

(11) **Número de Publicação:** PT 92389 B

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6)

C07D471/06 A	C07D498/06 B
A61K031/505 B	A61K031/535 B
C07D471/06 C	C07D239:00 C

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

(22) Data de depósito: 1989.11.23	(73) Titular(es): HOECHST ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED ROUTE 202-206 NORTH SOMERVILLE, NEW JERSEY 08876 US
(30) Prioridade: 1988.11.25 US 276259	
(43) Data de publicação do pedido: 1990.05.31	(72) Inventor(es): GREGORY MICHAEL SHUTSKE US KEVIN JAMES KAPPLES US
(45) Data e BPI da concessão: 03/95 1995.03.03	(74) Mandatário(s): JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) **Epígrafe:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS DA 1,2,3,4- - TETRAHIDROACRIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) **Resumo:**

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92 389

NOME: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETRO-
CÍCLICOS FUNDIDOS DA 1,2,3,4-TETRAHIDROACRIDINA
E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Gregory Michael Shutske e Kevin James Kapples,
residentes nos E.U.A.

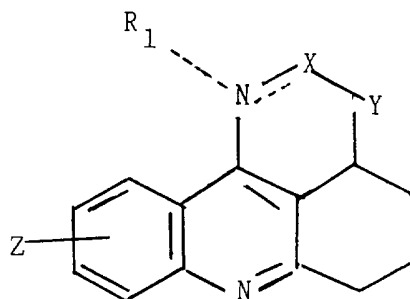
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.
Norte-Americana, em 25 de Novembro de 1988, sob o
número de série 276,259.



Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Gregory Michael Shutske e Kevin James Kapples, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS DA 1,2,3,4-TETRAHIDROACRIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

D E S C R I Ç Ã O

Esta invenção refere-se a compostos com a fórmula I



(I)



na qual

R_1 é hidrogênio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior:

Z é hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogênio, hidroxí, nitro ou trifluorometilo;

Y é O ou NR_2 , sendo R_2 hidrogênio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior: e

X é CR_3 , CHR_3 , $C=O$, $C=S$ ou $CHN(CH_3)_2$, sendo R_3 hidrogênio, alquilo inferior ou arilo;

e os seus isômeros estereo e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis que são úteis no tratamento de vários problemas de memória caracterizados por uma função colinérgica diminuída, como a doença de Alzheimer.

Ao longo da especificação e reivindicações anexas, uma dada fórmula ou nome químico deve compreender todos os seus isômeros estereo, geométricos e ópticos quando eles existam, e também os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e seus solvatos como por exemplo hidratos.

As duas linhas a tracejado que aparecem na Fórmula (I) significam que quando a ligação entre o azoto e X é uma dupla ligação, o grupo R_1 está ausente, enquanto que quando a referida ligação é uma ligação simples, o grupo R_1 está ligado ao átomo de azoto por meio de uma ligação simples. No primeiro caso, o grupo X é CR_3 , enquanto que o último caso, o grupo X é CHR_3 , $C=O$, $C=S$ ou $CHN(CH_3)_2$.

Aplicam-se as seguintes definições ao longo da especificação e reivindicações anexas.

Salvo indicação em contrário, o termo alquilo inferior representa um grupo alquilo linear ou ramificado contendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos do alquilo inferior referido incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, pentilo e hexilo.

Salvo indicação em contrário, o termo cicloalquilo representa um grupo hidrocarboneto alicíclico contendo 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos do grupo cicloalquilo referido incluem ciclopropilo, ciclohexilo e cicloheptilo.

Salvo indicação em contrário, o termo halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

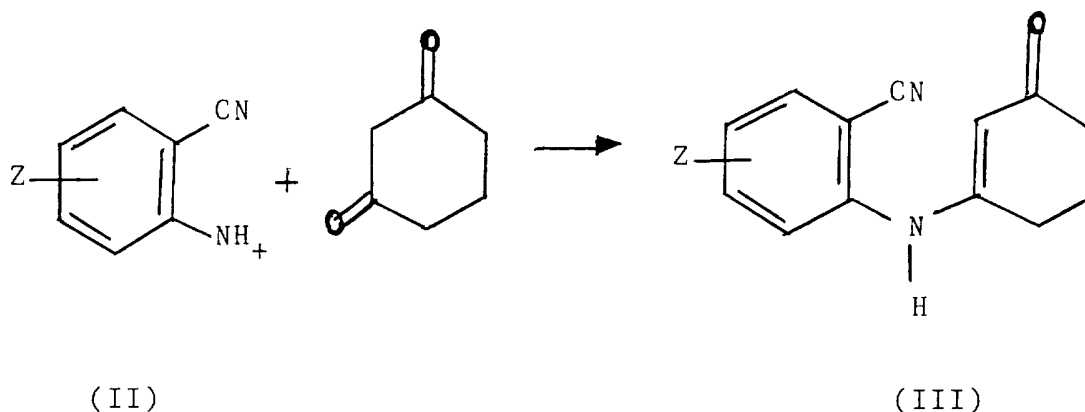
Salvo indicação em contrário, o termo arilo significa um grupo fenilo não substituído ou um grupo fenilo substituído com 1,2 ou 3 substituintes sendo cada um independentemente alquilo inferior, alcoxi inferior, halogêneo, hidroxí ou trifluorometilo.

