

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1995.05.19	(73) Titular(es): ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD. 3-15, EDOBORI 1-CHOME, NISHI-KU, OSAKA-SHI OSAKA 550-0002 JP DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED JP
(30) Prioridade(s): 1994.05.19 JP 13090794 1994.06.10 JP 15287394 1994.09.27 JP 25880294 1995.03.20 JP 8746195	(72) Inventor(es): HAYATO ARIYOSHI JP SHO TOKUMOTO JP HIROSHI YOSHIZAWA JP TATSUO ISOGAI JP MASARU KIMURA JP
(43) Data de publicação do pedido: 2000.05.31	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2009.07.01 133/2009	

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE 2-METILESPIRO(1,3-OXATIOLANO-5,3_ε)QUINUCLIDINA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO**"Processo para a produção de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina"**

O presente invento refere-se a um processo para produzir vantajosa e industrialmente 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina na forma *cis* (daqui em diante referida simplesmente como C-MSOQ), ou um seu sal, útil para o tratamento de doenças do sistema nervoso central em mamíferos, particularmente para o tratamento de doenças devidas a distúrbios da função colinérgica central e doenças auto-imunes que são chamadas de síndrome de Sjogren, ou seu intermediário. Particularmente, o presente invento refere-se a um processo para a produção de C-MSOQ, e mais em particular a um processo para a produção directa de C-MSOQ fazendo reagir 3-hidroxi-3-mercaptopetilquinuclidina (daqui em diante referida simplesmente como QHT) ou um seu sal e um composto de carbonilo, na presença de um determinado catalisador específico, ou a um processo para produzir C-MSOQ ou um seu sal fazendo reagir primeiro uma mistura de MSOQ na forma *cis* e forma *trans* ou seus sais e depois isomerizando a 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina na forma *trans* (daqui em diante referida como T-MSOQ) ou um seu sal na presença de um determinado catalisador específico para C-MSOQ ou um seu sal.

A 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina (daqui em diante referida como MSOQ simplesmente) pode ser produzida por condensação de QHT e acetaldeído na presença de um catalisador de complexo de éter etílico-trifluoreto de boro, como revelado e.g. no pedido publicado de patente europeia N° 0205247 e na publicação da patente japonesa não-examinada N° 280497/1986. Contudo, a MSOQ como produto de reacção é normalmente obtida sob a forma de uma mistura de isómeros geométricos, i.e. T-MSOQ (aquele em que o grupo metilo na posição 2 e o átomo de azoto na posição 1' estão localizados em lados opostos do plano do anel 1,3-oxatiolano) e C-MSOQ (aquele em que o grupo metilo na posição 2 e o átomo de azoto na posição 1' estão localizados no mesmo lado do plano do anel 1,3-oxatiolano). Depois, a C-MSOQ é isolada a partir da mistura de T-MSOQ e C-MSOQ como o produto reaccional anteriormente mencionado por e.g. cristalização fraccionada.

Para além disso, a patente US N° 4861886 e as publicações de patentes japonesas não-examinadas N° 16787/1989, N° 45387/1989 e N° 104079/1989 divulgam processos em que a T-MSOQ é isomerizada em C-MSOQ na presença de um ácido de Lewis de um halogeneto metálico, ácido sulfúrico ou um ácido orgânico-sulfónico como catalisador.

Através dos processos convencionais anteriores, a produtividade de C-MSOQ pode ser melhorada em certa extensão. Contudo, um processo industrialmente vantajoso ainda é desejado, o qual seja capaz de melhorar adicionalmente a produtividade e reduzir os custos de produção de C-MSOQ. Por exemplo, em cada um dos processos convencionais, é desejável simplificar os passos do processo reaccional e reduzir as cargas nos passos de purificação e separação, através da produção de uma grande quantidade de C-MSOQ directamente a partir de QHT e acetaldeído. Ou, no caso em que é produzida em primeiro lugar uma mistura de C-MSOQ e T-MSOQ a partir de QHT e acetaldeído, é desejável produzir uma grande quantidade de C-MSOQ e reduzir as cargas nos passos de purificação e separação, por meio da utilização de um catalisador, o qual é simples de manipular e está facilmente disponível numa escala industrial, ou utilizando um catalisador de isomerização possuindo uma actividade catalítica superior, quando comparada com o convencional catalisador de complexo de trifluoreto de boro.éter etílico.

Os presentes inventores conduziram estudos detalhados em cada passo da reacção de condensação e da reacção de isomerização e como resultado verificaram surpreendentemente que quando um determinado catalisador específico está presente na reacção de condensação de QHT e acetaldeído, pode ser produzida directamente uma C-MSOQ enriquecida, e que quando se faz reagir QHT e acetaldeído para condensação na presença de um determinado catalisador, se produz excelentemente uma mistura de C-MSOQ e T-MSOQ, e quando esta mistura é feita reagir na presença de um catalisador feito de halogeneto de estanho, se necessário junto com um certo co-catalisador, pode ser produzida uma C-MSOQ enriquecida. De acordo com tais processos de acordo com o presente invento, um produto de reacção enriquecido em C-MSOQ pode ser obtido com bom rendimento, pelo que a purificação e a separação de C-MSOQ a partir do produto de reacção são fáceis e o rendimento da separação é elevado. Além disso, os

catalisadores utilizados não apresentam problemas particulares no que diz respeito à disponibilidade e eficácia de manuseamento para uma operação industrial. Para além disso, o processo reaccional pode ser simplificado e as cargas nos passos de purificação e separação podem ser reduzidas. Como tal, a produtividade de C-MSOQ pode ser notavelmente melhorada.

É um objecto do presente invento proporcionar um processo para a produção industrial de C-MSOQ vantajosamente.

Outro objecto do presente invento é proporcionar um processo para produzir industrialmente e com vantagem um produto de reacção de MSOQ enriquecido em C-MSOQ.

De acordo com isto, o presente invento proporciona um processo para a produção de MSOQ, o qual compreende a isomerização de T-MSOQ ou seus sais de adição de ácido na presença de um catalisador de um halogeneto de estanho, para produzir C-MSOQ ou um seu sal.

É descrito um processo para produzir MSOQ, que compreende a condensação de QHT ou um seu sal com um composto de carbonilo, na presença de um catalisador feito de pelo menos um membro seleccionado a partir do grupo que consiste em cloreto de hidrogénio, ácido sulfúrico e um ácido sulfónico orgânico, para produzir uma mistura de T-MSOQ e C-MSOQ ou seus sais.

Além disso, o presente invento descreve um processo para produzir MSOQ, que compreende a sujeição de uma mistura de T-MSOQ e C-MSOQ ou seus sais, obtida pela condensação de QHT ou um seu sal e o composto de carbonilo, à anteriormente referida reacção de isomerização para produzir C-MSOQ ou um seu sal.

