; pf 135-145°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{19}O_4NS_2$: C-58,61; H-4,92; N-3,60%.

Encontrado: C-58,86; H-4,95; N-3,55%

O correspondente sal de sódio foi preparado de acordo com o método do Exemplo 2.

EXEMPLO 16

5-[1-(4-(2-Feniletilsulfonil)fenil)-etilideno]tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado em título do Exemplo 13 (1,41 mmol; 500 mg) foi adicionado a uma solução de ácido m-clorobenzoico (3,10 mmol; 535 mg) numa lama com cloreto de metíleno (15 ml) a 0°C. A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CHCl₃ (60 ml), lavada com Na₂SO₃ a 10% (20 ml), com NaHCO₃ saturado (2x20 ml) e com NaCl saturado (20 ml), seca (Na₂SO₄) e o solvente foi removido in vacuo. O sólido cru foi recristalizado a partir de ácido acético para dar o produto mencionado em título presente como cristais amarelos; pf 201-202°C.

Análise:

Calculado para C₁₉H₁₇O₄NS₂: C-58,89; H-4,42; N-3,62%

Encontrado: C-58,65; H-4,63; N-3,46%

O correspondente sal de sódio foi preparado, sem recristalização, de acordo com o método do Exemplo 2; pf 269°C(dec).

EXEMPLO 17

5-[4-(2-(4-Clorofenil)etiltio)fenilmetíleno]tiazolidino-2,4-diona

4-[2-(4-clorofenil)etiltio]benzaldeido e tiazolidino-2,4-diona foram acoplados de acordo com o método do Exemplo 5 para se formar o produto menciona-

do em titulo presente com um rendimento semelhante; pf 215-
-225°C.

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{14}ClNO_2S_2$: C-57,51; H-3,76; N-3,73%

Encontrado: C-57,27; H-3,77; N-3,59%

EXEMPLO 18

Sal de sódio de 5-[4-(2-(4-clorofenil)etiltio)fenil
metíleno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado em titulo do Exemplo precedente foi convertido para o produto mencionado em titulo presente com um rendimento semelhante; pf superior a 240°C.

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{13}ClNO_2S_2Na$: C-54,33; H-3,29; N-3,52%

Encontrado: C-54,34; H-3,45; N-3,31%

EXEMPLO 19

Sal de sódio de 5-[4-(2-(4-Clorofenil)etiltio)benzil]
tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 7, o produto mencionado em titulo do Exemplo 17 (9,84 mmol; 3,7g) foi reduzido para o presente produto mencionado em titulo, cromatografado sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo (4:1) como eluente, isolando-se inicialmente a forma

ácida livre do produto mencionado em título como um óleo (1,3 g) que solidificou sob a ação de bomba de vácuo; pf 100°C.

O ácido livre foi convertido para o sal de sódio mencionado em título por dissolução do ácido livre (2,14 mmol; 0,875g) em 10 ml de CH₃OH e 10 ml de acetato de etilo com aquecimento adicionando-se 2,14 ml de NaOC₂H₅ 1M em etanol (2,14 mmol), agitando-se durante 30 minutos, retirando o solvente e triturando o resíduo com éter para se obter 0,8g do produto mencionado em título; pf superior a 250°C.

Análise:

Calculado para C₁₈H₁₅CINO₂S₂Na: C-54,06; H-3,78; N-3,50%

Encontrado: C-53,79; H-3,76; N-3,39%

EXEMPLO 20

5-[4-(2-(4-Clorofenil)etilsulfonil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 10, o produto mencionado em título do Exemplo 17 (23,2 mmol; 5g) foi oxidado para 2,4 g do produto mencionado em título presente, a que se seguiu uma recristalização a partir de acetato de etilo; pf 242-243°C.

O ácido livre (1,3 g) foi convertido para 1,36 g do correspondente sal de sódio pelo método usado no Exemplo precedente; pf superior a 250°C.

EXEMPLO 21

Sal de Sódio de 5-[4-(2-(4-clorofenil)etilsulfonil)benzil]-tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 11, o produto mencionado em título do Exemplo precedente (1,7g) foi hidrogenado até se produzir o produto mencionado em título presente, purificado por cromatografia sobre gel de silica usando uma eluição gradiente com hexano:acetato de etilo 4:1, 3:1 e finalmente 2:1 para se obter 0,93 g do produto mencionado em título na forma de ácido livre purificado como um sólido branco; pf 168-171°C.

Este último (0,9g) foi convertido para 0,85 g do sal de sódio de acordo com o método do Exemplo 19; pf superior a 250°C.

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{15}ClNO_4S_2Na$: C-54,06; H-3,78; N-3,50%

Encontrado: C-53,79; H-3,76; N-3,39%

EXEMPLO 22

5-[4-(Benziltio)fenilmetileno]tiazolino-2,4-diona

4-(Benziltio)benzaldeído (20,8g) foi fundido com tiazolidino-2,4-diona de acordo com o método do Exemplo 5 para dar 15 g do presente produto mencionado em título; pf 237-238°C.

EXEMPLO 23

Sal de sódio de 5-[4-(Benziltio)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado em título do Exemplo precedente foi convertido para o produto mencionado no título presente com um rendimento semelhante; pf superior a 250°C.

EXEMPLO 24

5-[4-(Benziltio)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 7, o produto mencionado em título do Exemplo 22 (1,31 g) deu, após recristalização a partir de éter:hexano, 0,35 g do produto mencionado no título presente; pf 102-103°C.

Análise:

Calculado para C₁₇H₁₅NO₂S₂: C-61,97; H-4,59; N-4,25%

Encontrado: C-62,24; H-4,51; N-4,16%

O correspondente sal de sódio foi preparado de acordo com o Exemplo 2; pf superior a 250°C.

EXEMPLO 25

Sal de sódio de 5-[4-(Benzilsulfonil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 10, o produto mencionado em título do Exemplo precedente (2,0g) foi convertido, após recristalização a partir de acetato de etilo, para 1,14 g da forma ácido livre do produto mencionado no título presente; pf 175°C.

O sal de sódio foi preparado de acordo com o Exemplo 19 com um rendimento semelhante:pf superior a 250°C.

Análise:

Calculado para $C_{17}H_{14}NO_4S_2Na$: C-53,25; H-3,68; N-3,65%

Encontrada: C-55,36; H-3,74; N-3,58%.

EXEMPLO 26

5-[4-(3-Fenilpropiltio)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 5, 4-(3-fenilpropiltio)benzaldeído (7,0 mmol; 1,8g) deu 1,8 g do produto mencionado em título, recristalizado a partir se ácido acético;pf 172-173°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{17}O_2NS_2$: C-64,19; H-4,82; N-3,94%

Encontrado: C-64,18; H-4,75; N-3,76%

~~SECRET~~

EXEMPLO 27

Sal de sódio de 5-[4-(3-fenilpropiltio)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado em título do Exemplo precedente (1,0g) foi convertido para 0,98g do produto mencionado no título presente; pf 240-275⁰C(dec.).

EXEMPLO 28

5-[4-(3-Fenilpropiltio)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 7, o produto mencionado em título do Exemplo 26 (1,8g) foi reduzido para 0,49 g do produto mencionado no título presente, recristalizado a partir de hexano:éter isopropílico 1:1; pf 88-89⁰C.

Análise:

Calculado para C₁₉H₁₉O₂NS₂: C-63,83; H-5,36; N-3,92%

Encontrado: C-64,27; H-5,43; N-3,87%.

EXEMPLO 29

Sal de sódio de 5-[4-(3-fenilpropiltio)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado no título do Exemplo precedente (1,5 g) foi convertido para 1,09g do produto mencionado no título presente; pf 286°C(dec).

