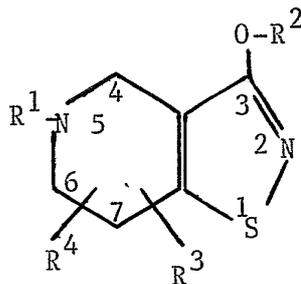


Descrição referente à patente de invenção de H. LUNDBECK A/S, dinamarquesa, industrial e comercial, com sede em 7-9 Ottiliavej, DK-2500 Copenhagen-Valby, Dinamarca, (inventores: Povl Krosgaard-Larsen, Erik Falch e Henrik Pedersen, residentes na Dinamarca), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS E ISÔMEROS DA 4,5,6,7-TETRAHIDROISOTIAZOLO [4,5-c]PIRIDINA"

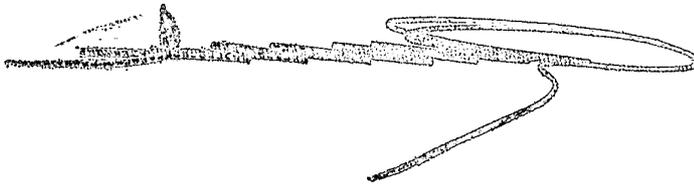
Descrição

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de novos compostos com a fórmula seguinte:



I

dos seus isômeros individuais e dos seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, na qual R¹ é hidrogênio, alquilo ou fenilalquilo inferior, em que o grupo fenilo pode ser substituído com halogênio, alquilo inferior ou alcoxi inferior, R² é alquilo, alcenilo, alcinilo, ramificado ou linear, com 1-6 átomos de carbono inclusivé, grupo que pode

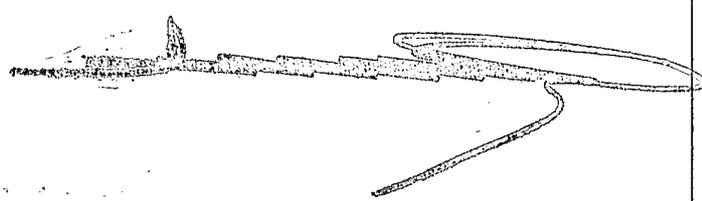


ser opcionalmente substituído com flúor, hidróxi ou fenilo, opcionalmente substituído com halogéneo, trifluorometilo, alquilo inferior, hidróxi ou alcoxi inferior, R³ e R⁴ são iguais ou diferentes, e representam cada um hidrogénio, alquilo (1-6 átomos de carbono), cicloalquilo (3-6 átomos de carbono), fenilo opcionalmente substituído com halogéneo, trifluorometilo, alquilo inferior, hidróxi ou alcoxi inferior, ou fenil-alquilo inferior, em que o grupo fenilo pode ser substituído com halogéneo, trifluorometilo, alquilo inferior, hidróxi ou alcoxi inferior.

A invenção refere ainda processos para a preparação de novos intermediários, de composições farmacêuticas que os contêm e refere ainda métodos de tratamento de doenças, causadas por mau funcionamento do sistema de acetilcolina (AcCh) ou de muscarina, por administração de uma quantidade eficaz não tóxica de um composto com a fórmula I.

Sabe-se que o AcCh é um neurotransmissor no sistema nervoso periférico e no central (SNC). Pensa-se que a função reduzida do AcCh no SNC, provavelmente como resultado da degeneração de neurónios que utilizam o AcCh como neurotransmissor, está relacionada com a etiologia de várias doenças como a doença de Alzheimer e síndrome de Down (R.M. Marckbanks, J. Neurochem. 39 (1982) 9-15; R. D. Terry e P. D. Davies, Ann. Rev. Neurosci., 3 (1980) 77; N. R. Sims, D. M. Bowen, S. J. Allen, C. C. T. Smith, D. Neary, D. J. Thomas e A. N. Davidson, J. Neurochem., 40 (1983) 503-509; E. Roberts em Ann New York Acad. Sci. (F. Marott Sinex e C. R. Merril, editores) 396 (1982) 165-178. Além disso, a demência senil, que pode estar associada com a idade, parece estar um pouco relacionada com a diminuição da actividade de AcCh no SNC e funções de aprendizagem e de memória deficientes têm sido associadas com funções diminuídas do sistema AcCh central (P.S. Anderson e D. Haubrich, Ann. Rep. Med. Chem., 16 (1981) 51-60.