No presente invento, QHT como material de partida, C-MSOQ, ou uma mistura de T-MSOQ e C-MSOQ, como produto de reacção, inclui os seus sais, tais como os seus sais com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Além disso, no presente invento, QHT, T-MSOQ, C-MSOQ ou seus sais de adição ácida incluem as respectivas modificações racémicas e isómeros ópticos (d) e (e). Quando estes são utilizados como materiais de partida ou intermediários para as reacções de

acordo com o presente invento anteriormente mencionadas, é possível produzir as correspondentes modificações racémicas ou isómeros ópticos.

O presente invento será agora descrito.

O composto de carbonilo a ser utilizado no presente invento pode ser acetaldeído, acetal ou para-acetaldeído. Entre estes o acetaldeído é preferido.

O material de partida QHT pode ser produzido através de vários processos. Por exemplo, pode ser facilmente produzido fazendo reagir espiro(oxilano-2,3')quinuclidina com sulfureto de hidrogénio, tal como divulgado e.g. nos anteriormente mencionados pedido publicado de patente europeia N° 0205247 ou publicação de patente japonesa não-examinada N° 280497/1986, ou por meio de um processo similar.

O catalisador de halogeneto de estanho a ser utilizado no presente invento pode ser um halogeneto estânico tal como cloreto estânico e brometo estânico.

Na reacção de QHT com o composto de carbonilo é normalmente utilizado um solvente. Um solvente de qualquer tipo pode ser empregue, desde que seja inerte para a reacção. Por exemplo, pode ser utilizado pelo menos um membro seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, cloreto de metileno e 1,2-dicloroetano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; e solventes polares apróticos tais como dimetilsulfóxido e dimetilformamida. Prefere-se pelo menos um membro seleccionado a partir do grupo que consiste em clorofórmio, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno e dimetilsulfóxido. Entre estes, o clorofórmio é particularmente preferido. A quantidade do solvente não pode geralmente ser definida pela mesma razão do caso da quantidade anteriormente referida do componente catalisador. Contudo, é normalmente de 500 a 10000 partes em peso, preferivelmente de 500 a 2000 partes em peso, por mole do material de partida de QHT ou um seu sal.

As quantidades de QHT ou um seu sal e do composto de carbonilo não podem geralmente ser definidas, uma vez que elas variam dependendo dos tipos de composto de carbonilo,

catalisador e solvente, das condições reaccionais, etc. Contudo, é habitual utilizar de 1 a 10 moles, preferivelmente de 2 a 5 moles do composto de carbonilo por mole de QHT ou um seu sal.

Serão agora descritos outros aspectos do presente invento.

Aqui, pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em cloreto de hidrogénio, ácido sulfúrico e um ácido sulfónico orgânico é utilizado como catalisador quando QHT ou um seu sal e o composto de carbonilo são condensados para produzir MSOQ. Nesse momento, a reacção pode ser realizada incorporando o catalisador numa solução tendo QHT ou um seu sal e o composto de carbonilo como materiais de partida preliminarmente dissolvidos num solvente, ou incorporando o catalisador ao mesmo tempo que se adicionam os materiais de partida. O modo de incorporação é adequadamente seleccionado tendo em conta os materiais de partida, a eficiência de manuseamento do catalisador, a operação da reacção, etc. Os tipos e concretizações preferidos do composto de carbonilo e o ácido sulfónico orgânico a serem utilizados aqui podem ser os mesmos ou substancialmente os mesmos utilizados no processo anteriormente mencionado de acordo com o primeiro aspecto do invento. O cloreto de hidrogénio é preferivelmente cloreto de hidrogénio contendo substancialmente nenhuma humidade, e o cloreto de hidrogénio gás é mais preferido do ponto de vista industrial. Por outro lado, o ácido sulfúrico é preferivelmente ácido sulfúrico altamente concentrado, e do ponto de vista industrial, ácido sulfúrico concentrado, em particular é preferido um que possua uma concentração de 95% pelo menos. Na reacção de condensação, para além do catalisador anterior, pode ser preferivelmente incorporado um agente de desidratação, de modo que a velocidade da reacção entre QHT e o composto de carbonilo possa ser ainda melhorada. Podem ser usados vários materiais desidratantes como agente de desidratação. Especificamente, podem ser por exemplo mencionados sais inorgânicos, óxidos inorgânicos e seus anidridos ou produtos derivados parcialmente desidratados. Como agente de desidratação, é preferido pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em sulfato de sódio, hidrogenossulfato de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de cálcio, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, zeólito, alumina, sílica e seus anidridos e produtos

parcialmente desidratados, do ponto de vista da disponibilidade económica e eficiência de manuseamento. Entre eles, o cloreto de cálcio ou zeólito são particularmente preferidos.

As quantidades de QHT ou um seu sal e do composto de carbonilo aqui utilizados como materiais de partida podem ser as mesmas ou substancialmente as mesmas tal como no anteriormente mencionado processo de acordo com o primeiro aspecto do presente invento.

A quantidade do cloreto de hidrogénio ou ácido sulfónico orgânico utilizado como catalisador não pode ser definida geralmente, uma vez que varia dependendo do tipo de composto de carbonilo e solvente, das condições reaccionais, do reactor, etc. No entanto, é habitualmente de 1 a 8 moles, preferivelmente de 2 a 5 moles por mole de material de partida de QHT ou um seu sal. De igual modo, a quantidade de ácido sulfúrico não pode geralmente ser definida tal como no caso do cloreto de hidrogénio, mas é habitualmente de 0,5 a 4 moles, preferivelmente de 1,0 a 3 moles por mole de QHT ou um seu sal. De modo similar, a quantidade do agente de desidratação não pode geralmente ser definida, mas é habitualmente de 0,01 a 5 partes em peso, preferivelmente de 0,05 a 3 partes em peso por parte em peso de QHT ou um seu sal.

Na reacção de condensação de QHT ou um seu sal e composto de carbonilo, é geralmente empregue um solvente. Exemplos específicos e exemplos preferidos de tal solvente, assim como a sua quantidade, podem ser iguais ou substancialmente iguais às anteriormente descritas.

Ao realizar a reacção de condensação de QHT ou um seu sal e o composto de carbonilo, a mistura dos materiais de partida tais como QHT ou um seu sal, o composto de carbonilo, o solvente, o catalisador e o agente de desidratação, e a ordem da sua adição podem adequadamente ser escolhidos tendo em consideração a eficiência de manuseamento destes materiais, a operação da reacção, o reactor, etc. Normalmente, uma quantidade pré-determinada do composto de carbonilo é adicionada a uma solução contendo QHT ou um seu sal dissolvido ou disperso num solvente, e depois é adicionada uma quantidade pré-determinada de catalisador, ou após a adição de agente de desidratação seguida da adição de

um tal catalisador, a reacção é levada a cabo, normalmente a uma temperatura de -15 a +50°C, preferivelmente de 0 a 30°C, durante 1 a 48 horas. Quando se utiliza cloreto de hidrogénio gás como catalisador, os materiais de partida são dissolvidos num solvente, e se necessário um agente de desidratação é adicionado à solução, e depois a reacção é levada a cabo borbulhando directamente o cloreto de hidrogénio gás na solução. Além disso, se a reacção é conduzida numa atmosfera de azoto por fornecimento de azoto gás durante a reacção evita-se a formação de reacções secundárias. A mistura da reacção contendo MSOQ assim obtido pode ser purificada por extracção ou reextracção com e.g. uma solução aquosa de hidróxido de sódio, clorofórmio ou ácido sulfúrico. A MSOQ purificada é por fim extraída com um solvente tal como *n*-hexano e obtida como uma substância oleosa, e fornecendo cloreto de hidrogénio gás ou adicionando uma solução de cloreto de hidrogénio em álcool isopropílico à solução extraída, é possível convertê-la num sal de adição ácida, tal como cloridrato de MSOQ, e obter cristais estáveis. A MSOQ assim obtida está normalmente sob a forma de uma mistura de T-MSOQ e C-MSOQ ou seus sais.