EXEMPLO 30

Sal de sódio de 5-[4-(3-fenilpropilsulfinil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 8, o produto mencionado no título do Exemplo 28 (3,9 mmol; 1,4g) foi convertido para 1,2g do produto mencionado em título na forma ácida livre cromatografado, como uma goma; "tlc" (ccf) Rf 0,3 (acetato de tilo). Este último produto foi convertido para 1,29g de sal de sódio de acordo com o método do Exemplo 2 (sem recristalização); pf 210°C (dec).

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{18}O_3NS_2Na$: C-57,70; H-4,59; N-3,54%

Encontrado: C-57,31; H-4,57; N-3,42%.



EXEMPLO 31

5-[4-(3-Fenilpropilsulfonil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 10, o produto mencionado no título do Exemplo 26 (4,0 mmol; 1,42g) foi convertido para 1,1 g do produto mencionado no título presente recristalizado a partir de ácido acético; pf 224-225°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{17}O_4NS_2$: C-58,89; H-4,42; N-3,62%

Encontrado: C-59,16; H-4,24; N-3,55%

EXEMPLO 32

Sal de sódio de 5-[4-(3-fenilpropilsulfonil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado no título do Exemplo precedente (1,22g) foi convertido para 1,19 g do produto mencionado no título presente; pf 255°C(dec).

EXEMPLO 33

5-[4-(3-Fenilpropilsulfonil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 11, o produto mencionado no título do Exemplo 31 (1,0g) foi convertido

para 0,85 g do produto mencionado no título presente purificado por cromatografia sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo 1:1 como eluente, inicialmente isolado como um óleo que cristalizou no local; pf 126-127°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{19}O_4NS_2$: C-58,59; H-4,92; N-3,60%

Encontrado: C-58,86; H-5,00; N-3,45%

EXEMPLO 34

Sal de sódio de 5-[4-(3-fenilpropilsulfonil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado no título do Exemplo precedente (1,54 mmol; 0,60 g) foi convertido para 0,52g do produto mencionado no título presente; pf 288°C(dec).

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{18}O_4NS_2Na$: C-55,46; H-4,41; N-3,40%

Encontrado: C-55,53; H-4,38; N-3,13%

EXEMPLO 35

5-[4-(2-(Feniltio)etil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 5, 4-[2-(feniltio)etil]benzaldeído (26 mmol; 6,3g) foi convertido para 6,0g do produto mencionado no título presente a seguir a uma

recristalização a partir de ácido acético; pf 159-161°C.

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{15}O_2NS_2$: C-63,31; H-4,43; N-4,10%

Encontrada: C-63,25; H-4,37; N-4,02%

EXEMPLO 36

Sal de sódio de 5-[4-(2-(feniltio)etil)fenilmetilen]-tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 2, sem recristalização, o produto mencionado no título do Exemplo precedente (1,54 mmol; 0,525g) foi convertido para 0,50g do produto mencionado no título presente; pf 270°C(dec).

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{14}O_2NS_2Na$: C-59,48; H-3,88; N-3,85%

Encontrado: C-59,24; H-3,85; N-3,72%

EXEMPLO 37

Sal de sódio de 5-[4-(2-(feniltio)etil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 7, o produto mencionado no título do Exemplo 35 (2,9 mmol; 1,0g) foi convertido para 0,26g do produto mencionado no título presente na forma de ácido livre ramificado, isolado a partir de uma cromatografia como uma goma.

~~H~~

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{17}O_2NS_2$: C-62,94; H-4,99; N-4,08%

Encontrado: C-62,73; H-5,01; N-3,95%

O ácido livre (1,76g) foi convertido para 1,2 g do sal de sódio correspondente pelo método do Exemplo 2 (sem recristalização); pf 290°C(dec).

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{16}O_2NS_2Na$: C-59,15; H-4,41; N-3,83%

Encontrado: C-58,77; H-4,37; N-3,78%.

EXEMPLO 38

Sal de sódio de 5-[4-(2-(fenilsulfonil)etil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 10, a forma de ácido livre do produto mencionado no título do Exemplo precedente (4,1 mmol; 1,4 g) foi convertido para 0,70g da forma de ácido livre do produto mencionado no título, presente, isolado como uma goma a partir de cromatografia sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo 1:1 como eluente.

Análise:

Calculado para $C_{18}H_{17}O_4NS_2$: C-57,58; H-4,56; N-3,73%

Encontrado: C-57,96; H-4,70; N-3,49%.

O sal de sódio foi formado de acordo com o método do Exemplo 2; pf 285°C(dec).



Análise:

Calculado para $C_{18}H_{16}O_4NS_2Na$: C-54,39; H-4,06; N-3,52%

Encontrado: C-54,11; H-4,20; N-3,40%

EXEMPLO 39

(E)-5-[4-(3-Fenil-2-propenoil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

A uma lama de 5-(4-acetilbenzil) tiazolidino-2,4-diona (4,0 mmol; 1,0g) e benzaldeido (4,0 mmol; 0,41 ml) em etanol (10 ml) foi adicionado metóxido de sódio (4,8 mmol; 260 mg). A solução foi aquecida até refluxar durante 1,5 horas, em seguida foi-lhe adicionado mais benzaldeido e a mistura foi aquecida por outras 1,5 horas, em seguida foi arrefecida, diluída com água (60 ml), acidificada com HC12N e extractada com acetato de etilo (2 x 50 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (50 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo. O resíduo foi recristalizado a partir de isopropanol para dar o produto mencionado no título como um sólido amarelo pálido (0,33g; 24%); pf 147-149°C.

Análise:

Calculado para $C_{19}H_{15}NO_3S$: C-67,63; H-4,48; N-4,15%

Encontrada: C-67,40; H-4,57; N-4,00%

EXEMPLOS 40-52

(E)-5-[4-(3-(Fenil-substituído)-2-propenoil)benzil]ta-zolidino-2,4-diona

A substituição por um equivalente molar de um benzaldeído apropriadamente substituído do benzaldeído no processo do Exemplo 39 deu os compostos adicionais seguintes:

No.	Subst. no f fenil	Rx ^a ou Solvente ^f	Ch ^a men- to (%)	rendi- men- to (%)	EMAR ⁱ Calc. (Encont.)	p.f. (°C)
40	2-OCH ₃	nenhum	81	367,0915 (367,0878)	88-9 (dec.)	
41	2-Cl	Rx HOAc	52	----	193-6	
42 ^b	2-CF ₃	Cr CHCl ₃ : CH ₃ OH 20:1	22	405,0684 (405,0646)	251-4 ^c	
43 ^d	2-CH ₂ Ph	nenhum	32	----	235-8 ^c	
44 ^d	2-OCH ₂ OMe	Cr hexano: EtOAc 1:1	36	----	285 (dec.)	
45 ^d	2-CH ₃	Nenhum	5	----	250 ^c (dec.)	
46	4-OCH ₂ Ph	Rx Me ₂ CHOH	73	443.1194 (443,1192)	240 (dec.)	
47 ^d	4-Br	nenhum	45 ^e	----	acima de 300°C	
48 ^d	4-Ph	nenhum	60	413,1099 (413,1086)	acima de 300°C	
49	4-NO ₂	nenhum	68	382,0578 (382,0623)	245 ^c (dec.)	

No.	Subst. no fenil f	Rx ^a ou Cr ^a Solvente f	rendi- mento (%)	EMAR ⁱ Calc. (Encont.)	p.f. (°C)
50	3-Cl	Nenhum	41	----	264-6 ^c
51 ^b	3-NO ₂	Cr hexano: EtOAc 1:1	52	----	265 ^g
52 ^h	4-OCH ₂ OMe	Cr 3% CH ₃ OH em CHCl ₃	36	----	285 ^c

^aRx = recristalização; Cr = cromatografia.