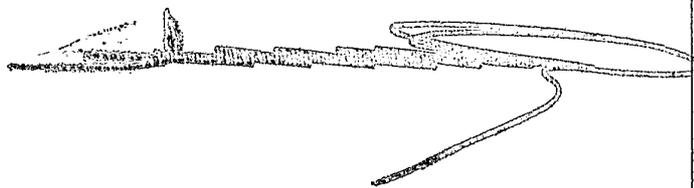
7 f



Verificou-se que a administração de medicamentos que aumentem o nível de AcCh por bloqueamento da clivagem enzimática do transmissor ou que estimulem directamente o receptor de AcCh, agonistas de AcCh, melhoram os maus funcionamentos do conhecimento observados em pacientes com demência senil do tipo Alzheimer em vários graus (Christie et al., Br. J. Psych. 138 (1981) 138-146; Harbaugh et al., Neurosurgery 15 (1984) 514-518; Beller et al., Psychopharmacol. 87 (1985) 147-151; Schwartz and Kohlstaedt, Life Sci. 38 (1986); Summers et al., N. Engl. J. Med. 315 (1986) 1241-1245.

Os compostos susceptíveis de activar os receptores de AcCh são assim do maior interesse. Contudo, os agonistas de AcCh mais conhecidos, incluindo o próprio AcCh, contêm grupos de amónio quaternário e, consequentemente, estes compostos não penetram facilmente na barreira sanguínea do cérebro (BSC) após administração periférica. Como resultado deste facto, esses compostos não atingem os receptores de AcCh no CNS mas activam quase exclusivamente os receptores de AcCh periféricos, que não estão relacionados com as doenças acima mencionadas, provocando vários efeitos indesejáveis. A arecolina (1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridino-3-carboxilato de metilo) é um agonista de AcCh, que não contém um grupo de amónio quaternário. A arecolina é uma amina terciária, e a arecolina é susceptível de penetrar a BSC após administração periférica. O grupo éster da arecolina é, contudo, muito rapidamente hidrolisado in vivo, e a arecolina tem efeitos muito fracos e frequentemente desprezíveis após administração periférica.

De acordo com a presente invenção, foi verificado com surpresa que os novos compostos com a Fórmula I têm actividade agonista de AcCh que é cerca de dez vezes superior à dos derivados correspondentes de 3-alcoxiisoxazale, que são conhecidos da Patente U. S. Nº 4 608 378.



Na concepção destes compostos foi dada grande importância aos seguintes factos:

1)

As unidades de 3-alcoxiisotiazole são isostéricas com grupos ésteres contendo os mesmos grupos alcoxi. Ao contrário dos grupos éster as unidades de 3-alcoxiisotiazole respectivas não são susceptíveis de hidrólise em condições fisiológicas.

2)

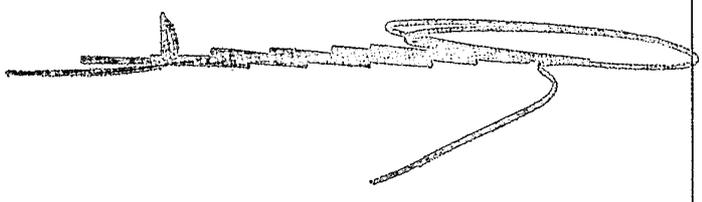
Os valores de pK_a são comparáveis com os valores de pH fisiológicos (pH 7,1-7,4). Isto significa que fracções consideráveis de doses administradas perifericamente dos compostos permanecerão na forma não ionizada no sangue, e, consequentemente, os compostos penetrarão com toda a probabilidade muito rapidamente na BSC.

Os novos compostos têm elevada afinidade para os receptores centrais colinérgicos, como é medido pela capacidade dos compostos para deslocarem a oxotremorina-M de homogeneizados de cérebros de ratazanas. Os compostos têm também elevada afinidade para os receptores centrais de muscarina M-1, como é definido pela sua capacidade de deslocarem a pirenzepina de homogeneizados de cérebros de ratos.

A actividade potente dos compostos in vivo pode ser demonstrada pela capacidade dos compostos para induzirem a hipotermia em ratos ou para evitarem as convulsões induzidas por isoniazida em ratos.

Comparada com a potente actividade central eles apresentam apenas pequenos efeitos laterais periféricos.

Além disso, os compostos com a fórmula I têm baixas toxicidades quando comparados com as doses terapêuticas eficazes.



Esta invenção também inclui sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com a Fórmula I obtidos com ácidos orgânicos e inorgânicos não tóxicos. Esses sais são facilmente preparados por processos conhecidos. Faz-se reagir a base com a quantidade calculada de ácido orgânico ou inorgânico num solvente aquoso miscível, por exemplo acetona ou etanol, com isolamento do sal por concentração e arrefecimento ou um excesso do ácido num solvente aquoso imiscível, como por exemplo éter etílico ou clorofórmio, separando-se directamente o sal pretendido. - Exemplos desses sais orgânicos são os obtidos com ácido maleico, fumárico, benzóico, ascórbico, embônico, succínico, oxálico, bis metileno-succínico, metanossulfônico, etanodissulfônico, acético, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucômico, láctico, málico, mandélico, cinâmico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzeno sulfônico, e teofilino acético bem como com as 8-haloteofilinas, por exemplo 8-bromo-teofilina. Exemplos de sais inorgânicos são os obtidos com ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico e nítrico. Obviamente, estes sais podem também ser preparados pelo processo clássico da dupla decomposição dos sais adequados, que é bem conhecida.