No processo da reacção de condensação de QHT ou um seu sal e o composto de carbonilo no presente invento, é utilizado um catalisador que é fácil de manejar e facilmente disponível numa escala industrial, quando comparado com o processo convencional revelado e.g. no anteriormente mencionado pedido publicado de patente europeia N° 0205248. Nomeadamente, o catalisador de complexo de éter etílico-trifluoreto de boro utilizado no processo convencional é altamente volátil e não é fácil de manejar, e não apenas isso, exige operações especiais de tratamento para prevenção da corrosão do reactor e de tratamento de água residual. Além disso, um tal catalisador é caro e dificilmente sempre disponível, ao passo que o catalisador anteriormente mencionado, utilizado na reacção de condensação do processo do presente invento não apresenta essas desvantagens.

Além disso, esta mistura de T-MSOQ e C-MSOQ ou seus sais é sujeita a uma reacção de isomerização de T-MSOQ ou seus sais de adição ácida para C-MSOQ na presença de um catalisador de um halogeneto de estanho, para obter um produto de reacção rico em C-MSOQ ou um seu sal. Como sais de adição ácida de T-MSOQ, podem ser utilizados sais de T-MSOQ

com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Exemplos específicos de ácidos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico e ácido sulfúmico; e ácidos orgânicos tais como ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido benzóico e ácido cinâmico.

O catalisador de halogeneto de estanho aqui utilizado pode ser o mesmo ou substancialmente o mesmo dos tipos e concretizações preferidas dos halogenetos de estanho descritos anteriormente. Contudo, como exemplos específicos, podem ser mencionados halogenetos estânicos tais como cloreto estânico, brometo estânico e suas misturas. O mais preferido é o cloreto estânico.

Além disso, quando um ácido inorgânico, um ácido orgânico, um álcool ou uma sua mistura é utilizado como co-catalisador juntamente com um tal catalisador de halogeneto de estanho, a reacção de isomerização pode ainda ser acelerada. Podem ser usados vários tipos de ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos como co-catalisadores. Exemplos específicos incluem ácidos inorgânicos tais como cloreto de hidrogénio, ácido sulfúrico e ácido fosfórico; e ácidos orgânicos tais como ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido vinilsulfónico, ácido acetilenossulfónico, ácido trifluorometanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido p-clorobenzenossulfónico, ácido dodecilbenzenossulfónico, e ácido naftalenossulfónico. Além disso, como álcool, também vários tipos podem ser usados. Como exemplo específico, pode ser mencionado um álcool de alquilo inferior. Preferivelmente podem ser usados álcool metílico, álcool etílico ou álcool n-ou iso-propílico.

Em relação a um tal catalisador, do ponto de vista e.g. da reactividade para isomerização e do rendimento da reacção, um halogeneto estânico é preferido como halogeneto de estanho. O cloreto estânico é particularmente preferido. Além disso, como co-catalisador anteriormente referido, é preferido pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em cloreto de hidrogénio, ácido sulfúrico, ácido

fosfórico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, álcool metílico, álcool etílico e álcoois n- e iso-propílico. Entre eles, o cloreto de hidrogénio ou álcool etílico são particularmente preferidos. Mais preferivelmente o cloreto estânico é utilizado como o anterior catalisador de halogeneto de estanho e o cloreto de hidrogénio e o álcool etílico são utilizados em combinação como co-catalisador. O anterior cloreto de hidrogénio é preferivelmente aquele que possui um teor de humidade inferior a um certo nível, e cloreto de hidrogénio anidro é o mais preferido.

A quantidade do anterior componente de catalisador de halogeneto de estanho não pode geralmente ser definida, dado que varia dependendo dos tipos do sal de adição ácida de T-MSOQ, do catalisador, do co-catalisador e do solvente, das condições reaccionais, do reactor, etc. Contudo, o catalisador de halogeneto de estanho é habitualmente empregue numa quantidade de 1 a 5 moles, preferivelmente de 1 a 3 moles por mole de T-MSOQ ou um seu sal de adição ácida. De igual modo, a quantidade de componente de co-catalisador não pode geralmente ser definida. Contudo, no caso de um álcool, a quantidade é normalmente de 0,1 a 2 moles, preferivelmente de 0,3 a 1,2 moles por mole de T-MSOQ ou um seu sal de adição ácida. Além disso, no caso de um ácido inorgânico ou um ácido orgânico, a quantidade é habitualmente de 0,1 a 5 moles, preferivelmente de 0,1 a 1 mole. Além disso, a concentração de ácido do ácido inorgânico ou ácido orgânico como co-catalisador não pode geralmente ser definida, dado que varia dependendo do tipo de ácido e de outras condições reaccionais. Contudo, um tal ácido pode ser usado em várias concentrações. No caso em que o catalisador ácido não é apenas eficaz como componente de catalisador mas também forma um sal de adição ácida com T-MSOQ, será necessário incorporar adicionalmente uma quantidade requerida para a formação do sal para além da quantidade como solvente.

Neste passo da reacção de isomerização é geralmente empregue um solvente. Exemplos específicos e exemplos preferidos de um tal solvente podem ser os mesmos ou substancialmente os mesmos do processo de acordo com o primeiro aspecto do presente invento. Pode ser empregue qualquer solvente desde que seja inerte para a reacção. A quantidade do solvente não pode geralmente ser definida, mas o solvente é habitualmente utilizado numa quantidade de 20 a

60 partes em peso por parte em peso do material de partida de T-MSOQ. Além disso, em relação ao anterior solvente, quando um álcool (tal como álcool etílico) está contido como agente estabilizante como no caso de clorofórmio, é necessário adicionalmente incorporá-lo numa quantidade requerida como co-catalisador para a anterior reacção de isomerização para além da quantidade utilizada como solvente.