^bDimetilsulfóxido usado em vez de etanol.

^cComo sal de sódio, obtido por combinação de 360 mg de ácido livre com um equivalente molar de NaOCH₃ em 10 ml de CH₃OH e evaporação.

^dKOC(CH₃)₃ usado em vez de NaOCH₃.

^eInicialmente isolado como sal de potássio com rendimento de 82%.

^fPh=fenil ou fenilo; Me= metil; HOAc=ácido acético;
EtOAc= acetato de etilo.

^gComo sal de sódio, obtiveram-se 395 mg de acordo com o método do Exemplo 2 a partir de 500 mg de ácido livre; análise calculada para C₁₉H₁₃N₂O₅SNa: C-56,43; H-3,24; N-6,93% Encontrado: C-56,27; H-3,02; N-6,27%.

^hNaOH em vez de NaOCH₃ e H₂O:CH₃OH 1:1 em vez de etanol.

ⁱEMAR = Espectrometria de Massa de Alta Resolução.

EXEMPLO 53

(E)-5-[4-(3-(2-Hidroxifenil)-2-propenoil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

O produto do Exemplo 44 (310mg; 0,78 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml) e ácido sulfurico 3M (3ml). Após 2 horas a solução foi diluída com água (75ml) e extractado com acetato de etilo (2x75ml). Os extractos combinados foram lavados com água (2x50 ml), salmoura (50ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no título presente como uma espuma gomosa amarela (247 mg; 90%).

O sal de sódio foi preparado como foi descrito para o Exemplo 42 e foi obtido como um sólido laranja; pf 108⁰C(dec).

Análise:

Calculada para C₁₉H₁₄NO₃SNa: 1/2H₂O: C-59,36; H-3,93; N-3,64%

Encontrada: C-59,07; H-4,12; N-3,43%.

Pelo mesmo método, o produto do Exemplo 52 é convertido para (E)-5-[4-(3-(4-hidroxifenil)-2-propenoil)-benzil]tiazolidino-2,4-diona.



EXEMPLO 54

(E)-5-[4-(3-(2-Metanossulfonil-oxifenil)-2-propenoil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

A uma solução do produto mencionado no título do Exemplo precedente (246 mg; 0,70 mol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado trietilamina, seguida por cloreto de metanossulfônico (0,070 ml; 0,84 mmol). A solução foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, em seguida diluída com diclorometano (40 ml) e lavada com água (25 ml), com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2x25ml), com água (25 ml) e com salmoura (25 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada in vacuo. Após cromatografia-flash (hexano:acetato de etilo 1:2), o produto mencionado no título presente foi obtido como um sólido amarelo (82 mg; 27%). EMAR ($C_{20}H_{17}NO_6S_2$): Calculado: 352,0643.

Encontrado: 352,0667.

O sal de sódio foi preparado como se descrevem para o Exemplo 42 e foi obtido como um sólido amarelo; pf 198-200°C.

EXEMPLO 55

(E)-5-[4-(3-(4-Metoxifenil)-2-propenoil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Fez-se borbulhar cloreto de hidrogénio no interior de uma solução gelada por gelo de 5-(4-acetilbenzil)tiazolidino-2,4-diona (1,0g; 4,0 mmol) e p-anisaldeído (0,55g; 4,0mol) em etanol (15 ml) durante 1 hora. A solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, em seguida diluída com água e o precipitado amarelo do pro-

duto mencionado no titulo presente foi recolhido e seco (1,37g; 93%); pf 177-180°C.

EMAR ($C_{20}H_{16}NO_4S$ M-H⁺). Calculado: 366,0800

Encontrado: 366,0939

O sal de sódio foi preparado como foi descrito no Exemplo 42; pf 275-280°C.

EXEMPLO 56

(E)-5-[4-(3-(4-Acetilaminofenil)-2-propenoil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo precedente, converteu-se 4-acetilamino-benzaldeido (0,65g; 4,0 mmol) para o produto mencionado no titulo presente (1,36g; 86%).

EMAR ($C_{21}H_{18}N_2O_4S$). Calculado: 394,0988

Encontrado: 394,1009

O sal de sódio foi preparado como se descreveu no Exemplo 42; pf 250°C (dec).



EXEMPLO 57

5-[4-(3-Fenilpropionil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

A uma solução arrefecida por gelo do produto mencionado no título do Exemplo 39 (2,0g; 5,9 mmol) em ácido trifluoroacético (20 ml) foi adicionado triethylsilano (0,95 ml; 5,9 mmol). A mistura foi agitada durante 25 minutos a 0°C, em seguida diluída com água (50 ml) e extractada com éter 2x 40 ml) e bicarbonato de sódio a 5% (2 x 40 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada in vacuo. O resíduo foi triturado com hexano para dar o produto mencionado em título como um sólido amarelo pálido (1,65g; 82%); pf 119-121°C.

O sal de sódio foi preparado como foi descrito no Exemplo 42; pg superior a 230°C.

EXEMPLOS 58-61

5-[4-(3-(Fenil substituído)propionil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

A substituição do produto mencionado no título do Exemplo 39 no Exemplo precedente por uma 5-[4-(3-fenil substituído)-2-propenoil]benzil]tiazolidino-2,4-diona apropriado deu os compostos adicionais seguintes:

No.	Subst. no fenil	Solvente cromatog.	Rendi- mento (%)	EMAR Calc. (Encontrado)	p.f. (°C)
58	2-OCH ₃	Nenhum	72	----	269 (dec.) ^{a,b}
59	4-CH ₂ Ph	5% CH ₃ OH em CHCl ₃	77	445, 1367 (445, 1347)	97-101
60	4-Ph	5% CH ₃ OH em CHCl ₃	55	415, 1230 (415, 1242)	270 ^a
61	4-OCH ₃	hexano: ETOAc 2:3	36	----	272-4 ^a

^aComo sal de sódio

^bAnálise calculada para C₂₀H₁₈NO₄SNa: C-61,37; H-4,63; N-3,58%
Encontrada: C-61,15; H-4,63; N-3,53%

EXEMPLO 62

5-[4-(3-Metoxifenil)propionil]benziltiazolidino-2,4-diona

Ácido 3-[4-(3-Metoxifenil)propionilfenil]-2-bromopropiônico (0,73 mg; 1,9 mmol) e tioureia (0,28g; 3,7 mmol) foram dissolvidos em sulfolano (1 ml) e aquecida até 105-110°C durante 5 horas. Foi então adicionado HCl 2N (1 ml) e a solução foi aquecida a 105-110°C durante a noite. A mistura foi arrefecida, diluída com água (30ml) e extractada com acetato de etilo (2x 30 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (4x30 ml) e salmoura(40ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo. O produto foi purificado por cromatografia flash (hexano:acetato de etilo, 1:1), para dar o produto mencionado no título presente como um sólido gomoso.

O sal de sódio foi preparado como se descreveu no Exemplo 2; pf 274°C(dec.).

EXEMPLO 63

5-[4-(1-Hidroxi-3-fenilpropil)benziltiazolidino-2,4-diona

A uma solução arrefecida por gelo do produto mencionado em título do Exemplo 57 (1,65g; 4,9 mmol em metanol (35 ml) foi adicionado boro-hidreto de sódio (185 mg; 4,9 mmol). A solução foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente, em seguida extinta com HCl 1N, diluída com água (100 ml) e extarctada com acetato de etilo (3x50 ml). Os extractos combinados foram lavados com água

(50 ml) e salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado em titulo presente como um óleo (1,61g;97%).

O sal de sódio foi preparado com um rendimento de 77% como se descreveu no Exemplo 42;pf 249-254⁰C.