Os compostos desta invenção são preparados utilizando uma ou mais das fases descritas em seguida.

Ao longo da descrição das fases sintéticas, as definições de X, Y, Z, R₁, R₂ e R₃ são como dadas acima salvo indicação contrário.

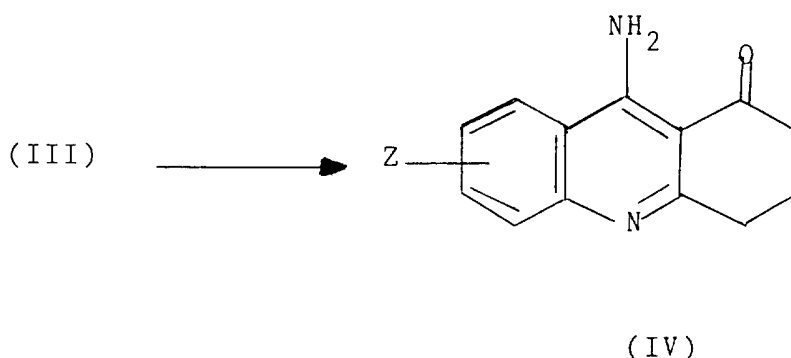
FASE A:

Faz-se reagir um composto com a Fórmula II com 1,3-ciclohexanodiona para se obter um composto com a Fórmula III. Tipicamente, a reação referida é conduzida em solvente adequado como por exemplo benzeno ou tolueno a uma temperatura de cerca de 50-150°C.



Fase B

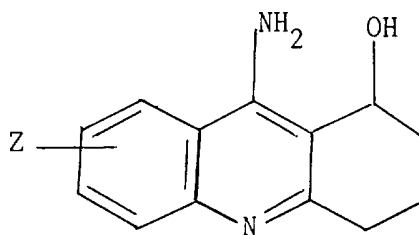
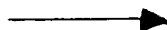
Prepara-se um composto com a Fórmula IV ciclizando o composto III na presença de um halogeneto metálico como por exemplo cloreto cuproso, brometo cuproso ou iodeto cuproso ou produtos semelhantes utilizados como catalisadores. Tipicamente a reacção de ciclização referida é conduzida num solvente adequado como por exemplo um solvente etéreo incluindo tetrahydrofurano, éter dietílico e dioxano e na presença de um catalizador e de um sal inorgânico básico como por exemplo carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou produtos semelhantes, a uma temperatura de cerca de 30-100°C.



FASE C

Prepara-se um composto com a Fórmula V fazendo reagir um composto IV com um hidreto metálico adequado como por exemplo LiAlH_4 num solvente adequado como por exemplo um solvente etéreo incluindo tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano e suas misturas a uma temperatura de cerca de - 20°C a cerca de 20°C, e em seguida hidrolisa-se o produto.

(IV) + LiAlH_4

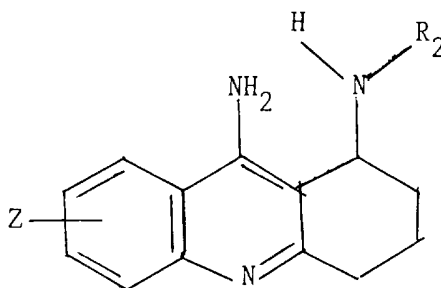
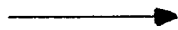
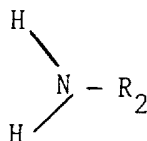


(V)

FASE D:

Prepara-se um composto com a Fórmula VII fazendo reagir o composto V com uma amina com a Fórmula VI num meio adequado, por exemplo, um hidrocarboneto aromático como por exemplo tolueno e de preferência na presença de um catalisador adequado como por exemplo o ácido p-toluenossulfônico. Tipicamente a reacção é conduzida a uma temperatura de 100 a 150°C.