Neste passo da reacção de isomerização, a mistura de materiais de partida tais como T-MSOQ ou seus sais de adição ácida, o solvente, o catalisador e o co-catalisador, e a ordem da sua adição podem adequadamente ser seleccionados tendo em consideração a eficiência de manuseamento destes materiais, da operação da reacção, do reactor, etc. Normalmente, uma quantidade pré-determinada de um catalisador de halogeneto de estanho, ou um tal catalisador de halogeneto de estanho e um ácido inorgânico ou um ácido orgânico como co-catalisador, são adicionados a uma solução tendo T-MSOQ ou seus sais de adição ácida dissolvidos ou dispersos num solvente contendo um álcool como co-catalisador para a reacção de isomerização, e depois a reacção de isomerização é levada a cabo normalmente a uma temperatura de -15 a +50°C, preferivelmente de 0 a +20°C, durante 1 a 48 horas. Quando a reacção de isomerização é realizada, o halogeneto de estanho ou o co-catalisador pode ser introduzido de uma vez, ou pode ser introduzido de modo dividido. Além disso, os sais de adição ácida de T-MSOQ podem ser os sais de adição ácida produzidos preliminarmente. Além disso, no caso em que é usado cloreto de hidrogénio como co-catalisador, pode ser borbulhado cloreto de hidrogénio gás na solução reaccional. Além disso, no sistema reaccional, T-MSOQ e um componente ácido, ou um componente ácido como co-catalisador, podem reagir para formar um sal de adição ácida de T-MSOQ, e depois pode ser realizada a reacção de isomerização. Além disso, esta reacção de isomerização pode ser levada a cabo numa atmosfera de azoto fornecendo azoto gás.

Após completação da reacção de isomerização, o produto reaccional assim obtido é sujeito a um pós-tratamento de acordo com um processo convencional. Por exemplo, o produto reaccional é purificado adequadamente por lavagem, extracção ou tratamento com água, solução aquosa de hidróxido de sódio. Clorofórmio ou ácido sulfúrico. A MSOQ purificada é extraída com um solvente tal como n-hexano e obtida como uma

substância oleosa. Para obter ainda cristais estáveis, pode ser convertida e tomada na forma de um sal de adição ácida de MSOQ. Como sais de adição ácida de MSOQ podem ser mencionados vários sais de ácidos inorgânicos ou orgânicos, como referido anteriormente. Por exemplo, quando MSOQ vai ser convertida em cloridrato de MSOQ pode fornecer-se cloreto de hidrogénio gás, ou uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico à referida solução de extracto de MSOQ como uma substância oleosa, para conversão no cloridrato de MSOQ. Além disso, quando se vai converter num fosfato de MSOQ, pode adicionar-se uma solução aquosa de ácido fosfórico e uma solução contendo um álcool tal como álcool metílico ou álcool etílico à referida solução de extracto de MSOQ como uma substância oleosa, para a converter em fosfato de MSOQ.

A T-MSOQ ou o seu sal de adição ácida a ser utilizada neste passo de isomerização não está limitada a nenhuma concentração específica de T-MSOQ, e pode ser empregue qualquer concentração. Por exemplo, pode ser composta apenas por T-MSOQ ou um seu sal de adição ácida, ou pode ser uma contendo uma pequena ou grande quantidade de C-MSOQ para além da T-MSOQ. Sujeitando a T-MSOQ ou um seu sal de adição ácida isolada ou uma sua mistura com C-MSOQ ou um seu sal a um tal passo de isomerização, pelo menos 40%, preferivelmente pelo menos 50% da T-MSOQ ou o seu sal de adição ácida podem ser isomerizados em C-MSOQ para obter um produto enriquecido em C-MSOQ. A C-MSOQ ou um seu sal de adição ácida purificada e tomada como anteriormente referido pode ser prontamente isolada por cromatografia em coluna, cristalização fraccionada ou uma sua combinação, ou por vários outros métodos.

Através do anteriormente referido passo de isomerização do presente invento, uma grande quantidade de C-MSOQ pode ser produzida pela reacção de isomerização de T-MSOQ ou seus sais de adição ácida, tal como comparado com os processos convencionais divulgados nos anteriormente mencionados pedido publicado de patente europeia N.º 0205247 e patente US 4861886. Em particular, no estado da técnica desta última, é divulgado o uso de um ácido de Lewis de um halogeneto de metal, ácido sulfúrico ou um ácido sulfónico orgânico como catalisador da reacção de isomerização, mas não existe uma descrição específica em relação a um catalisador de um halogeneto de estanho tal como utilizado no presente invento.

Além disso, de acordo com o presente invento, uma grande quantidade de C-MSOQ ou um seu sal pode ser produzida quando comparada com o catalisador divulgado no estado da técnica. Assim, de acordo com o presente invento, não apenas o rendimento de C-MSOQ pode ser melhorado no passo de isomerização, como também é possível reduzir as cargas nos passos de purificação e separação de C-MSOQ do produto de reacção.

Em seguida o presente invento será descrito em maior detalhe com referência a Exemplos. Contudo, deverá ser entendido que o presente invento não é, de modo algum, restringido por tais Exemplos específicos.

Exemplo 1

Carregaram-se, num frasco de 200 ml de quatro tubuladuras, equipado com um agitador, um termómetro e um tubo de cloreto de cálcio, 3,46 g de 3-hidroxí-3-mercaptop-metilquinuclidina (QHT) e 149,2 g de clorofórmio, e arrefeceu-se a 4°C com água gelada. Em seguida adicionaram-se 3,96 g de acetaldeído. Enquanto se mantinha a temperatura a um nível de 5 a 10°C, adicionaram-se gota a gota 15,63 g de cloreto estânico, durante um período de cerca de 30 minutos. Depois a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 24 horas com agitação.

A um produto de reacção branco do tipo lama foram adicionados 50 g de água, e o produto foi dissolvido. Em seguida, foram adicionados gota a gota 27 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 48%, para converter a solução a fortemente alcalina. A camada inferior de clorofórmio foi separada, e adicionaram-se 10 g de clorofórmio à camada aquosa restante, para re-extracção. Em seguida, a esta camada de clorofórmio, foram adicionados 23,4 g de ácido sulfúrico a 5%, para conversão a um sulfato, o qual foi então extraído em água. Depois a solução foi de novo tornada alcalina com 12,7 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%, para libertar o produto desejado, o qual foi então extraído quatro vezes com 8 g de hexano. A camada extraída de *n*-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e em seguida o sulfato de sódio foi removido através de filtração, para se obter uma solução em hexano de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina (MSOQ).

A esta solução em hexano, adicionaram-se gota a gota 3,6 g de uma solução de ácido clorídrico a 15%/álcool isopropílico, a fim de ser obtido o cloridrato de MSOQ. Os cristais brancos precipitados foram recolhidos por meio de filtração, para obter 3,67 g de uma mistura de cloridratos de MSOQ na forma *cis* e na forma *trans* (rendimento para QHT: 78%). A razão da forma *cis* para a forma *trans* nesta mistura foi analisada por cromatografia líquida, pelo que se obteve C-MSOQ/T-MSOQ = 91/9 (razão ponderal).

Exemplo 2

A um frasco de 200 ml de quatro tubuladuras, tal como o utilizado no Exemplo 1, carregaram-se 3,46 g de QHT e 74,5 g de clorofórmio, e arrefeceu-se a 4°C com água gelada. Em seguida, adicionaram-se 2,64 g de acetaldeído. Enquanto se mantinha a temperatura a um nível de 5 a 10°C, adicionaram-se gota a gota 13,8 g de oxicloreto de fósforo, durante um período de cerca de 30 minutos. Depois a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 24 horas com agitação.