No presente contexto, o termo "alquilo" designa alquilo C_{1-6} que pode ser de cadeia linear ou ramificada, como por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo ou hexilo. Entre os grupos alquilo, preferem-se os grupos alquilo inferiores. O termo "alquilo inferior" designa alquilo C_{1-4} que pode ser de cadeia linear ou ramificada como por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo. O termo "alcenilo" designa um grupo alquilo C_3-C_6 de cadeia linear ou ramificada que contém uma dupla ligação, como por exemplo 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, 2-metil-2-propenilo ou 3-metil-2-butenilo. O termo "alcinilo" designa alquilo C_3-C_6 de cadeia linear ou ramificada, que contém uma

tripla ligação, como por exemplo 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo ou 4-metil-2-pentinilo. O termo "fenil-alquilo inferior" designa um grupo alquilo inferior (como atrás definido) que por sua vez, é substituído com um grupo fenilo. Os fenil-alquilo-inferior preferidos são benzilo, 1- e 2-feniletilo, 1-, 2- e 3-fenilpropilo, e 1-metil-1-feniletilo. Quando o grupo fenilo é substituído com halogéneo, alquilo inferior, ou alcoxi inferior, ele pode ser mono-, di- ou tri-substituído, e quando ele é di ou tri-substituídos ou substituintes podem ser iguais ou diferentes. O termo "alcoxi inferior" designa grupos com 1-6 átomos de carbono inclusivé. Os grupos preferidos são metoxi e etoxi. O termo "halogéneo" designa F, Cl, Br ou I, preferindo-se Cl ou Br.

Exemplos específicos dos compostos preferidos com a Fórmula I são:

3-Metoxi-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

3-Etoxy-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

3-(2-Propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

3-Metoxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

5,7-Dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

7-Metil-3-(2-propeniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

5,7-Dimetil-3-(2-propeniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

e os seus sais.

Quando R³ e R⁴ são diferentes ou iguais em posições diferentes, os compostos com a fórmula I podem ser separados em isômeros geométricos e/ou ópticos. Do mesmo modo, quando R¹ contem uma dupla ligação os compostos com a Fórmula I podem existir numa forma E e Z. Deve entender-se que a presente invenção engloba todos os enantiômeros e suas misturas, bem como a forma E e Z e suas misturas.

Os compostos especialmente preferidos são:

7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

(+)-7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

(-)-7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

5,7-Dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

(+)-5,7-Dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

(-)-5,7-Dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

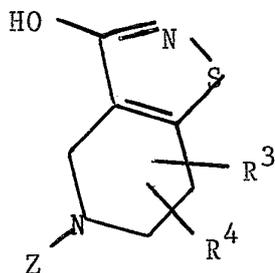
7-Metil-3-(2-propeniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo/L-4,5-c7piridina

e os seus sais.

Os compostos com a Fórmula I, de acordo com a invenção, podem ser preparados

a)

fazendo reagir um composto com a Fórmula II



II

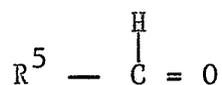
em que R^3 e R^4 são como acima definidos e Z é um grupo protector de amino facilmente removível, por exemplo por hidrólise ou hidrogenação com um composto com a Fórmula III



em que R^2 é como acima definido, e X é um grupo deslocável, e removendo o grupo Z por hidrólise ou hidrogenação, ou

b)

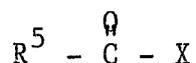
fazendo reagir um composto com a Fórmula I, em que R^1 é hidrogênio e R^2 , R^3 e R^4 são como acima definidos, com um aldeído com a Fórmula IV



em que R^5 é hidrogênio ou alquilo inferior, na presença de um agente redutor, ou

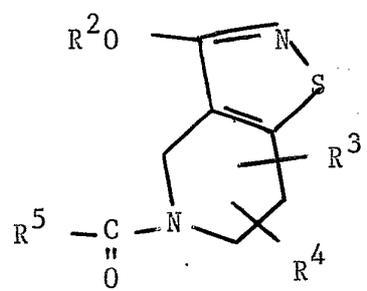
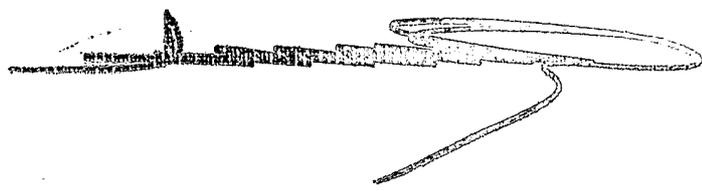
c)

fazendo reagir um composto com a Fórmula I, em que R^1 é hidrogênio e R^2 , R^3 e R^4 são como acima definidos, com um composto com a fórmula geral V