(V) +



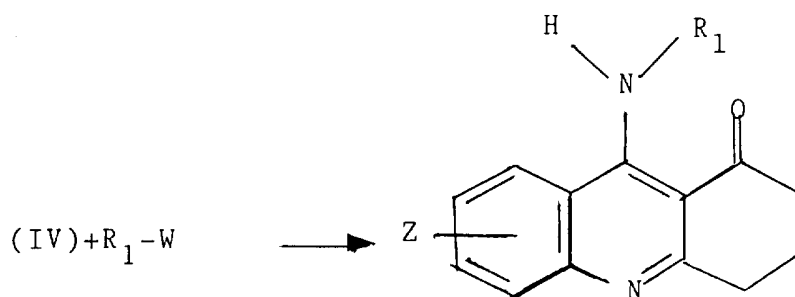
(VI)

(VII)

FASE E:

Faz-se reagir o composto IV com um composto com a Fórmula R_1W , sendo W Cl, Br, I ou OSO_2CH_3 , para se obter um composto com a Fórmula VIII. Tipicamente, a referida reacção é conduzida num sistema bifásico compreendendo um solvente orgânico adequado como por exemplo diclorome-

tano, clorofórmio, benzeno, tolueno ou semelhantes, uma fase aquosa alcalina forte como por exemplo solução aquosa a 50% de NaOH ou produtos semelhantes, os compostos de partida e um catalisador de transferência de fase como por exemplo hidrogenossulfato de tetrabutylamônio a uma temperatura de cerca de 0-50°C.

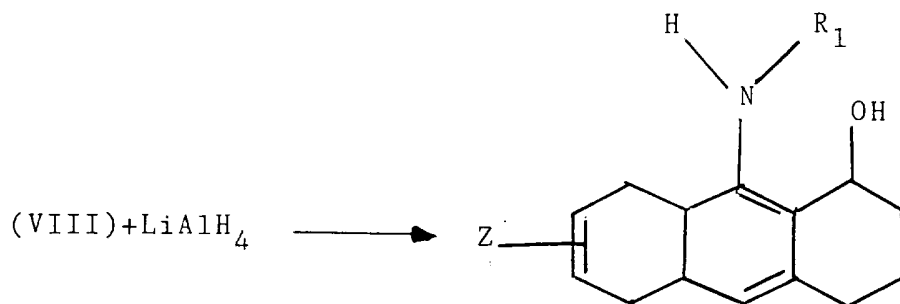


(VIII)

R₁ ≠ H
W = Cl, Br, I, OSO₂CH₃

BASE F:

Prepara-se um composto com a Fórmula IX fazendo reagir o composto VIII com um hidreto metálico adequado como por exemplo LiAlH₄ num solvente adequado como por exemplo tetrahydrofurano, éter dietílico, ou dioxano a uma temperatura de -20° a 20°C e em seguida hidrolisa-se o produto.

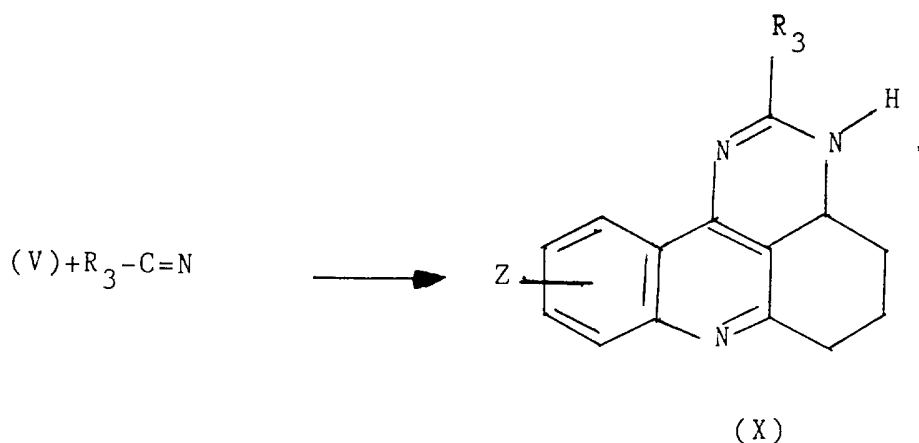


(IX)

R₁ ≠ H

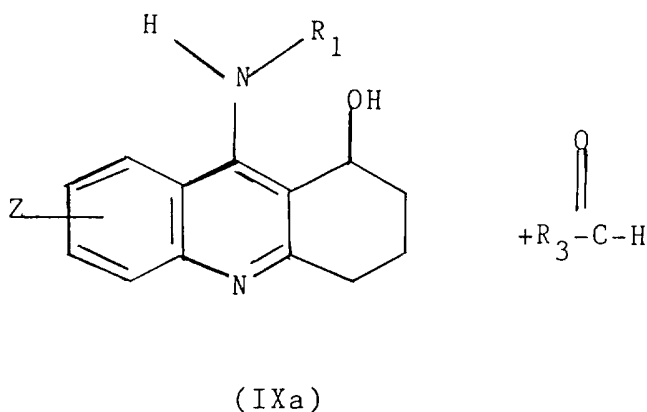
FASE G:

Faz-se reagir o composto V com um composto de nitrilo com a Fórmula $R_3 - C \equiv N$ num meio ácido adequado como por exemplo CF_3COOH contendo uma baixa concentração de ácido sulfúrico para se obter um composto com a Fórmula X. Tipicamente, esta reacção é conduzida a uma temperatura de 0 a $50^\circ C$.