Foi realizado um pós-tratamento do mesmo modo que no Exemplo 1, para se obter 2,0 g de cloridrato de MSOQ (rendimento para QHT: 42,5%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto foi de 65/35 (razão ponderal).

Exemplo 3

A um frasco de 200 ml de quatro tubuladuras, tal como o utilizado no Exemplo 1, carregaram-se 3,46 g de QHT e 74,5 g de clorofórmio e arrefeceu-se a uma temperatura de 5 a 10°C, com água gelada. Em seguida, adicionaram-se 2,64 g de acetaldeído. Enquanto se mantinha ao mesmo nível, adicionaram-se 4,41 g de ácido fosfórico a 99% e a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 24 horas com agitação.

Foi realizado um pós-tratamento do mesmo modo que no Exemplo 1, para se obter 1,4 g de cloridrato de MSOQ (rendimento para QHT: 29,7%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto foi de 72/28 (razão ponderal).

Exemplo 4

A um frasco de 200 ml de quatro tubuladuras, tal como o utilizado no Exemplo 1, carregaram-se 3,46 g de QHT e 74,5 g de clorofórmio e arrefeceu-se a uma temperatura de 5 a 10°C, com água gelada. Em seguida, adicionaram-se 2,64 g de acetaldeído. Enquanto se mantinha a temperatura ao mesmo nível, adicionaram-se 7,74 g de anidrido *p*-tolueno-sulfónico e a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 24 horas com agitação.

Foi realizado um pós-tratamento do mesmo modo que no Exemplo 1, para se obter 3,1 g de cloridrato de MSOQ (rendimento para QHT: 65,8%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto foi de 67/33 (razão ponderal).

Exemplo Comparativo 1

A um frasco de 200 ml de quatro tubuladuras, tal como o utilizado no Exemplo 1, carregaram-se 3,46 g de QHT e 74,5 g de clorofórmio, e arrefeceu-se a uma temperatura de 0 a 5°C, com água gelada. Em seguida, adicionaram-se 2,64 g de acetaldeído. Enquanto se mantinha a temperatura a um nível de 5 a 10°C, adicionaram-se gota a gota 12,8 g do composto de complexo de trifluoreto de boro-éter etílico. Depois a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante duas horas com agitação.

Foi realizado um pós-tratamento do mesmo modo que no Exemplo 1, para se obter 1,75 g de cloridrato de MSOQ (rendimento para QHT: 37,1%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto foi de 58/42 (razão ponderal).

Exemplo 5

(1) A um frasco de 500 ml de quatro tubuladuras equipado com agitador, termómetro e um tubo de cloreto de cálcio, carregaram-se 10,6 g de QHT (pureza: 98,3%), 222,8 g de clorofórmio, 31,7 g de tolueno e 2,2 g de dimetilsulfóxido, e juntaram-se depois 17,3 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 12,2 g de sulfato de sódio anidro. Depois, foram borbulhados 9,8 g de cloreto de hidrogénio gás durante um período de duas horas, e depois a

mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 6 horas com agitação.

À mistura reaccional, juntaram-se 125,7 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, os sais inorgânicos não dissolvidos foram separados por filtração, e os sais inorgânicos foram lavados com 18,9 g de clorofórmio. O filtrado foi sujeito a separação líquida, e a camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntou-se 100,5 g de ácido sulfúrico a 5% para obter o desejado sulfato de MSOQ. Depois, foi novamente tornada alcalina com 54,6 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois extraída quatro vezes com 33 g de n-hexano. A camada de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro e depois o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano, juntaram-se 18,0 g de uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20% gota a gota para obter cloridrato de MSOQ. Após agitação durante 3 horas, os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 10,1 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (pureza: 95,8%, rendimento de produto puro para QHT: 68,5%).

(2) Num frasco de 500 ml, de quatro tubuladuras equipado com um agitador e um termómetro, carregaram-se 4,9 g (0,02 mol) da mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ obtida no passo anterior (1) (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 50,5/49,5) e 34 ml de clorofórmio (este clorofórmio continha 0,5% em peso de álcool etílico), e juntaram-se 17 ml de uma solução de clorofórmio contendo 0,2 g de cloreto de hidrogénio (este clorofórmio também continha 0,5% em peso de álcool etílico) com agitação. Depois, juntaram-se 7,8 g de cloreto estânico gota a gota ao longo de um período de 30 minutos, e realizou-se uma reacção de isomerização com agitação a temperatura ambiente durante 24 horas.

Ao produto reaccional juntaram-se 50 ml de água e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 48% com agitação, para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, a camada de clorofórmio foi separada. À solução aquosa juntaram-se 10 ml de clorofórmio para re-extracção. Estas

camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 24,0 g de ácido sulfúrico a 5% para converter a MSOQ na mistura reaccional num sulfato, que foi depois dissolvido em água. A esta camada aquosa juntou-se novamente uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para a tornar fortemente alcalina e para libertar a MSOQ na mistura reaccional. Depois, extraiu-se quatro vezes com 15 ml de n-hexano. A camada extraída de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois, juntou-se uma solução de álcool isopropílico contendo 20% de ácido clorídrico gota a gota, para converter a MSOQ na mistura reaccional num cloridrato, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração e secos para obter 4,4 g de uma mistura contendo cloridratos de C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento para o material inicial de mistura de cloridratos de MSOQ: 92,1%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, pelo que C-MSOQ/T-MSOQ era 98,6/1,4 (razão ponderal).

Exemplo 6

Num frasco de 500 ml de quatro tubuladuras tal como usado no Exemplo 5(1), carregaram-se 18,5 g de QHT (pureza: 93,3%), 260,0 g de clorofórmio, 37,0 g de tolueno e 2,6 g de dimetilsulfóxido, e juntaram-se 19,8 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 18,0 g de peneiros moleculares 3A, e depois borbulharam-se 9,4 g de cloreto de hidrogénio gás durante um período de duas horas. Depois a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 17,5 horas com agitação.

À mistura reaccional juntaram-se 209,5 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, os peneiros moleculares 3A foram removidos por filtração, e os peneiros moleculares 3A foram lavados com 31,5 g de clorofórmio. O filtrado foi sujeito a separação líquida. A camada aquosa foi novamente extraída com clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntou-se 165,5 g de ácido sulfúrico a 5% para converter a desejada MSOQ num sulfato. Depois, foi novamente tornada alcalina com 91,0 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois extraída quatro vezes com 55,0

g de n-hexano. A camada de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano juntaram-se 23,2 g de uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20% gota a gota para obter um cloridrato de MSOQ, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 16,0 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (pureza: 95,1%, rendimento de produto puro para QHT: 64,6%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 50,0/50,0 (razão ponderal).

Exemplo 7

Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras tal como usado no Exemplo 5(1), carregaram-se 10,6 g de QHT (pureza: 98,3%), 222,8 g de clorofórmio, 31,7 g de tolueno e 2,2 g de dimetilsulfóxido, e juntaram-se 17,3 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, borbulharam-se 9,8 g de cloreto de hidrogénio gás durante um período de duas horas. Depois, a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 18 horas com agitação.