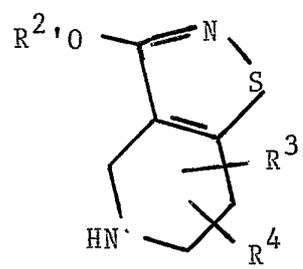
em que R^5 e X são como acima definidos, e

reduzindo o composto resultante com a seguinte fórmula VI

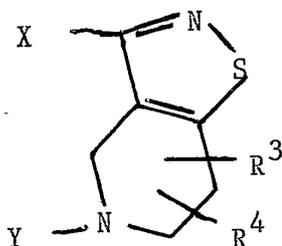


VI

com um agente redutor (por exemplo hidreto de lítio e alumínio, diborano, cianoborohidreto ou semelhantes),
ou
d)
fazendo reagir um composto com a fórmula VII



em que R^{2'} é hidrogênio ou um grupo R² como acima definido,
e R³ e R⁴ são como acima definidos, com um composto com a
fórmula III, em que R² e X são como acima definidos,
ou
e)
fazendo reagir um composto com a Fórmula VIII



VIII

em que Y é R¹ ou Z como acima definido,
com um álcool com a Fôrmula IX:



em que R² é como acima definido,
após o que o composto obtido com a Fôrmula I é isolado
como base livre ou um seu sal de adição de ácido não-tóxico
farmaceuticamente aceitável e, se desejado, são isolados
os isômeros individuais.

Exemplos específicos de Z nas fôr-
mulas II e IV são os seguintes:

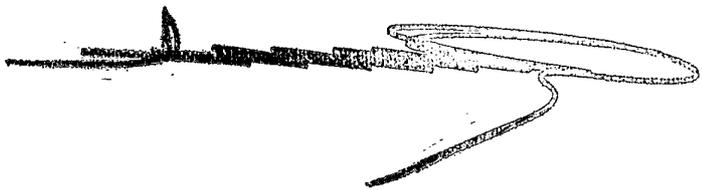
Metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-
-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, 4-clorobenziloxicar-
bonilo, tritilo, formilo ou acetilo.

Como exemplos de grupos deslocá-
veis X podem mencionar-se o cloro, bromo, iodo e sulfato.

No processo (a) a reacção é prefe-
rivelmente conduzida em

1)

numa mistura de água com um solvente orgânico miscível com
a água, por exemplo diclorometano ou tolueno na presença
de um catalisador de transferência de fase, por exemplo
hidrogeno sulfato de tetrabutílamônio e uma base, por exem



1

plo carbonato de potássio, hidróxido de sódio, ou uma amina terciária,

ou

2)

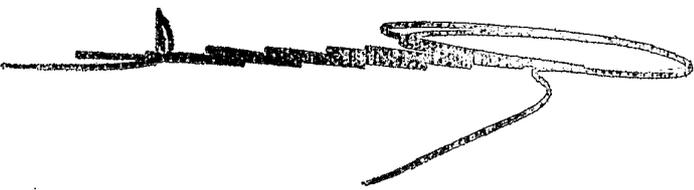
um solvente, por exemplo acetona, um álcool inferior, tolueno ou N,N-dimetilformamida na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio, hidróxido de sódio, uma amina terciária, ou um alcoolato de metal e, se conveniente, um catalisador de transferência de fase, por exemplo hidrogeno, sulfato de tetrabutílamônio.

A reacção é efectuada a uma temperatura entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente, e por um período de tempo de 1 - 96 horas. A remoção do grupo Z pode ser efectuada de modo bem conhecido, por exemplo por hidrólise ou homogeneização, e assim, se desejado, pode-se introduzir um grupo R₁ por um desses processos (c) ou (d).

No processo (b) a reacção é efectuada na presença de um agente redutor, por exemplo, ácido fórmico, diborano ou cianoborohidreto num solvente, por exemplo um éter, metanol, clorofórmio ou dioxano, a uma temperatura de -20°C a 100°C.

No processo (c) o intermediário com a fórmula VI pode não ser isolado, mas, se desejado, pode também sê-lo.

Por outro lado, o composto com a fórmula VI formado na mistura reaccional pode, sem isolamento, ser tratado com um agente redutor, por exemplo hidreto de alumínio e lítio, diborano ou cianoborohidreto. A reacção pode ser efectuada num solvente inerte, por exemplo um éter, tolueno ou dioxano, a uma temperatura entre cerca de -20°C e o ponto de ebulição do solvente.