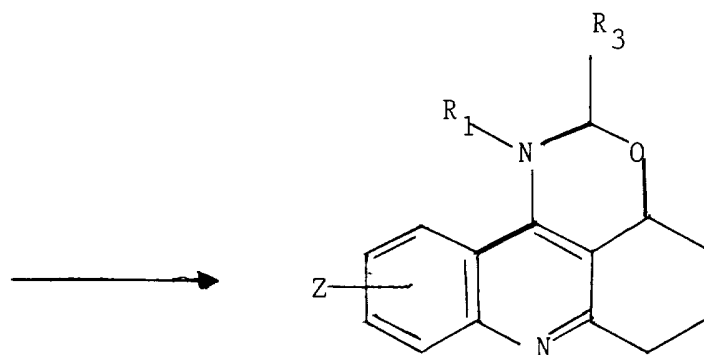


FASE H:

Faz-se reagir o composto IXa (em que R_1 pode ser hidrogénio como também alquilo inferior ou arilalquilo inferior) com um aldeído com a Fórmula $R_3 - C(=O) - H$ na presença de morfolina e um solvente adequado incluindo hidrocarboneto aromático como por exemplo tolueno para se obter um composto com a Fórmula XI. Tipicamente, esta reacção é conduzida a uma temperatura de 100 a $150^\circ C$.





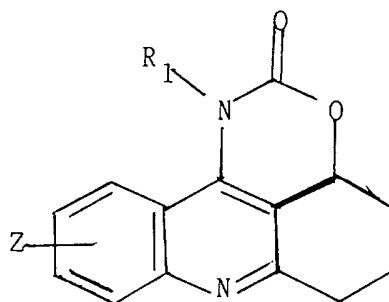
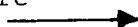


(XI)

FASE I:

Faz-se reagir o composto IXa com um carbonil diimidazole de uma maneira conhecida para se obter um composto com a Fórmula XII. Típicamente esta reacção é conduzida num solvente adequado como por exemplo tetrahydrofurano ou benzeno a uma temperatura de 25 a 100°C.

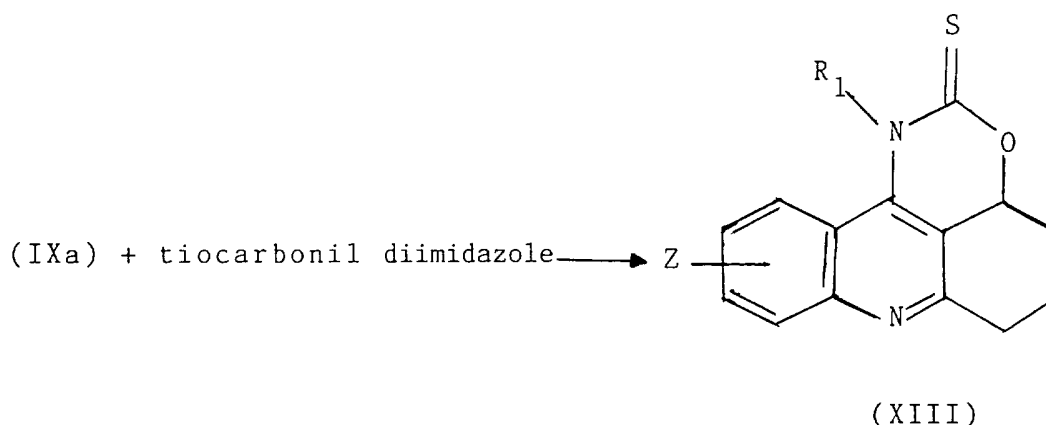
(IXa) + carbonil diimidazole



(XII)