À mistura reaccional juntaram-se 125,7 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina, e a solução foi sujeita a separação líquida para obter uma camada de clorofórmio. A camada aquosa foi re-extraída com 57,2 g de clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 100,5 g de ácido sulfúrico a 5% para obter o desejado sulfato de MSOQ. Depois, foi novamente tornada alcalina com 54,6 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois extraída quatro vezes com 33,0 g de n-hexano. A camada de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois, o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano, juntaram-se 17,0 g de uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20% gota a gota para obter o cloridrato de MSOQ, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 9,3 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (pureza: 94,7%, rendimento de

produto puro para QHT: 62,3%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 50,0/50,0 (razão ponderal).

Exemplo 8

Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras tal como usado no Exemplo 5(1), carregaram-se 9,0 g de QHT (pureza: 95,7%), 130,0 g de clorofórmio, 18,5 g de tolueno e 1,3 g de dimetilsulfóxido, e juntou-se 9,9 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 15,0 g de ácido sulfúrico concentrado a 98% gota a gota durante um período de duas horas. Depois, a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 18 horas com agitação.

À mistura reaccional juntaram-se 90,0 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, os sais inorgânicos não dissolvidos foram removidos por filtração, e os sais inorgânicos foram lavados com 33,0 g de clorofórmio. O filtrado foi sujeito a separação líquida. A camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 67,0 g de ácido sulfúrico a 5% para obter o desejado sulfato de MSOQ. Depois, foi novamente tornada alcalina com 38,0 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois extraída quatro vezes com 19,0 g de n-hexano. A camada de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois, o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano, juntaram-se 17,0 g de uma solução de álcool isopropílico contendo 20% de ácido clorídrico gota a gota para obter cloridrato de MSOQ, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 7,0 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (pureza: 93,7%, rendimento de produto puro para QHT: 55,7%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 51,7/48,3 (razão ponderal).

Exemplo comparativo 2

Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras tal como usado no Exemplo 5(1), carregaram-se 10,6 g de QHT (pureza: 98,3%), 222,8 g de clorofórmio, 31,7 g de tolueno e 2,2 g de dimetilsulfóxido, e juntaram-se 17,3 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 37,5 g de éter etílico-BF₃ gota a gota durante um período de duas horas. Depois, a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante duas horas com agitação.

O pós-tratamento foi realizado do mesmo modo que no Exemplo 5(1), para obter 10,5 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (pureza: 94,1%, rendimento de produto puro para QHT: 70,0%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 60,3/39,7 (razão ponderal).

Exemplo 9

Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras equipado com um agitador, um termómetro e um tubo de cloreto de cálcio, carregaram-se 450 g de uma solução de QHT em clorofórmio (correspondente a 0,158 mol de QHT) e juntaram-se 31,3 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 22,4 g de sulfato de sódio anidro. Depois adicionaram-se 31,0 g de ácido sulfúrico concentrado a 98% gota a gota durante um período de 30 minutos. Depois, a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 20 horas com agitação.

À mistura reaccional, juntaram-se 253 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, os sais inorgânicos precipitados foram recolhidos por filtração, e os sais inorgânicos foram lavados com 50,0 g de clorofórmio. O filtrado foi sujeito a separação líquida, e a camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 188 g de ácido sulfúrico a 5% para obter o desejado sulfato de MSOQ. Depois, foi novamente tornada alcalina com 102 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois

extraída quatro vezes com 61,0 g de n-hexano. A solução de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e depois o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano, juntaram-se 23,0 g de uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20% gota a gota para obter cloridrato de MSOQ, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 22,3 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (rendimento: 60,0%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 50,0/50,0 (razão ponderal).

Exemplo comparativo 3

Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras tal como usado no Exemplo 9, carregaram-se 285 g de uma solução em clorofórmio de QHT (correspondente a 0,1 mol de QHT), e juntaram-se 19,8 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 42,5 g de BF₃.éter etílico gota a gota durante um período de 30 minutos. Depois, a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 3 horas com agitação.

À mistura reaccional, juntaram-se 147 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, os sais inorgânicos precipitados foram filtrados, e os sais inorgânicos foram lavados com 22,0 g de clorofórmio. O filtrado foi sujeito a separação líquida, e a camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 117 g de ácido sulfúrico a 5% para obter o desejado sulfato de MSOQ. Depois, foi novamente tornada alcalina com 64,0 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois extraída quatro vezes com 38,0 g de n-hexano. A camada de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois, o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano, juntaram-se 14,0 g de um álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20% gota a gota para obter cloridrato de MSOQ, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 14,4 g de uma mistura de

cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (rendimento: 61,2%). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 61,5/38,5 (razão ponderal).

Exemplo 10

Num frasco de 300 ml e quatro tubuladuras equipado com um agitador e um termómetro, carregaram-se 4,7 g (0,02 mol) de material de partida de cloridrato de MSOQ (razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 0,7/99,3) e 100 ml de clorofórmio, e juntaram-se 7,8 g (0,03 mol) de cloreto estânico gota a gota durante um período de 5 minutos com agitação. Além disso, juntaram-se 0,15 g de ácido sulfúrico concentrado, e realizou-se uma reacção de isomerização sob agitação da mistura a temperatura ambiente durante 24 horas.

Ao produto reaccional branco tipo lama, juntaram-se 50 ml de água, e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 48% com agitação para tornar o produto reaccional fortemente alcalino. Depois, a camada de clorofórmio foi separada. A camada aquosa foi re-extraída com 10 ml de clorofórmio. As camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 33 g de ácido sulfúrico a 3,5% para converter a MSOQ na mistura reaccional num sulfato, que foi depois dissolvido em água. Esta camada aquosa foi novamente tornada fortemente alcalina pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar MSOQ na mistura reaccional. Depois, foi extraída quatro vezes com 15 ml de n-hexano. O extracto da camada de n-hexano foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e juntou-se uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 16% gota a gota para converter a MSOQ na mistura reaccional num cloridrato, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração e secos para obter 4,03 g de uma mistura compreendendo cloridratos de C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento do material de partida de MSOQ: 85,7%, o mesmo se aplica daqui em diante). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 97/3 (razão ponderal).

Exemplo 11

A reacção foi levada a cabo do mesmo modo que no Exemplo 10 excepto que o cloreto estânico foi alterado para 15,63 g

(0,06 mol), o ácido sulfúrico concentrado foi alterado para 1 g e o tempo de reacção foi alterado para 5 horas, e o pós-tratamento do produto reaccional foi realizado para obter 3,82 g de cloridrato de MSOQ compreendendo C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento: 81,3%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto era de 94/6 (razão ponderal).

Exemplo 12

A reacção foi realizada do mesmo modo que no Exemplo 10 excepto que o solvente foi alterado para cloreto de metileno, e o pós-tratamento do produto reaccional foi realizado para obter 4,06 g de cloridrato de MSOQ compreendendo C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento: 86,4%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto era de 95/5 (razão ponderal).