No processo (d) a reacção é preferivelmente efectuada num solvente, por exemplo acetona, um álcool inferior, tolueno ou N,N-dimetilformamida, na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio, um hidróxido metálico, uma amina terciária ou um alcoolato metálico. A reacção é efectuada a uma temperatura entre cerca de 0°C e o ponto de ebulição do solvente, e por um período entre 0 a 96 horas.

No processo (e) a reacção é normalmente efectuada numa solução de excesso de álcool com a Fórmula IX, que pode conter de 0% a 50% de água, e na presença de uma base, por exemplo um hidróxido metálico ou um alcoolato metálico. A temperatura da reacção será geralmente de 0°C - 150°C, preferivelmente entre cerca de 0°C e o ponto de ebulição do álcool com a Fórmula IX. Em muitos casos, em que Y e Z, especialmente quando a mistura reaccional contém água, o grupo protector de amino Z é removido por hidrólise durante a reacção. Por outro lado, o grupo Z pode ser removido por um processo bem conhecido, por exemplo por hidrólise ou hidrogenação, e em seguida, se desejado, pode-se introduzir um grupo R¹ por um dos processos (c) ou (d).

A preparação dos intermediários e compostos com a fórmula I será ilustrada a seguir com exemplos que não devem ser entendidos como limitativos.

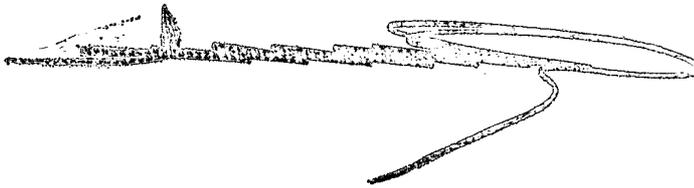
Utilizam-se as seguintes referências de literatura:

1)

P. Krogsgaard-Larsen, H. Mikkelsen, P. Jacobsen, E. Falch, D.R. Curtis, M.J. Peet, e J.D. Leah, J. Med. Chem., 26 (1983) 895-900.

2)

Eastman Kodak Co., U.S. Patent 2,659,739 (1950).



EXEMPLO 1

3-Metoxi-4,5,6,7-tetrahidroidotiazolo[4,5-c]piridino-5-carboxilato de metilo (2)

Adicionou-se um excesso de diazometano a uma solução de 1,60 g (7,5 mmol) de 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridino-5-carboxilato de metilo (1)¹ em éter (50 ml) e etanol (2 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora, e eliminou-se o excesso de diazometano por adição de ácido acético glacial. Evaporou-se a mistura em vazio e submeteu-se o resíduo a cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: tolueno-acetato de etilo) obtendo-se 890 mg do composto do título sob a forma de um óleo incolor.

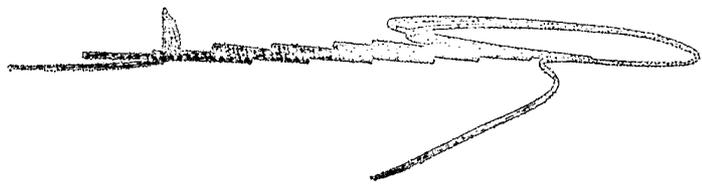
¹H RMN (CDCl₃): 4.25 (2H,s), 3.95 (3H,s), 3.65 (3H,s), 3.60 (2H,t), 2.75 (2H, t).

EXEMPLO 2

Cloridrato de 3-metoxi-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridina (3)

Adicionaram-se 0,89 g (3,9 mmol) de 2 a uma solução de hidróxido de potássio (2,02 g, 36 mmol) em metanol (9 ml), e refluxou-se a mistura durante 20 horas. Evaporou-se a mistura em vazio. Dissolveu-se o resíduo em água (30 ml) e extraiu-se com três volumes de 50 ml de clorofórmio. Secaram-se os extractos combinados e evaporaram-se. Dissolveu-se o resíduo em éter, e adicionou-se um excesso de uma solução de ácido clorídrico em acetato de etilo. Recolheu-se o precipitado e recristalizou-se de metanol-éter obtendo-se 0,70 g do composto do título.

P.F. 234-235°C. Anal. (C₇H₁₁ClN₂OS), C, H, N.