EXEMPLO 64

5-[4-(3-Fenilpropil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Uma solução de produto mencionado no titulo do Exemplo 39 (2,0g; 5,9 mmol) em ácido trifluoroacético (20 ml), arrefecida a 0⁰C, foi tratada com trietilsilano (2,8 ml; 18 mmol). Após 25 minutos a 0⁰C, a solução foi diluida com água (60 ml) e extractada com éter (2x50 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (2x50 ml) e salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrado in vacuo, deixando um óleo castanho. O produto mencionado no titulo presente foi isolado por cromatografia flash (hexano:acetato de etilo,5:1) como um óleo (1,11g;58%)

O sal de sódio foi preparado como se descreveu no Exemplo 42;pf 286⁰C.

EXEMPLO 65

5-[4-(3-Fenil-2,3-epoxipropionil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

A uma solução do produto mencionado no título do Exemplo 39 (0,5g; 1,5 mmol) em metanol (4 ml) arrefecida a 0°C, foi adicionada H₂O₂ a 30% (0,5 mol; 4,8ml), seguida de NaOH 2N (1,6 ml; 3,2 mmol). Após 30 minutos a 0°C, a solução foi acidificada com HCl 2N, diluída com água (1,5 ml) e extractada com acetato de etilo (2 x 15 ml). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secos sobre sulfato de magnésio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no título presente como um óleo (420 mg; 80%).

EMAR (C₁₉H₁₅N₀4S). calculado: 353,0721.

Encontrado: 353,0755

O sal de sódio foi preparado como acima descrito no Exemplo 42; pf 207-209°C.

EXEMPLO 66

5-[4-(4-Fenilbutiril)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Uma mistura íntima do produto mencionado no título da Preparação 20 (2,35g; 9,3mmol), acetato de sódio (2,29g; 27,9 mmol) e tiazolidino-2,4-diona (1,64g; 1,4mmol) foi aquecida a 150°C durante 30 minutos. Após arrefecimento, os conteudos do frasco foram arrefecidos, pulverizados e lavados com água (50 ml) e em seguida com metanol a



5% em éter (40 ml). O produto foi seco para se produzir 2,92 g (93%) do produto mencionado no título presente como um sólido amarelo; pf superior a 280°C.

EXEMPLO 67

5-[2-(3-Fenilpropionil)-5-piridil]metileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do exemplo precedente, o produto mencionado no título da Preparação 21 foi convertido para o produto mencionado no título presente com um rendimento de 96%; pf superior a 250°C.

EXEMPLO 68

5-[5-(3-Fenilpropionil)-2-piridil]metileno]tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 66, o produto mencionado no título da Preparação 22 foi convertido para o produto mencionado no título presente com um rendimento aceitável; pf superior a 250°C.

EXEMPLO 69

Sal de sódio de 5-[4-(4-fenil-1-hidroxibutil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

Ao produto mencionado no título do Exemplo 66 (2,80g; 8,3mmol) em metanol (100 ml) foi adicionado

nada amálgama de sódio a 3% (100 g) e a mistura reaccional foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. A solução orgânica foi então decantada, concentrada, diluída com água (100 ml) e acidificada para pH2 com HCl 2N. O aquoso foi extractado com CH_2Cl_2 (3x50 ml), seco e concentrado para dar 796 mg de um óleo incolor. A purificação via cromatografia radial (CH_3OH a 2% em CH_2Cl_2) deu a forma de ácido livre do produto mencionado no título presente (178 mg; 6%) isolado como um óleo.

A uma solução deste último (85mg; 0,25 mmol) numa pequena quantidade de metanol foi adicionado metóxido de sódio (15 mg; 0,28 mmol). A reacção foi concentrada até à secura e triturada com CH_3OH :éter 1:10 (5 ml) e em seguida filtrada para dar 27 mg (29%) do produto mencionado no título presente; pf 244-246°C.

EXEMPLO 70

5-[(2-(3-Fenil-1-hidroxipropil)-5-piridil)metil]ta-zolidino-2,4-diona

A uma solução do produto mencionado no título do Exemplo 67 (260 mg; 0,77 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionada amálgama de sódio a 3% (4g) e a reacção foi agitada durante 4 horas. O metanol foi decantado^{ap} e o sólido resultante foi diluído com água (10 ml). A solução aquosa foi ajustada para pH2 com HCl 1N e extractada com CH_2Cl_2 (3x 10ml) que foi descartado. Após neutralização da camada aquosa para pH7 com NaHCO_3 , ela foi em seguida re-extractada com CH_2Cl_2 (3x10 ml). Estas camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e concentradas para se produzir o produto desejado (94 mg; 36%) isolado como uma espuma.



EXEMPLO 71

5-[5-(3-Fenil-1-hidroxipropil)-2-piridil]metil/tiazolidino-2,4-diona

Pelo método do Exemplo 69, o produto mencionado no título do Exemplo 68 foi convertido para o presente produto mencionado no título cromatografado, como um óleo com um rendimento de 34%.

EXEMPLO 72

Sal de sódio de 5-[5-(3-Fenil-1-hidroxipropil)-2-piridil]metil/tiazolidino-2,4-diona

A uma solução do produto mencionado no título do Exemplo precedente (70 mg; 0,20 mmol) em acetato de etilo (1 ml) foi adicionado 2-etil-hexanoato de sódio (32 mg; 0,19 mmol) e éter (1 ml). Após agitação durante 1 hora, o sólido branco foi recolhido via filtração por vácuo e seco para dar o produto esperado (43 mg; 60%) isolado como um sólido branco; pf 251°C (dec).

EXEMPLO 73

5-[4-(4-Fenilbutiril)benzil]-tiazolidino-2,4-diona

A uma solução do produto mencionado no título do Exemplo 66 (145 mg; 0,408 mmol) em acetona a 0°C foi adicionado gota a gota Reagente de Jones (2,67 M; 0,39 ml; 1,0 mmol). Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, a reacção foi extinta pela adição

de isopropanol (1 ml) seguido por água (20 ml) e agitada durante 10 minutos. A solução azul foi decantada e extractada com EtOAc (2x20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 ml) e com salmoura (20 ml), secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para dar o produto mencionado no título presente (129 mg; 90%); pf 120-122°C.

EXEMPLO 74

5-[3-(3-Fenil-2-propenoil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

Uma solução de 5-(4-acetilfenilmetileno)tiazolidino-2,4-diona (1,0g; 4,0 mmol) e benzaldeído (0,62 ml; 6,1 mmol) em NaOH 1N (14 ml) e metanol (25ml) foi agitada durante 1 hora a 0°C e em seguida durante 3 dias à temperatura ambiente; o precipitado foi recolhido e dissolvido em água, e esta solução foi acidificada com HCl 2N e extractada com acetato de etilo (2 x 30 ml). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando a forma ácido livre do produto mencionado no título (0,4g; 29%) como um sólido amarelo. Este último foi convertido para sal de sódio de acordo com o método do Exemplo 42.

EXEMPLO 75

Sal de sódio de 5-[4-(2-fenoxi-1-hidroxi-etil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado no título da Preparação 32 (1,5 g) foi agitado em THF (50 ml) e $HClO_4$ a 3,5% (30 ml) à temperatura ambiente durante 18 horas. A

~~H~~

solução foi extractada com acetato de etilo e os extractos foram lavados com NaCl saturado, secos ($MgSO_4$) e o solvente foi removido in vacuo. O residuo foi purificado sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo 1:1 como eluente para dar 1,0g da forma ácido livre do produto mencionado no titulo como um óleo.

O sal de sódio foi preparado combinando o óleo com um equivalente molar de $NaOCH_3$ em CH_3OH , e evaporação; pf 85-90 $^{\circ}C$.