Exemplo 13

A um frasco de 300 ml e quatro tubuladuras tal como usado no Exemplo 10, carregaram-se 3,4 g (0,012 mol) de material de partida de fosfato de MSOQ (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 9/91) e 100 ml de clorofórmio, e juntaram-se 4,2 g (0,016 mol) de cloreto estânico gota a gota durante um período de 5 minutos sob agitação. A reacção de isomerização foi realizada sob agitação da mistura a temperatura ambiente durante 20 horas.

Depois, do mesmo modo que no Exemplo 10, o pós-tratamento do produto reaccional foi realizado para obter 2,02 g de cloridrato de MSOQ compreendendo C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento: 71,3%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto era de 87/13 (razão ponderal).

Exemplo 14

A reacção foi realizada do mesmo modo que no Exemplo 10 excepto que foi usado como material de partida fosfato de MSOQ (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 9/91) numa quantidade de 5,94 g (0,02 mol), e o pós-tratamento do produto reaccional foi realizado para obter 3,39 g de cloridrato de MSOQ compreendendo C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento: 72,1%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto era de 96/4 (razão ponderal).

Exemplo comparativo 4

A reacção foi realizada do mesmo modo que no Exemplo 10 excepto que não foi adicionado cloreto estânico embora fosse adicionado 1 g de ácido sulfúrico concentrado. A razão C-MSOQ/T-MSOQ no sistema reaccional após 24 horas era de 20/80 (razão ponderal).

Exemplo 15

Num frasco de 1 l e quatro tubuladuras equipado com um agitador e um termómetro, carregaram-se 23,55 g (0,1 mol) de material de partida de cloridrato de MSOQ (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 60,4/39,6) e 250 ml (1 mol por T-MSOQ) de clorofórmio (contendo 0,5% em peso de álcool etílico, o mesmo se aplica nos seguintes Exemplos 16 e 17). Depois juntaram-se 39,08 g (0,15 mol) de cloreto estânico gota a gota durante um período de 30 minutos com agitação, e a reacção de isomerização foi realizada sob agitação a temperatura ambiente durante 24 horas. A um produto reaccional do tipo lama branca juntaram-se 250 ml de água e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 48% com agitação, para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, a camada de clorofórmio foi separada. A camada aquosa foi re-extraída pela adição de 50 ml de clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 117 g de ácido sulfúrico a 5% para converter a MSOQ na mistura reaccional a um sulfato, que foi então dissolvido em água. Esta camada aquosa foi novamente tornada fortemente alcalina pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a MSOQ na mistura reaccional. Depois, foi extraída quatro vezes com 75 ml de n-hexano. A camada de extracto de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e depois juntou-se uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 16% gota a gota para converter a C-MSOQ na mistura reaccional a um cloridrato. Os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração e secos para obter 22,3 g de uma mistura compreendendo cloridratos de C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento do material de partida de MSOQ: 94,8%, o mesmo se aplica daqui em diante). Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 98,2/1,8 (razão ponderal).

Exemplo 16

Num frasco de 3 l e quatro tubuladuras equipado com um agitador e um termómetro, carregaram-se 70,65 g (0,3 mol) de material de partida de cloridrato de MSOQ (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 56,8/43,2) e 550 ml de clorofórmio, e juntaram-se uma solução contendo 2,2 g de ácido clorídrico (calculado como cloreto de hidrogénio) e 200 ml de clorofórmio (1 mol de álcool etílico total por T-MSOQ, 0,2 mol de HCl por T-MSOQ) com agitação. Depois, juntaram-se 117,2 g (0,45 mol) de cloreto estânico gota a gota durante um período de 30 minutos, e a mistura reagiu a temperatura ambiente durante 24 horas.

Realizou-se um pós-tratamento do mesmo modo que no Exemplo 15 para obter 66,14 g de cloridrato de MSOQ compreendendo C-MSOQ e T-MSOQ (rendimento: 93,6%). A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto era de 98,7/1,3 (razão ponderal).

Exemplo 17

Num reactor GL de 100 l, carregaram-se 3,768 g (16 moles) de material de partida de cloridrato de MSOQ (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 6,6/93,4) e 49,3 kg de clorofórmio, e juntou-se uma solução contendo 0,12 kg (calculado como cloreto de hidrogénio) de ácido clorídrico e 10,8 kg de clorofórmio (0,5 mol de álcool etílico total por T-MSOQ, 0,21 mol de HCl por T-MSOQ) com agitação. Depois, juntaram-se 3,908 g de cloreto estânico gota a gota durante um período de 40 minutos, e a mistura reagiu a uma temperatura de 25 a 30°C durante 20 horas. A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto reaccional era de 98,7/1,3 (razão ponderal), e a quantidade era de 3,617 g (rendimento: 96%).

Exemplo 18

Num frasco de 100 ml e quatro tubuladuras equipado com um agitador e um termómetro, carregaram-se 4,7 g (0,02 mol) de material de partida de cloridrato de MSOQ (a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 56,8/43,2) e 50 ml de cloreto de metileno, e juntaram-se 7,8 g (0,03 mol) de cloreto estânico gota a gota durante um período de 10 minutos com agitação. A mistura reagiu a temperatura ambiente durante 24 horas. A razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto reaccional era

de 88,3/11,7 (razão ponderal). Depois, a este produto reaccional juntaram-se 0,3 g de álcool etílico em cloreto de metileno (0,8 mol por T-MSOQ), seguindo-se a mesma reacção, tendo-se a razão C-MSOQ/T-MSOQ do produto reaccional igual a 97,1/2,9 (razão ponderal), e a quantidade era de 4,25 g (rendimento: 90,5%).

Exemplo 19

A reacção foi realizada do mesmo modo que no Exemplo 18 excepto que o solvente foi alterado para 1,2-dicloroetano, pelo que a razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto reaccional era de 90,1/9,9 (razão ponderal). Depois, a este produto reaccional juntou-se álcool etílico, seguindo-se a mesma reacção, pelo que a razão C-MSOQ/T-MSOQ deste produto reaccional era de 97,1/2,9 (razão ponderal), e a quantidade era de 4,28 (rendimento: 91%).

Exemplo 20

(1) Num frasco de quatro tubuladuras equipado com um agitador, um termómetro, um tubo de cloreto de cálcio e um tubo de fornecimento de gás, carregaram-se 13,9 g (0,1 mol) de espiro(oxilano-2,3')quinuclidina (daqui em diante referido simplesmente como QE), 260,0 g de clorofórmio, 31,7 g de tolueno e 1,72 g de anidrido p-toluenossulfónico. Depois, borbulhando sulfureto de hidrogénio gás a uma taxa de 18,6 ml por minuto a temperatura ambiente com agitação, a reacção foi realizada durante 6 horas, pelo que o pico de QE desapareceu à medida que a reacção era monitorada por cromatografia gasosa, e obteve-se uma solução mista de QHT em clorofórmio e tolueno.