EXEMPLO 3

3-Etoxi-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridino-5-carboxilato de metilo (4)

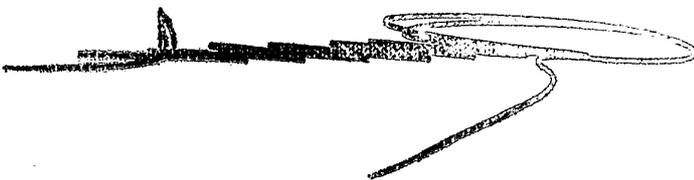
Agitou-se uma mistura de 1¹ (1,5 g, 7,0 mmol), hidrogeno sulfato de tetrabutylamônio (TBA, 2,5 g), hidróxido de sódio (0,6 g), água (6 g) e diclorometano (6 g) durante 10 minutos. Adicionou-se sulfato de dietilo (1 ml), e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante a noite. Adicionou-se hidróxido de amônio concentrado (10 ml), e refluxou-se a mistura durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reaccional com diclorometano, e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com água, secou-se com sulfato de magnésio, e evaporou-se em vazio para se obter um xarope (2,5 g), que se submeteu a cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etilo-heptano (1:2). A primeira fracção activa a UV produziu 4 (1,1 g, 65%) como xarope. ¹H-RMN 1.35 ppm (triplete, 3H), 2.8 ppm (triplete, 2H), 3.74 ppm (singleto 3H, triplete 2H), 4.36 ppm (singleto, 2H), 4.37 ppm (quarteto, 2H).

EXEMPLO 4

Maleato de 3-etoxi-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina (5)

Refluxou-se durante a noite uma solução de 4 (1,1 g, 4,5 mmol), hidróxido de potássio (2,5 g) em água (2,5 ml) e metanol (25 ml). Evaporou-se em vazio a solução até próximo da secura, e dissolveu-se o resíduo em diclorometano. lavou-se a solução 3 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio obtendo-se um xarope 5 (0,4 g, 50%), que foi cristalizado de acetato de etilo como maleato.

(0,6 g, 44%). P.F. 163-165°C. Anal. (C₁₂H₁₆N₂O₅S), C, H, N:



EXEMPLO 5

3-Hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridino-5-carboxilato de t-butilo (7)

Adicionou-se uma solução de éster de di-terc.-butilo do ácido pirocarbônico (2,5 g) em tetrahidrofurano a uma solução de brometo de 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisotiazole [4,5-c]piridínio (6)¹ (2,4 g, 10 mmol) e carbonato de potássio (2 g) em água (20 ml). Agitou-se a mistura durante 2 horas, e em seguida evaporou-se em vazio a maior parte do tetrahidrofurano. Diliu-se o residuo com água e lavou-se 3 vezes com acetato de etilo. Adicionou-se acetato de etilo (50 ml) à fase aquosa, e arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e acidificou-se cuidadosamente com ácido clorídrico a pH = 3. Separaram-se as fases, e extraiu-se ainda a fase aquosa 2 vezes com acetato de etilo. Secaram-se as fases orgânicas combinadas com sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio para se obterem 7 (1,5 g, 58%). P.F. 174-177°C.

EXEMPLO 6

Hemifumarato de 3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazole [4,5-c]piridina (8)

Aqueceu-se a 70°C durante 4 horas uma mistura de 7 (1,5 g, 5,6 mmol), hidrogeno sulfato de tetrabutylamônio (0,3 g), carbonato de potássio (2 g) e brometo de propargilo (1,5 ml) em N,N-dimetilformamida (30 ml). Deixou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite, em seguida filtrou-se e evaporou-se em vazio o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em éter (50 ml) e lavou-se a solução 2 vezes com água, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio. O xarope resultante foi dissolvido em éter, saturado com cloreto de hidrogênio e agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporou-se

em vazio a mistura reaccional, e processou-se a base de 8 com hidróxido de sódio da forma habitual, e cristalizou-se o hemifumarato de acetona (0,6 g, 55%), P.F. 186-188°C. Anal. (C₁₁H₁₂N₂O₃S), C, H, N.

EXEMPLO 7

N-(2-Cianoetil)-2-metil-3-aminopropionitrilo (10)

Refluxou-se durante a noite uma solução de 2-metil-3-propionitrilo (9)² (197 g, 2.35 mmol) e acrilonitrilo (170 ml) em etanol (250 ml) e em seguida evaporou-se em vazio para se obter 10 (316 g, 98%) como óleo leve.

EXEMPLO 8

3-Ciano-4-oxo-5-metilpiperidino-1-carboxilato de metilo (11)

Adicionou-se lentamente 10 (316 g, 2,3 mmol) a uma solução bem agitada de terc.-butilato de potássio (270 g) em tolueno (1,5 l), e a mistura foi agitada á temperatura de refluxo durante 1,5 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Dissolveu-se o bolo fresco do filtro em ácido clorídrico 6 N (2,5 l) e refluxou-se durante 20 minutos. Arrefeceu-se a mistura num abnho de gelo e neutralizou-se com hidróxido de sódio (pH = 7, T 30°C). Adicionou-se mais hidróxido de sódio com arrefecimento (185 g), e em seguida adicionou-se cloroformato de metilo (170 ml) a 10°C. Após a adição agitou-se a mistura durante 1 hora á temperatura ambiente. Lavou-se a mistura 2 vezes com acetato de etilo. Acidificou-se a fase aquosa a pH = 3 com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se 3 vezes com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos combinados duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se com sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio para se obter 11 (295 g, 63%) como

óleo. A cristalização de éter produziu 11, com P.F. de 65-68°C.