EXEMPLO 76

5-[4-(2-Fenoxiacetil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado no titulo do Exemplo precedente (1,0 mmol; 343 mg) foi dissolvido em éter (10 ml) a 0 $^{\circ}C$. Foi adicionado Reagente de Jones (1,5ml) e a solução foi agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com éter, lavada com H_2O e com NaCl saturado, seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido in vacuo para dar o produto mencionado no titulo presente como um sólido; pf 170-174 $^{\circ}C$.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{15}O_4NS$: C-63,33; H-4,43; N-4,10%

Encontrada: C-62,89; H-4,70; N-4,17%.

PREPARAÇÃO 1

Cloreto de 4-(bromometil)benzenossulfônico

Cloreto de p-toluenossulfônico (0,52 mol; 100g), N-bromossuccinimida (0,62 mol; 110,3g) e peróxido de benzoílo (5g) foram aquecidos sob refluxo em tetracloreto de carbono (500 ml) durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo. O resíduo foi triturado com éter isopropílico para dar 40,1 g do produto mencionado no título como um sólido branco; pf 70-73°C.

PREPARAÇÃO 2

N-Benzil-N-metil-4-(bromometil)benzenossulfonamida

O produto mencionado no título da Preparação precedente (37 mmol; 9,9g) foi dissolvido em cloreto de metileno (150 ml) à temperatura ambiente. Benzil-metilamina (74 mmol; 9,0g) dissolvida em cloreto de metileno (25 ml) foi adicionada gota a gota durante 20 minutos e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora. A solução foi lavada com água (2x100 ml), e com cloreto de sódio saturado (100 ml), seca (Na_2SO_4) e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etilo para dar 7,1 g da sulfonamida mencionada no título; pf 122-123°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NSBr}$: C-50,85; H-4,55; N-3,95%

Encontrado: C-50,91; H-4,60; N-3,93%

~~SECRET~~

PREPARAÇÃO 3

N-Metil-N-(2-feniletil)-4-(bromometil)benzenossulfonamida

Usando uma quantidade equivalente molar de N-metilfeniletileamina em vez da benziletilamina, o método da Preparação precedente foi usado para converter o cloreto de sulfônico da Preparação 1 para o produto mencionado do título presente, isolado como uma goma.

PREPARAÇÃO 4

5-(Fenilmetileno)tiazolidino-2,4-diona

Benzaldeido (0,78 mol; 82,8g) e 2,4-tiazolidinodiona (0,85 mol; 100g) foram aquecidos sob refluxo numa mistura de piridina (215 ml) e dimetilformamida (400 ml) durante 18 horas. A mistura reacional foi arrefecida para 55°C, diluída com hexano (360 ml) e com água (900ml) e agitada durante 1 hora após arrefecimento até à temperatura ambiente. O produto foi recolhido para dar 175 g de sólido amarelo pálido; pf 246-248°C.

PREPARAÇÃO 5

5-Benziltiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado no título da Preparação precedente (0,12 mol; 25g) foi hidrogenado num

~~SECRET~~

agitador Paar a 50 psig durante 18 horas à temperatura ambiente usando Pd a 10%/C (25 g de 50% em peso em H₂O) em tetra-hidrofuran (750 ml) e ácido acético (250ml). O catalizador foi removido por filtração e o solvente foi removido in vacuo. O sólido cru foi recristalizado a partir de etanol:água (1:2) para se produzir 15,4 g de cristais cinzento pálido; pf 101-103°C.

Análise:

Calculado para C₁₀H₉O₂NS: C-57,95; H-4,38; N-6,76%

Encontrado: C-57,95; H-4,30; N-6,76%.

PREPARAÇÃO 6

Cloreto de 4-[tiazolidino-2,4-diona-5-il]metilbenzenossulfônico

Foi arrefecido a 0°C ácido clorossulfônico (5 ml) e a 5-benzil-2,4-tiazolidinodiona acima preparada (9,6 mmol; 2,0g) foi adicionada a pouco e pouco. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas e vertida sobre gelo (25g). A solução foi extractada com cloreto de metíleno (2x50 ml) e as camadas orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e o solvente foi removido in vacuo para dar o produto mencionado no titulo que foi usado sem purificação ulterior.



PREPARAÇÃO 7

4-(2-Feniletiltio)benzaldeido

Uma mistura de 2-feniletilmercaptano (72,3 mmol; 10,0 g), 4-bromobenzaldeido (79,6 mmol; 14,7g) e carbonato de potássio (116 mmol; 16g) foi agitada em dimetilformamida (100 ml) a 110°C durante 48 horas. A solução foi arrefecida e diluída com água (200 ml). O aquoso foi extractado com éter (3x200 ml) e as camadas de éter combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas in vacuo. O resíduo foi purificado sobre gel de silício usando hexano:acetato de etilo (9:1) como eluente para dar 11,7 g (67%) do produto mencionado no título presente como um óleo amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3) delta (ppm): 3,1 (d de t); 7,2 (s); 7,3 (d); 7,7(d); 9,9(s). EM (m^+) 242.

PREPARAÇÃO 8

4-(2-Feniletiltio)acetofenona

Uma mistura de mercaptano 2-feniletílico (0,173 mol; 24g), 4-bromoacetofenona (0,19 mol, 38g) e carbonato de potássio (0,27 mol; 37g) foi aquecida em dimetilformamida (50 ml) a 110°C durante 24 horas. A mistura reacional foi arrefecida e diluída com água (500ml). A solução foi extractada com éter (300ml) e o éter foi lavado com água (2x150 ml). O éter foi seco (Na_2SO_4) e removido in vacuo. O produto cru foi purificado sobre gel de silício usando hexano:acetato de etilo (20:1) como eluente para dar 22,5 g do produto mencionado no título como um óleo.

PREPARAÇÃO 9

4-[2-(4-Clorofenil)etiltio]benzaldeido

O produto mencionado no título foi preparado a partir de mercaptano 2-(4-clorofenil)etílico e 4-bromobenzaldeido de acordo com o método da Preparação 7.

PREPARAÇÃO 10

4-(benziltio)benzaldeido

O produto mencionado no título foi preparado a partir de mercaptano benzílico (145 mmol; 17,9g) e de 4-bromobenzaldeido de acordo com o método da Preparação 1 obtendo-se 4 g de produto purificado a seguir a uma cromatografia sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo (9:1) como eluente.

PREPARAÇÃO 11

4-(3-Fenilpropiltio)benzaldeido

Pelo método da Preparação 7, mercaptano 3-fenilpropílico (41,1g) e 4-bromobenzaldeido(53,7g) foram convertidos para 70 g do produto mencionado no título presente, isolado como óleo a seguir a uma cromatografia sobre gel de silica usando hexano:acetato de etilo (9:1)como eluente; "tlc" (ccf) R_f 0,4 (acetato de etilo:hexano 1:4).

PREPARAÇÃO 12

4-(2-Bromoetil)benzaldeido

A uma solução de (2-bromoetil)benzeno (100 mmol; 18,5g) em cloreto de metíleno (185 ml) a 0°C foi adicionado gota a gota tetracloreto de titânio (200 mmol; 22 ml). A mistura foi agitada durante 10 minutos e foi-lhe adicionado gota a gota éter alfa, alfa-diclorometilmelílico (100 mmol; 9 ml). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e vertida para NaHCO_3 saturado (1 litro). Foi adicionado acetato de etilo (750 ml) e a solução foi filtrada através de terra diatomácea, a camada orgânica foi separada e seca (Na_2SO_4), e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi triturado com hexano para dar 8,7 g do produto mencionado no título; pf 49-52°C.