(2) Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras equipado com um agitador, um termómetro e um tubo de cloreto de cálcio, carregaram-se a solução mista obtida no anterior passo (1) e 19,8 g de acetaldeído a uma temperatura de 10 a 15°C sob arrefecimento com água gelada. Mantendo a temperatura ao mesmo nível, juntaram-se 14,2 g de sulfato de sódio anidro. Depois, juntou-se ácido sulfúrico concentrado a 98% gota a gota durante um período de 30 minutos, e depois a mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 5 horas com agitação.

À mistura reaccional, juntaram-se 209,5 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% gota a gota para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, os sais inorgânicos não dissolvidos foram separados por filtração, e os sais inorgânicos foram lavados com 31,5 g de clorofórmio. O filtrado foi sujeito a separação líquida. A camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio. As camadas de clorofórmio foram reunidas e juntaram-se 165,5 g de ácido sulfúrico a 5% para obter o desejado sulfato de MSOQ. Depois, foi novamente tornada alcalina com 91,0 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para libertar a desejada MSOQ, que foi depois extraída quatro vezes com 55 g de n-hexano. A camada de n-hexano foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois, o sulfato de sódio foi removido por filtração para obter uma solução de MSOQ em n-hexano. A esta solução de n-hexano juntaram-se 32,4 g de uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20% gota a gota para obter cloridrato de MSOQ. Após agitação durante 3 horas, os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração para obter 18,3 g de uma mistura de cloridratos de T-MSOQ e C-MSOQ (pureza: 95,0%, rendimento de produto puro para QE: 73,8%, a razão ponderal de C-MSOQ/T-MSOQ era de 60,0/40,0).

(3) Num frasco de 500 ml e quatro tubuladuras equipado com um agitador e um termómetro, carregaram-se 4,9 g (0,02 mol) da mistura de T-MSOQ e C-MSOQ obtida no anterior passo (2) e 34 ml de clorofórmio (este clorofórmio continha 0,5% em peso de álcool etílico), e juntaram-se 17 ml de uma solução de clorofórmio contendo 0,2 g de cloreto de hidrogénio (este clorofórmio também continha 0,5% em peso de álcool etílico) com agitação. Depois, juntaram-se 7,8 g de cloreto estânico gota a gota durante um período de 30 minutos, e a reacção de isomerização foi realizada a temperatura ambiente durante 24 horas com agitação.

Ao produto reaccional juntaram-se 50 ml de água e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 48% com agitação, para tornar a mistura reaccional fortemente alcalina. Depois, a camada de clorofórmio foi separada. A camada aquosa foi re-extraída pela adição de 10 ml de clorofórmio. Estas camadas de clorofórmio foram reunidas, e juntaram-se 24,0 g de ácido sulfúrico a 5% para converter a MSOQ na mistura reaccional a um sulfato, que foi depois dissolvido em água. A esta camada aquosa, juntou-se novamente uma solução aquosa de hidróxido

de sódio a 10% para a tornar fortemente alcalina, para libertar MSOQ na mistura reaccional. Depois, a libertada MSOQ foi extraída quatro vezes com 15 ml de n-hexano. A camada de n-hexano extraída foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e depois juntou-se uma solução de álcool isopropílico contendo ácido clorídrico a 20%, gota a gota para converter a MSOQ na mistura reaccional a um cloridrato, e os cristais brancos precipitados foram recolhidos por filtração e secos para obter 4,4 g de uma mistura compreendendo cloridratos de C-MSOQ e T-MSOQ. Em relação a esta mistura, a razão de C-MSOQ para T-MSOQ foi analisada por cromatografia líquida, tendo-se C-MSOQ/T-MSOQ igual a 98,5/1,5 (razão ponderal).

No presente invento, a C-MSOQ ou um seu sal pode ser produzida directamente fazendo reagir QHT ou um seu sal e um composto de carbonilo na presença de um determinado catalisador específico, ou é possível condensar estes materiais de partida na presença de um determinado catalisador para produzir uma mistura de T-MSOQ e C-MSOQ ou sais destas, e depois isomerizar esta mistura a C-MSOQ na presença de um determinado catalisador específico para obter C-MSOQ ou um seu sal. Através de tais processos, o produto de reacção contém uma elevada proporção de C-MSOQ.

Em conformidade, é possível obter uma grande quantidade de C-MSOQ ou de um seu sal, ou reduzir as cargas nos passos de preparação e purificação de C-MSOQ a partir do produto de reacção. Em concordância, de acordo com o presente invento, é possível produzir industrial e vantajosamente C-MSOQ, a qual é útil para o tratamento de doenças do sistema nervoso central em mamíferos, em particular para o tratamento de doenças devidas a distúrbios da função colinérgica central e doenças auto-imunes que são chamadas de síndrome de Sjogren.

Lisboa, 2009-07-06

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina, o qual compreende a isomerização da forma *trans* de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina ou seus sais de adição ácida na presença de um catalisador de um halogeneto de estanho, para produzir a forma *cis* de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina ou um seu sal.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a isomerização é realizada na presença de um co-catalisador feito a partir de pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em ácidos inorgânicos, ácidos orgânicos e álcoois.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o co-catalisador é feito a partir de pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em cloreto de hidrogénio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, álcool metílico, álcool etílico e álcoois n- e iso-propílico.

4. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a isomerização é realizada na presença de cloreto de hidrogénio e álcool etílico como co-catalisador.

5. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a isomerização é realizada a uma temperatura reaccional de -15 a +50°C na presença de 1 a 5 moles do catalisador de um halogeneto de estanho, e de 0,1 a 5 moles do co-catalisador, por mole da forma *trans* de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina ou seus sais de adição ácida.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que 3-hidroxi-3-mercaptometil-quinuclidina ou um seu sal e um composto de carbonilo são condensados na presença de pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em cloreto de hidrogénio, ácido sulfúrico e um ácido sulfónico orgânico, para produzir uma mistura da forma *trans* e da forma *cis* de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')-quinuclidina ou seus sais, e esta mistura é sujeita à anteriormente referida isomerização para produzir a forma *cis* de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina ou um seu sal.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que a condensação é realizada na presença de um agente de desidratação.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, em que o agente de desidratação é pelo menos um membro seleccionado do grupo que consiste em sulfato de sódio, hidrogenossulfato de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de cálcio, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, zeólito, alumina, sílica, e anidridos e seus produtos parcialmente desidratados.

9. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o composto de carbonilo é acetaldeído.

10. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 6, em que o catalisador é cloreto estânico.

11. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, em que a reacção é realizada na presença de um solvente.

Lisboa, 2009-07-06

RESUMO

"Processo para a produção de 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina"

Processo para produzir 2-metilespiro(1,3-oxatiolano-5,3')quinuclidina (MSOQ), que compreende a isomerização de 3-hidroxi-3-mercaptometilquinuclidina (QHT) ou um seu sal, na presença de um catalisador de um halogeneto de estanho, para produzir a forma *cis* de 2-MSOQ ou um seu sal.