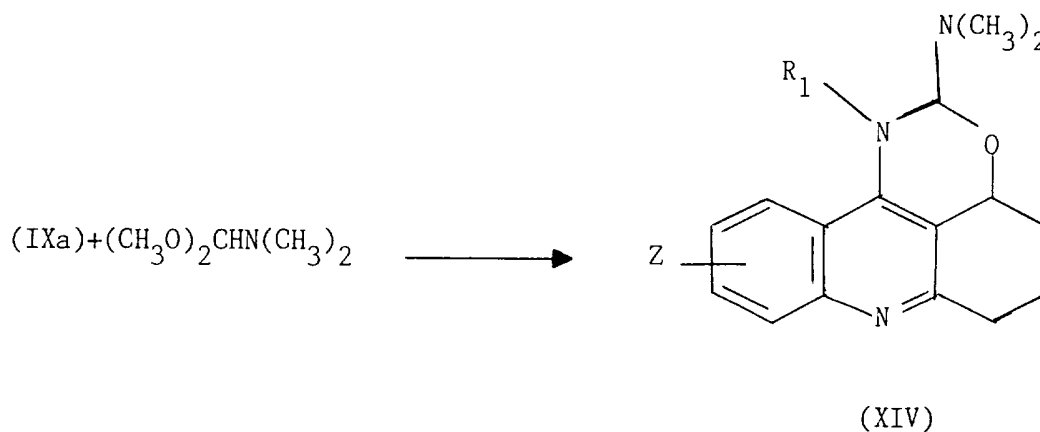
FASE J:

Faz-se reagir o composto IXa com um tiocarbonil diimidazole de uma maneira conhecida para se obter um composto com a Fórmula XIII. Tipicamente esta reacção é conduzida num solvente adequado como por exemplo tetrahydrofurano ou benzeno a uma temperatura de 25 a 100°C.



FASE K:

Faz-se reagir o composto IXa com $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ de uma maneira conhecida para se obter um composto com a Fórmula XIV. Tipicamente esta reacção é conhecida num solvente adequado como por exemplo cloreto de metileno, benzeno, acetonitrilo ou N,N-dimetilformamida a uma temperatura de 25 a 150°C.



Os compostos com a Fórmula (I) da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de vários problemas de memória caracterizados por funções colinérgicas diminuídas, como por exemplo a doença de Alzheimer.

Esta utilidade pode ser confirmada determinando a capacidade destes compostos para inibirem a actividade de enzima acetilcolinesterase e portanto aumentarem os níveis de acetilcolina no cérebro.

ENSAIO DE INIBIÇÃO DA COLINESTERASE

Determinou-se a capacidade para inibir acetilcolinesterase pelo método fotométrico de Eliman et al., Biochem Pharmacol. 7, 88 (1961). Os resultados de alguns dos compostos desta invenção são apresentados na Tabela 1 seguinte juntamente com alguns compostos de referência.

TABELA 1 Inibição da Colinesterase

Composto	IC ₅₀ (conc. molar)
2-Fenil-1,2,3a,4,5,6-hexahidrol[1,3]-oxazino[6,5,4-K1]acridina	3.6 x 10 ⁻⁵
2-(4-Fluorofenil)-1,2,3a,4,5,6-hexahidro-[1,3]oxazino[6,5,4-K1]acridina	2.1 x 10 ⁻⁵
(Compostos de Referência)	
9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridina	3.1 x 10 ⁻⁷
Fisostigmina	6.0 x 10 ⁻⁹

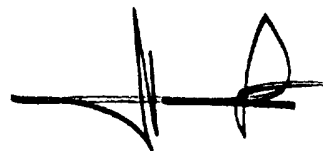
Esta utilidade pode também ser confirmada determinando a capacidade destes compostos para recuperar a memória colinergicamente deficiente no Ensaio de fuga ao Escuro. Neste ensaio são testados ratos para determinar a sua capacidade para recordarem um estímulo desagradável durante um período de 24 horas. Coloca-se um rato numa câmara que contém um compartimento escuro; uma luz incandescente forte atrai-o para o compartimento escuro, onde lhe é administrado um choque eléctrico através de placas metálicas no chão. Remove-se o animal do local do ensaio e ensaia-se novamente, após 24 horas, para determinação da capacidade de recordar o choque eléctrico.

Se se administrar scopolamina, um anti-colinérgico que é conhecido por causar deterioração de memória, antes da exposição inicial do animal na Câmara de ensaio, o animal re-entra no compartimento escuro após ser colocado na câmara de ensaio 24 horas mais tarde. Este efeito da scopolamina é bloqueado por um composto de ensaio activo, resultando num maior intervalo antes da re-entrada no compartimento escuro

Os resultados para um composto activo são expressos como a percentagem de um grupo de animais em que o efeito da scopolamina é bloqueado, manifestado por um aumento do intervalo entre a colocação na câmara de ensaio e a re-entrada na compartimento escuro. Os resultados do Ensaio de Fuga ao Escuro para os compostos representativos desta invenção e para um composto de referência são apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 Ensaio de Fuga ao Escuro

Composto	Dose mg/Kg peso corpóreo	% de animais com inversão de deficiência de memória induzida pela scopolamina
2-Fenil-1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,3]- oxazino[6,5,4-K1]acridina	5.0	27%
Fisostigmina (Referência)	0.31	20%

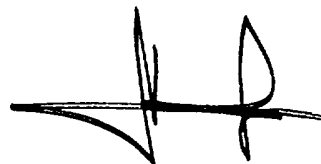


As quantidades eficazes de compostos da invenção podem ser administradas a um paciente por vários processos, por exemplo, oralmente em capsulas ou comprimidos, parentericamente na forma de soluções ou suspensões esterilizadas, e nalguns casos intravenosamente na forma de soluções esterilizadas. Os produtos finais de base livre, embora eles próprios eficazes, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis com o objectivo de estabilidade, conveniência de cristalização, maior solubilidade e outras.