PREPARAÇÃO 13

4-[2-(Feniltio)etil]benzaldeido

Foi adicionado hidreto de sódio (31,1 mmol; 1,5 g de dispersão a 50% em óleo) a dimetilformamida (15 ml) à temperatura ambiente. Foi feita a adição (exotérmica) de benzenotiol (29,6 mmol; 3,3 g) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. O aldeido da Preparação precedente (29,6 mmol; 6,3g) dissolvido em dimetilformamida (15 ml) foi adicionado gota a gota e a mistura reaccional foi aquecida a 110°C durante 18 horas. A solução foi arrefecida diluída com água (75 ml) e extractada com éter. O éter foi lavado com água (2x75 ml), com NaOH (2 x 50 ml), com água (2x50 ml) e com NaCl saturado (50 ml), foi seco (Na_2SO_4) e removido in vacuo. O óleo cru foi purificado so-

bre gel de silica usando hexano:acetato de etilo (9:1) para dar 5,1g do produto mencionado no titulo como um óleo amarelo; "tlc"(ccl) Rf 0,33 (acetato de etilo:hexano 1:5).

PREPARAÇÃO 14

Alcool 4-(dietoximetil)benzilico

A uma solução de tereftaldeido-mono acetal dietilico (1,9 ml; 9,6 mmol) em metanol (35ml) foi adicionado boro-hidreto de sódio (1,1g;28,8 mmol) enquanto arrefece. Após 5 minutos à temperatura ambiente a reacção foi extinta com água (50 ml) e a mistura foi extractada com acetato de etilo (2x50 ml). Os extarcotos combinados foram lavados com água e com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no titulo como um óleo:incolor (1,81 g;90%).

PREPARAÇÃO 15

1-(Metoximetil-4-(dietoximetil)benzeno

Ao produto mencionado no titulo da preparação precedente (1,51g;7,2 mmol) em THF seco(5ml) a 0°C foi adicionado tert-butóxido de potássio (1,21g;11mmol) e após 5 minutos iodometano (0,89ml; 14 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida diluida com água (15 ml) e extractada com éter (2x10ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10ml) e com salmoura (10 ml), secas sobre sulfato de sódio e concentradas in vacuo, deixando o produto mencionado no titulo presente (1,43g; 89%) como um óleo incolor.

PREPARAÇÃO 16

4-(Metoximetil)benzaldeido

Uma solução do produto mencionado no título da Preparação precedente (1,3g; 5,8mmol) em THF (12,5 ml) e HCl 1N (15ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi adicionada água (10 ml) e a mistura foi extractada com clorofórmio (2x15 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (15 ml) e salmoura (15 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no título presente (0,81g; 93%) como um óleo amarelo pálido.

PREPARAÇÃO 17

4-[3-(3-Metoxifenil)-2-propenoil]anilina

Uma solução de p-aminoacetofenona (14,9g; 0,11 mol) e m-anisaldeido (10,0g; 73 mmol) em metanol (500ml) e NaOH 1N (260 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi recolhido, o filtrado foi concentrado para 300 ml e o novo precipitado foi recolhido. Os sólidos combinados foram recristalizados a partir de isopropanol para dar o produto mencionado no título presente como um sólido amarelo (10,4 g; 56%).

PREPARAÇÃO 18

4-[3-(3-Metoxifenil)propionil]anilina

Uma solução do produto mencionado no título da Preparação precedente (3,9g;15 mmol) em etanol (100 ml) contendo paládio a 10% sobre carbono (0,40g) foi hidrogenado num agitador Parr a 50 psig. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo. O produto foi dissolvido em acetato de etilo (150 ml) e esta solução foi lavada com HCl 1N (2x 75 ml) com água (75 ml) e com salmoura (75 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada in vacuo, deixando o produto mencionado no título presente (2,1g;53%) como um sólido oleoso.

PREPARAÇÃO 19

Acido 3-[4-[3-(3-metoxifenil)propionil]fenil]-2-bromopropiónico

A uma solução arrefecida por gelo do produto mencionado na Preparação precedente (1,0g; 3,9 mmol) em acetona (30 ml) e HBr a 48% (2ml) foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (0,27g;3,9mmol) em água (2ml). Após 5 minutos, foi adicionado ácido acrílico(4ml; 58 mmol), seguido após outros 5 minutos por brometo de cobre (I) (5 mg). A solução foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente, em seguida diluída com água (30ml), concentrada para 30 ml e extractada com acetato de etilo (2x20 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (20 ml) e salmoura (20 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo para deixar o produto mencionado no título presente como um líquido escuro.

PREPARAÇÃO 20

4-(Dimetoximetil)benzoato de metilo

4-Formil-benzoato de metilo (10,0g; 60,9 mmol) foi dissolvido numa solução de metanol (100 ml) e ortoformato de trimetilo (5 ml). Foi adicionado ácido p-tolueno-sulfónico (100 mg) e a solução foi refluxada durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a reacção foi extinta pela adição de trietilamina (0,5 ml) e em seguida vertida em NaHCO_3 aquoso a 5% (100 ml). A camada aquosa foi extractada com éter (3×100 ml) e as soluções orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas para dar o éster de acetal-metílico (12,24g; 96%). O material cristalizou no local (pf $28\text{-}30^\circ\text{C}$).

PREPARAÇÃO 21

5-(dimetoximetil)piridino-2-carboxilato de metilo

A uma solução de 5-(dibromometil)piridina-2-carboxilato de metilo (927 mg; 3,00 mmol) em metanol (10 ml) e ortoformato de trimetilo (2ml) foi adicionada uma solução de AgNO_3 (1,12g; 6,6mmol) em metanol (20 ml) durante 15 minutos. Após refluxar a reacção durante 1 hora, ela foi arrefecida e vertida para uma solução de NaHCO_3 (0,84g; 10 mmol) em água (50 ml) contendo uma pequena quantidade de NaCl . A lama fina foi filtrada através de frita de 25-50 micron, e o filtrado foi concentrado para 10 ml e extractado com acetato de etilo (3×10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e concentradas para dar o produto mencionado no título (550 mg; 96%).

~~H~~

PREPARAÇÃO 22

2-(Dimetoximetil)piridino-5-carboxilato de metilo

A uma solução de 2-formilpiridino-5-carboxilato de metilo (2,00g; 12,1 mmol) em metanol (20 ml) e ortoformato de trimetilo (5 ml) foi adicionado H_2SO_4 (Conc; 1,5 ml). Após refluxar durante a noite, a solução foi arrefecida e concentrada para uma lama fina e em seguida vertida em NaHCO_3 saturado (50 ml). Esta última foi extractada com éter (3x30ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas para dar o produto mencionado no título (1,91g; 75%).

PREPARAÇÃO 23

4-(4-Fenilbutiril)benzaldeido

A THF (30 ml) a -10°C foi adicionada diisopropilamina (8,01 ml; 57,1 mmol) seguida de adição gota a gota de n-butil-litio (2,0M em hexano; 28,6ml; 57,2 mmol) a uma velocidade tal que a temperatura interna seja mantida a menos do que -5°C . Uma solução de ácido 4-fenilbutirico (4,70 g; 28,6 mmol) em THF (20 ml) foi em seguida adicionada durante 5 minutos seguida por hexametil-fosforamida (4,98 ml; 26,8 mmol). Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, a mistura reacional foi arrefecida para -10°C e uma solução do produto mencionado no título da Preparação 20 (5,0g; 23,8 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, a reacção foi extinta num volume igual de HCl 3N e agitada durante uma hora mais. Após neutralização

para pH8 com NaHCO_3 , foi extractada com éter (3×50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 ml), secas (MgSO_4) e concentradas para dar 3,95g de um óleo amarelo. A cromatografia sobre gel de silica com hexano:acetato de etilo 3:1 deu 2,57g de um sólido branco que contém o desejado produto mencionado no título e 4-formilbenzoato de metilo.