EXEMPLO 9

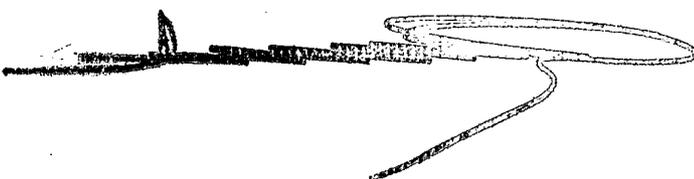
3-Ciano-4-oxo-5-metilpiperidino-1-carboxilato de metilo etileno cetal (12)

Refluxou-se com um separador de água durante a noite uma mistura de produto 11 bruto (200 g, 1,02 mol), ácido 4-toluenossulfônico (35 g), 1,2-etanodiol (900 ml), e 1,1,1-tricloroetano (1 litro). Arrefeceu-se a mistura, adicionou-se água (1 litro) e separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa 3 vezes com diclorometano, e lavaram-se as fases orgânicas combinadas uma vez com solução diluída de hidróxido de sódio. A secagem com sulfato de magnésio e evaporação em vazio da fase orgânica produziu 12 (195 g, 80%) como óleo.

EXEMPLO 10

3-Carboxamido-4-oxo-5-metilpiperidino-1-carboxilato de metil etileno cetal (13)

A uma solução de 12 (195 g, 0,81 mol) em etanol (1 litro) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio em água (40 ml). Adicionou-se peróxido de hidrogênio (250 ml) mantendo a temperatura inferior a 70°C. Agitou-se a mistura a 60°C durante 3 horas, e adicionaram-se hidróxido de sódio a 28% (15 ml) e peróxido de hidrogênio (250 ml). Agitou-se a mistura a 55°C durante a noite e evaporou-se em vazio. Dissolveu-se o resíduo semicristalino em diclorometano, lavou-se a solução duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem com sulfato de magnésio e evaporação em vazio produziu 13 (139 g, 67%) sob a forma de cristais aderentes de larga gama de fusão.



EXEMPLO 11

3-Carboxamido-4-oxo-5-metilpiperidino-1-carboxilato de metilo (14)

Deixou-se durante 4 horas à temperatura ambiente uma solução de 13 (129 g, 0,50 ml) em ácido clorídrico 6N (0,5 ml). Neutralizou-se a solução com hidróxido de sódio sólido (pH = 7) com arrefecimento. Evaporou-se a solução em vazio, e extraiu-se o resíduo com acetona ebuliente. Arrefeceu-se a solução de acetona, filtrou-se e evaporou-se em vazio para se obter 14 (80 g, 75%) sob a forma de cristais aderentes de larga gama de fusão.

EXEMPLO 12

3-Carboxamido-4-benzilamino-5-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridino-1-carboxilato de metilo (15)

Aqueceu-se sob réfluxo com um separador de água durante 2 horas uma solução de 14 (80 g, 0,37 mol) e benzilamina (50 ml) em p-xileno (500 ml). O produto cristalizou por arrefecimento para a temperatura ambiente. separou-se o sólido por filtração, lavou-se com p-xileno e secou-se para se obter 15 (51 g, 45%), P.F. 195-200°C.

EXEMPLO 13

3-Hidroxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridino-5-carboxilato de metilo (16)

Borbulhou-se sulfureto de hidrogênio seco através de N,N-dimetilformamida seca (0,5 l) durante 1 hora arrefecendo com banho de gelo. Adicionou-se em seguida 15 (51 g, 0,17 mol), e agitou-se a mistura a 0°C durante 4 horas e em seguida à temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se a solução em vazio, e dissol-

veu-se o resíduo em acetato de etilo (175 ml). Adicionou-se bromo (45 ml) em acetato de etilo (100 ml) gota a gota com arrefecimento (T. 10°C). Agitou-se em seguida a solução durante 24 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se gelo moído (100 g) e tornou-se a mistura básica com solução de hidróxido de sódio a 28% (T. 20°C). Lavou-se a fase aquosa duas vezes com éter e a seguir acidificou-se a pH = 3 com ácido clorídrico concentrado. Extraíu-se com diclorometano secou-se a fase orgânica e evaporou-se em vazio para se obter um produto bruto 16 (11 g), que foi eluido em gel de sílica com acetato de etilo-metanol-ácido fórmico (95:5:1). Obteve-se 16 puro (7,7 g, 20%), ¹H-RMN (DMSO-d₆) 2.18 ppm (dubleto, J = 4Hz, 3H), 3.13 ppm (multiplete largo, 1H), 3.50 ppm (singlete largo, 2H), 3.69 ppm (singlete 3 H), 4.21 ppm (singlete largo, 2H), 9.70 ppm (singlete, 1H).