Os ácidos úteis para preparar os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis da invenção incluem ácidos inorgânicos como por exemplo o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e perclórico, bem como os ácidos orgânicos como por exemplo tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico e oxálico.

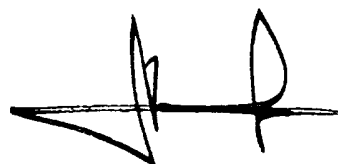
Os compostos activos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo com um diluente inerte ou com um veículo alimentar, ou podem ser introduzidos em cápsulas de gelatina, ou podem ser prensados para comprimidos. Para o objectivo de administração terapêutica oral, os compostos activos da invenção podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de comprimidos, hóstias, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, goma de mascar e produtos semelhantes. Estas preparações devem conter pelo menos 0,5% de compostos activos. mas esta proporção pode variar dependendo da forma particular e pode convenientemente ser de 4% a cerca de 70% de peso da unidade. A quantidade do composto activo nestas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma a que uma forma de unidade de dosagem oral contenha entre 1,0-300 miligramas de composto activo.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias e produtos semelhantes podem também conter os seguintes ingredientes: um ligante como por exemplo celulose microcristalina, goma tragecento ou gelatina; um excipiente como por



exemplo amido ou lactose, um agente desintegrante como por exemplo ácido aligínico, Primogel, amido de milho e produtos semelhantes; um lubrificante como por exemplo estearato de magnésio ou Sterotex; um deslizante como por exemplo dióxido de silício coloídal, um agente edulcorante como por exemplo sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante como por exemplo hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma de unidade de dosagem fôr uma cápsula, ela pode conter, para além das substâncias do tipo acima referido, um veículo líquido como por exemplo um óleo gordo. Outras formas de unidades de dosagem podem conter outros materiais que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, por exemplo revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, laca ou outros agentes de revesti- exemplo amido ou lactose, um agente desintegrante como por exemplo acido aligínico, Primogel, amido de milho e produtos semelhantes; um lubrificante como por exemplo estearato de magnésio ou Sterotex; um deslizante como por exemplo dióxido de silício coloídal, um agente edulcorante como por exemplo sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante como por exemplo hortelã-pimenta, salicolato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma de unidade de dosagem fôr uma cápsula, ela pode conter, para além das substâncias do tipo acima referido, um veículo líquido como por exemplo um óleo gordo. Outras formas de unidades de dosagem podem conter outros materiais que modifiquem a forma física da unidade de dosagem, por exemplo revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, laca ou outros agentes de revestimentos entérico. Um xarope pode conter, para além dos compostos activos, sacarose como agente edulcorante e certos conservantes corantes, e aromas. As substâncias utilizadas na preparação destas composições devem ser farmacêuticamente puras e não-tóxicas nas quantidades utilizadas.

Para o objectivo de administração terapêutica parentérica, os compostos activos da invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% de composto activo, mas este valor pode variar entre 0,5 e cerca de 30% do seu peso. A



quantidade do composto activo nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de forma a que uma unidade de dosagem parentérica contenha entre 0,5 e 100 miligramas de composto activo.

Os exemplos de compostos desta invenção incluem:

3a,4,5,6-tetrahidro-2-metil-(3H)-pirimidino[4,5,6-K1]acridina;
3a 4,5,6-tetrahidro-2-fenil-(3H)-pirimidino[4,5,6-K1]acridina;
2-fenil-1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,3]oxazino[6,5,4-K1]acridina; e
2-(4-fluorofenil)-1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,3]oxazino[6,5,4-K1]acridina

Os seguintes exemplos estão apresentados para ilustrarem esta invenção.

EXEMPLO 1

Maleato de 3a,4,5,6-tetrahidro-2-metil-(3H)-pirimidino[4,5,6-K1]acridina

Adicionaram-se a uma mistura de 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridin-1-ol (15,3 g) e acetonitrilo (7,5 ml), 200 ml de uma solução de 5% H_2SO_4 / CF_3CO_2H . Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora, parou-se a reacção com uma solução de NaOH em gelo e extraíu-se com acetato de etilo (10x). Lavaram-se em seguida as fases orgânicas com água e secaram-se ($NaCl$ saturado, $MgSO_4$).