PREPARAÇÃO 24

2-(3-Fenilpropionoilo)piridino-5-carbaldeído

Pelo método da Preparação precedente, ácido 3-fenilpropiónico e o produto mencionado no título da Preparação 21 foram convertidos para o produto mencionado no título presente com um rendimento de 19%.

PREPARAÇÃO 25

5-(3-Fenilpropionil)piridino-2-carbaldeído

Pelo método da Preparação 23, ácido 3-fenilpropiónico e o produto mencionado no título da Preparação 22 foram convertidos para o produto mencionado no título presente, com um rendimento de 26%.

PREPARAÇÃO 26

2-(4-Dietoximetilfenil)etanol

A uma solução de 4-(dietoximetil)benzaldeido (5,0g; 24 mmol) em éter (65 ml), arrefecida a -10°C, foi adicionada gota a gota a uma solução 1,5M de brometo de metil magnésio em tolueno-THF (64 ml; 96 mmol) a uma velocidade tal que a temperatura permaneça abaixo dos 0°C. Após a adição a reacção foi extinta com cloreto de amónio saturado (80 ml) e a solução foi diluída com água (50 ml) e extractada com éter (2x75 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (50 ml) e salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no título presente (5,2g; 97%) como um óleo.

PREPARAÇÃO 27

4-(1-Hidroxietil)benzaldeido

O produto mencionado no título da Preparação precedente (5,2g; 23 mmol) em THF e HCl 1N (30 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida diluído com água (30 ml) e extractada com clorofórmio (2x50 ml). Os extractos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no título presente (3,2g; 92%) como um óleo.

PREPARAÇÃO 28

5-[4-(1-Hidroxietil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado no título do Exemplo precedente (3,2g; 21 mmol) foi combinado com 2,4-tiazolidinodiona (3,6 g; 31 mmol) e acetato de sódio (5,1g; 62 mmol) e foi aquecido a 140°C durante 1 hora. O sólido amarelo foi triturado com água durante 30 minutos, em seguida filtrado e seco para se obter o produto mencionado no título presente (4,3g; 81%).

PREPARAÇÃO 29

5-(4-Acetilfenil-metileno)tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado no título da Preparação precedente (3,5g; 14 mmol) em acetona (100ml), arrefecido a 0°C, foi adicionado gota a gota a uma solução 2,67M de reagente de Jones (10,5 ml; 28 mmol) durante 10 minutos. A solução foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, em seguida diluída com água (100ml) e extractada com acetato de etilo (3x60 ml). Os extractos combinados foram lavados com água (2x60ml) e com salmoura (60 ml), secos sobre sulfato de sódio e concentrados in vacuo, deixando o produto mencionado no título (3,1g; 88%) como um sólido amarelo.

PREPARAÇÃO 30

Álcool alfa-fenoximetil-4-benzílico

Fenol(15,0 mmol; 1,41g), alfa-4-dibromoacetofenona (15,0 mmol; 4,2g) e carbonato de potássio (30,0 mmol; 4,15g) foram aquecidos sob refluxo em acetona (50 ml) durante 8 horas. A solução foi arrefecida, concentrada, diluída com água (50 ml) e extractada com éter (2x100 ml). As camadas de éter foram combinadas, lavadas com NaOH a 10% (50 ml) e em seguida com NaCl saturado(50ml), secas ($MgSO_4$) para produzir uma mistura do produto mencionado no título álcool alfa-fenoximetil-4-benzílico e da dibromoacetofenona que não reagiu, tendo todos eles sido dissolvidos em CH_2Cl_2 (25 ml) e isopropanol (25 ml) e arrefecidos para 0°C. Foi adicionado boro-hidreto de sódio (15,0mmol; 570 mg) e a mistura foi agitada durante 1 hora. Foi adicionada água (50 ml) e fez-se uma extracção com cloreto de metíleno. Os orgânicos foram lavados com NaCl saturado, secos ($MgSO_4$) e evaporados. O resíduo foi purificado sobre gel de silica usando hexano:cloreto de metíleno 1:1 como eluente para se produzir 3,0 g do produto mencionado no título presente como um óleo.

PREPARAÇÃO 31

Brometo de 4-(2-fenoxi-1-(dimetil-t-butilsiloxi)-etil)fenilo

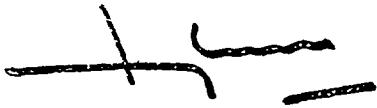
O produto mencionado no título da Preparação precedente (10,0 mmol;2,93g), cloreto de t-butildimetilsililo (12,5 mmol; 1,9g) e imidazole (25 mmol; 1,7g) foram agitados em DMF (40 ml) à temperatura ambiente.

te durante 36 horas. Foi adicionado NaHCO_3 a 10% (150ml) e a solução foi extractada com hexano (2x200 ml) e os orgânicos foram lavados com água e com NaCl saturado, secos (MgSO_4) e evaporados. O produto foi purificado sobre gel de silica usando hexano:cloreto de butilo 4:1 como eluente para dar 2,5 g do produto mencionado no titulo presente como um óleo incolor.

PREPARAÇÃO 32

5-[4-(2-Fenoxi-1-(dimetil-t-butilsiloxi)etil)benzil]tiazolidino-2,4-diona

O produto mencionado no titulo da Preparação precedente (6,1 mmol; 2,5 g) foi dissolvido em THF (50 ml) e arrefecido a -78°C . Foi adicionado n-butil-lítio (6,7 mmol em hexano) e a mistura foi agitada durante 45 minutos. Foi adicionada DMF (6,7 mmol; 0,52 ml) e a mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora, e a seguir foi adicionado HCl a 10% (25 ml) e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e extractada com acetato de etilo. Os orgânicos foram secos (MgSO_4) e evaporados in vacuo para dar o intermediário 4-(2-fenoxi-1-(dimetil-t-butilsiloxi))-benzaldeido, que foi todo intimamente misturado com tiazolidino-2,4-diona (8,0 mmol) e acetato de sódio (15,0 mmol; 1,73g) e a mistura foi fundida a 160°C durante uma hora, e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente. Os sólidos foram dissolvidos em acetato de etilo (400ml) e CH_3OH (25ml) lavados com água e a seguir com NaCl saturado, secos (MgSO_4) e evaporados para se obter o intermediário 5-[4-(2-fenoxi-1-(dimetil-t-butilsiloxi)etil)fenilmetileno]tiazolidino-2,4-diona. Esta última foi dissolvida em CH_3OH (100ml) e agitada com Na a 3,5%/Hg (20g) durante 2 horas. Os sólidos



foram removidos por filtração sobre terra de diatomácea e o solvente foi concentrado. O residuo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com HCl a 10% frio e em seguida com NaCl saturado, seco ($MgSO_4$) e evaporado. O residuo foi purificado sobre gel de silica usando hexano: acetato de etilo (2:1) para dar 1,6 g do produto mencionado no titulo presente como um óleo.

PREPARAÇÃO 33

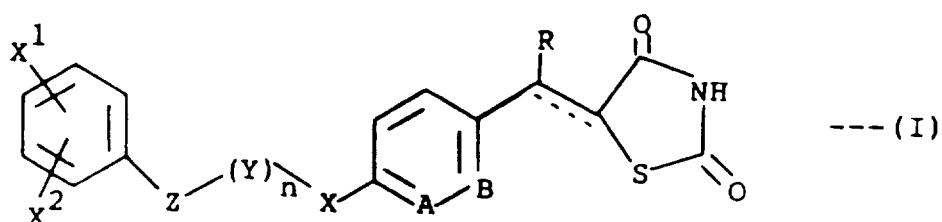
5-[*(4*-Acetilfenil)metil]tiazolidino-2,4-diona

Uma solução de ácido 4-acetil-alfa-bromobenzenopropanoico (87g; 0,32 mol) e tioureia (48,7G; 0,64 mol) em sulfolano (100 ml) foi aquecida a 105-110°C durante 5 horas. A esta mistura foi adicionada uma solução de HCl 2N (162 ml) e a solução resultante foi aquecida a 105-110°C durante a noite. Após arrefecimento e diluição com água, o sólido foi recolhido, lavado com água e seco (75g; 94%); pf 171-172°C.