Purificou-se o composto por cromatografia rápida (5 % $Et_3N/EtOAc$) para se obterem 8,4g de um sólido amarelo, p.f. 206-217°C. Dissolveu-se uma porção de 3,2 g em isopropanol e tratou-se com ácido maleico. Filtou-se o sólido resultante e recristalizou-se de metanol dietílico para se obterem 2,87 g de um pó branco, p.f. 207-207,5°C.

ANALISES:

Calculada para $C_{15}H_{15}N_3O_4$:	64.58%C	5.42%H	11.89%N
Determinada	64.64%C	5.41%H	11.89%N

EXEMPLO 2

Maleato de 3a,4,5,6-tetrahidro-2-fenil-(3H)-pirimidino[4,5,6-K]acridina

Adicionaram-se a uma mistura de 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridin-1-ol (7,07 g) e benzonitrilo (6,75 ml), 100 ml de uma solução de 5% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Agitou-se a mistura e em seguida adicionou-se a uma solução de NaOH com gelo, Filtrou-se o precipitado, secou-se e purificou-se por cromatografia rápida (4 % $\text{Et}_3\text{N}/\text{ETOAC}$) para se obterem 5,2 g dum sólido amarelo, p.f. 205-225°C. Recristalizou-se uma porção de 3,9 g de diclorometano/hexanol para se obterem 2,8 g de um sólido amarelo que foi dissolvido em isopropanol e tratado com uma solução do ácido maleico (em isopropanol) para se obterem 3,4 g de um sólido amarelo brilhante, f.p. 230-231°C (dec.).

ANALISES:

Calculada por $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:	69.38%C	5.10%H	10.11%N
Determinada:	69.28%C	5.00%H	10.09%N

EXEMPLO 3

2-Fenil-1,2-3a,4,5,6-hexahidro[1.3]oxazino[6,5,4-K1]acridina

Refluxou-se 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridin-1-ol (15,0 g) em 1 litro de tolueno que continha 12,28 g de morfolina e 9,29 g de benzaldeído que tinha sido recentemente lavado com K_2CO_3 . Refluwou-se a mistura reaccional durante toda a noite e arrefeceu-se. Filtrou-se em seguida o produto bruto e purificou-se por cromatografia rápida (20% isopropanol/acetato de etilo) para se obterem 8,07 g de uma mistura de diastereómeros 80.20 após recriticalização de metanol/água. A recristalização de dimetilformamida/água produziu uma mistura de diastereómeros 60.40, p.f. 225-235°C.

ANALISES:

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$:	79.44%C	6.00%H	9.27%N
Determinada	79.37%C	5.98%H	9.26%N

EXEMPLO 4

2-(4-Fluorofenil)-1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,3]oxazino-[6,5,4-K1]acridina

Refluxou-se uma mistura de 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridin-1-ol (7,77 g), 4-fluorobenzaldeído (5,9 g) e morfolina (6,3 ml) em 400 ml de xilenos com remoção de água durante 16 horas.

Removeu-se em seguida o solvente e purificou-se o composto desejado por cromatografia rápida (20% isopropanol/acetato de etilo) para se obterem 3,5 g de um sólido amarelo, p.f. 220-234°C (dec.).

Recristalizou-se este produto de metanol/água para se obterem 2,3 g de um sólido amarelo, p.f. 238-241°C (dec.).

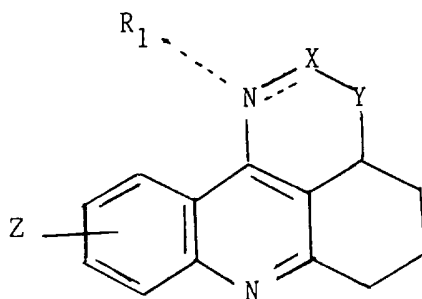
ANALISES:

Calculada para $C_{20}H_{17}FN_2O$:	74.98%	5.35%H	8.74%N
Determinada	74.93%C	5.47%H	8.71%N

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



(I)

na qual

R_1 é hidrogênio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior,

Z é hidrogênio, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, nitro ou trifluorometilo,

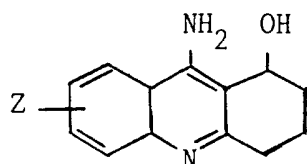
Y é O ou NR_2 , sendo R_2 hidrogênio, alquilo inferior ou arilalquilo inferior, e

X é CH_3 , CHR_3 , $C=O$, $C=S$ ou $CHN(CH_3)_2$, sendo R_3 hidrogênio, alquilo inferior ou arilo, ou de um seu isômero estéreo ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por

a) fazer-se reagir um composto com a fórmula V

com um composto com a fórmula $R_3-C=N$ na qual R_3 é como acima definido para se obter um composto com a fórmula I em que X é CR_3 e Y é NR_2 , sendo R_2 hidrogênio, ou

b) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa



(V)

na qual R_1 e Z são como acima definidos, com um composto com a fórmula R_3CHO , na qual R_3 é como acima definido, para se obter um composto com a fórmula I, em que R_1 e Z são como acima definidos, X é CHR_3 e Y é O, ou

c) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa como definida na fase B) acima, com carbonil diimidazole para se obter um composto com a fórmula I, em que R_1 e Z são como acima definidos, X é $C=O$ e Y é O, ou

d) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa como definida na fase B6 acima, com tiocarbonil diimidazole para se obter um composto com a fórmula I, em que R_1 e Z são como acima definidos, X é $C=S$ e Y é O, ou

e) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa como definida na fase b) acima, com um composto com a fórmula $(CH_3O)_2CHN(CH_3)_2$ para se obter um composto com a fórmula I, em que R_1 e Z são como acima definidos, X é $CH-N(CH_3)_2$ e Y é O.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por Z ser hidrogênio e X ser CR_3 ou CHR_3 .

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por Y ser O ou NR_2 .

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente a 3a,4,5,6-tetrahidro-2-metil-(3H)-pirimidino[4,5,6-K1]acridina, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente a 3a,4,5,6-tetrahidro-2-fenil-(3H)-pirimidino[4,5,6-K1]acridina, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 6ª -

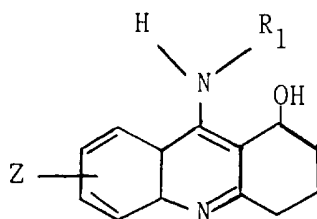
Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente a 2-fenil-1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,3]oxazino[6,5,4-K1]acridina, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(4-fluorofenil)-1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,3]oxazino-[6,5,4-K1]acridina, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica com actividade no alívio de problema de memória com características de deficiência colinérgica, caracterizado por se incorporar um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

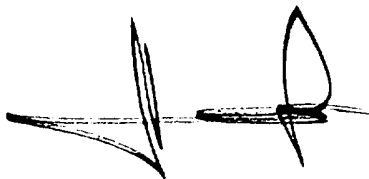


IXa

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 25 de Novembro de 1988, sob o Número de série 276,259.

Lisboa, 23 de Novembro de 1989

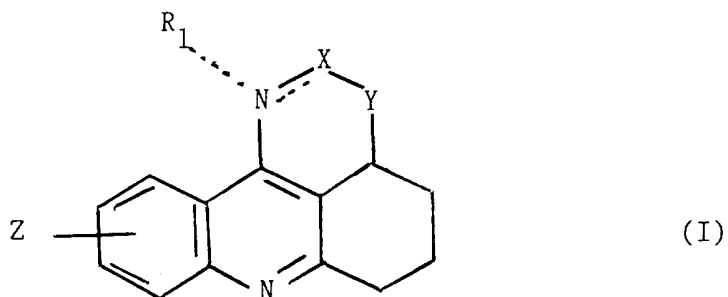
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a horizontal line and a loop.

R E S U M O

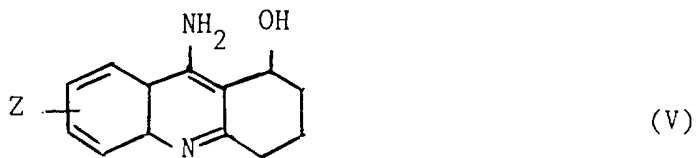
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUNDI-
DOS DA 1,2,3,4-TETRAHIDROACRIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTI-
CAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo
para a preparação de um composto com a fórmula I



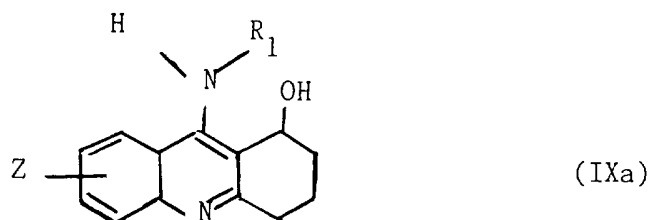
ou de um seu isômero estéreo ou de um seu sal de adição de
ácido farmacêuticamente aceitável, que compreende

a) fazer-se reagir um composto com a fórmula V



com um composto com a fórmula $R_3-C=N$ para se obter um composto
com a fórmula I ou

b) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa



com um composto com a fórmula R_3CHO , para se obter um composto
com a fórmula I, ou

c) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa como definida
na fase b) acima, com carbonil diimidazole para se obter um
composto com a fórmula I, ou

- d) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa como definida na fase b) acima, com tiocarbonil diimidazole para se obter um composto com a fórmula I, ou-
- e) fazer-se reagir um composto com a fórmula IXa como definida na fase b) acima, com um composto com a fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ para se obter um composto com a fórmula I.