R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1º. - Processo para a preparação
de um composto que tem a fórmula



em que a linha a tracejado representa uma ligação ou nenhuma ligação;

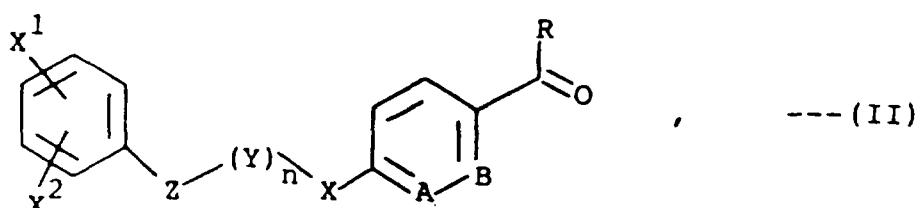
A e B são cada um independentemente CH ou N, com a condição de que quando A ou B é N, o outro seja CH; X é S, SO, SO₂, CH₂, CHOH ou CO; n é 0 ou 1; Y é CHR¹ ou NR², com a condição de que quando n é 1 e Y é NR², X seja SO₂ ou CO; Z é CHR, CH₂CH₂, CH=CH, CH-CH, OCH₂, SCH₂, SOCH₂ ou SO₂CH₂; R,

R¹, R² e R³ são cada um independentemente hidrogénio ou metilo; e X¹ e X² são, cada um independentemente, hidrogénio, metilo, trifluorometilo, fenilo, benzilo, hidroxilo, metoxilo, fenoxilo, benziloxilo, bromo, cloro ou fluoro; um seu sal catiônico farmaceuticamente aceitável; ou um seu sal por



adição de ácidos farmaceuticamente aceitável quando A ou B for N; caracterizado por:

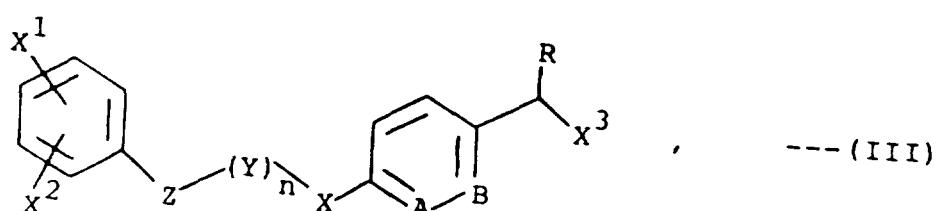
(a) quando a linha a tracejado representa uma ligação, a condensação de tiazolidino-2,4-diona com um aldeído ou cetonina de fórmula



de preferência na forma protegida de um cetal quando X é carbonilo cetônico;

(b) quando a linha a tracejado não representa uma ligação, a redução de um composto pré-formado da fórmula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação;

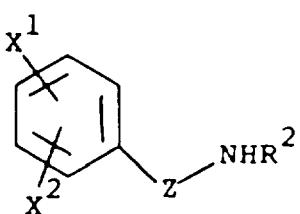
(c) quando a linha a tracejado não representa uma ligação, a reacção de tiazolidino-2,4-diona com um composto da fórmula



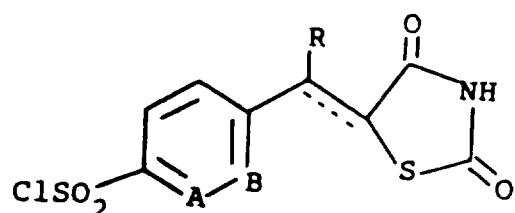


em que X^3 é um grupo separável nucleofílico tal como cloro, bromo iodo ou mesilato;

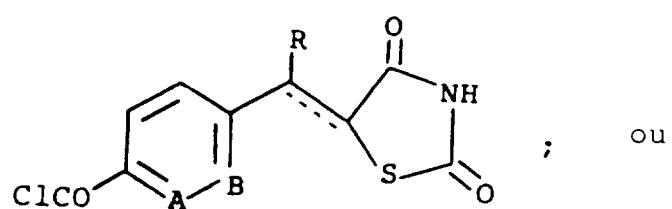
(d) quando n é 1, Y é NR^2 e X é SO_2 ou CO , a reacção de um composto da formula



com um composto de formula

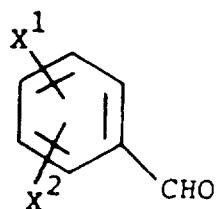


ou

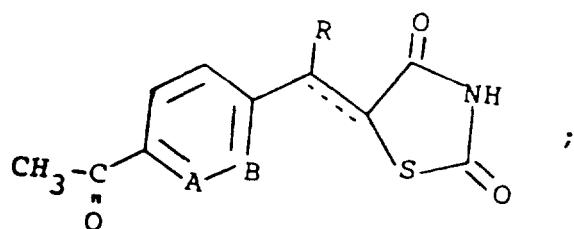




(e) quando Z é CH=CH, n é 0 e X é CO, a reacção de um composto da formula



com um composto da fórmula



e, se desejado;

(f) a conversão de um composto pré-formado de fórmula (I) num sal catiônico farmaceuticamente aceitável;

(g) a conversão de um composto pré-formado da fórmula (I), em que A ou B é N num sal de adição de ácidos farmaceuticamente aceitável;



(h) a redução de um composto pré-formado da fórmula (I) em que X é CO cetônico ou CHO_H para formar um composto da fórmula (I) em que X é CHO_H ou CH₂;

(i) a redução de um composto pré-formado da fórmula (I) em que Z é CH=CH para formar um composto de fórmula (I) em que Z é CH₂CH₂;

(j) a oxidação de um composto pré-formado da fórmula (I) em que X é CHO_H para formar um composto de fórmula (I) em que X é CO; ou

(K) a oxidação de um composto pré-formado da fórmula (I) em que X é S ou Z é SCH₂ para formar um composto da fórmula (I) em que X é SO ou SO₂ ou Z é SOCH₂ ou SO₂CH₂.

2º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a linha a tracejado não representar uma ligação, A e B serem cada um, CH, X ser CO, n ser O e R ser hidrogénio.

3º. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Z ser CH₂CH₂, X² é hidrogénio e X¹ é hidrogénio, 4-benziloxilo ou 4-fenilo.

4º. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por X² ser hidrogénio, Z ser CH=CH tendo geometria trans em torno da dupla ligação, e X¹ ser hidrogénio, 2-metoxilo, 4-benziloxilo ou 4-metoxilo.

5º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a linha a tracejado não representar uma ligação, A e B serem cada um CH, X ser S, n ser O, Z ser CH₂CH₂, X¹ e X² serem cada um hidrogénio e R

ser metilo ou hidrogénio.

6^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A e B serem cada um CH, X ser SO₂, n ser 0, Z ser CH₂CH₂ e R, X¹ e X² serem cada um hidrogénio.

7^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a linha a tracejado não representar uma ligação, A e B serem cada um CH, X ser SO₂, n ser 0, Z ser CH₂CH₂, R e X² serem cada um hidrogénio e X¹ ser 4-cloro.

Lisboa, 6 de Março de 1989



I. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.^o
1200 LISBOA