EXEMPLO 14

3-Hidroxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo/4,5-c7 piridino-5-carboxilato de terc.-butilo (17)

Deixou-se durante a noite à temperatura ambiente uma solução de 16 (3,7 g, 16,2 mol) em ácido acético saturado com brometo de hidrogênio (25 ml) e a seguir evaporou-se em vazio. Deste produto bruto, preparou-se 17 de forma análoga à do procedimento descrito no Exemplo 5.

Obtiveram-se 1,3 g (30%) de 17 oleoso.

EXEMPLO 15

Fumarato de 3-metoxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo /4,5-c7piridino (18)

Agitou-se durante 10 minutos uma mistura de 17 (1,7 g, 6,3 mmol), hidrogeno sulfato de tetra butilamônio (2,5 g), hidróxido de sódio (0,6 g), água (6 ml) e diclorometano (6 ml). Adicionou-se sulfato de dimetilo



(1ml), e refluxou-se a mistura durante a noite. Adicionou-se hidróxido de amônio concentrado (10 ml), e refluxou-se a mistura durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reaccional com diclorometano, e lavou-se a fase orgânica 3 vezes com água, secou-se em sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio para se obter um óleo (1,2 g), que se eluiu em gel de sílica com acetato de etilo - heptano (1:2). Dissolveu-se a primeira fracção activa em UV em éter saturado com cloreto de hidrogênio e agitou-se durante 2 horas á temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional em vazio, e processou-se a base de 18 pelo processo habitual, e cristalizou-se o fumarato da acetona. Obtiveram-se de 18 : 0,35 g (18%), P.F. 167-168°C (dec.).

Anal. (C₁₁H₁₆N₂O₅S), C, H, N.

EXEMPLO 16

Fumarato de 7-metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo/4,5-c7piridina (19)

Preparou-se o composto 19 a partir de 17 (1,3 g, 4,8 mmol) analogamente ao procedimento descrito no Exemplo 6.

O 19 obtido foi de 0,32 g (20%).

P.F. 184-186°C (dec.).

Anal. (C₁₄H₁₆N₂O₅S), C,H,N.

EXEMPLO 17

(+) Fumarato de 7-metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo/4,5-c7piridino (20)

e

(-) Fumarato de 7-metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo/4,5-c7piridino (21)

Adicionou-se a uma solução de 19 de base (7,5 g, 0,036 mol) em etanol (20 ml) uma solu-

ção de ácido dibenzoil-D-tartárico (3,22 g, 0,009 mol) em etanol (20 ml). Filtraram-se os cristais e recristalizaram-se duas vezes em etanol/água. Obtiveram-se: 4,5 g P.F. 169-170°C. Transformou-se o dibenzoil-D-tartarato em fumarato por um processo convencional. Obtiveram-se 20 : 3,3 g (0,010 mol, 28%), P.F. 169-170°C, $[\alpha]_D^{20} = +39,8^\circ$ (c. 0,5 água).

Anal. (C₁₄H₁₆N₂O₅S), C,H,N,

Às águas mães da precipitação do dibenzoil-D-tartarato foi adicionada uma solução de ácido dibenzoil-L-tartárico, monohidrato (3,22 g, 0,009 mol) em etanol (20 ml). Tratou-se o produto como acima descrito. Obtiveram-se de 21: 3,05 g (0,009 mol, 25%), P.F. 168-169°C, $[\alpha]_D^{20} = -40,4^\circ$ (c = 0,5 água).
Anal. (C₁₄H₁₆N₂O₅S), C,H,N.

EXEMPLO 18

(+) Oxalato de 5,7-dimetil-3-(propiniloxi)-4,5,6,7-tetra-hidroisotiazolo[4,5-c]piridina (22)

Aqueceu-se a 70°C durante 4 horas uma solução de base 19 (1,5 g, 7,2 mmol) em ácido fórmico (25 ml) e formaldeído aquoso a 35% (10 ml). Evaporou-se a mistura reaccional em vazio e dissolveu-se em água (50 ml). Tornou-se a solução básica (pH 12) com solução concentrada de hidróxido de sódio. Extraíu-se a seguir a mistura três vezes com diclorometano, e lavaram-se duas vezes as fases orgânicas combinadas com solução salina saturada. Secou-se em sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio para se obter um óleo (0,9 g) de que se cristalizou de acetona o oxalato do título. Obtiveram-se : 1,05 g (3,4 mmol), 47%), P.F. 135-140°C.

Anal. (C₁₃H₁₆N₂O₅S), C,H,N.

EXEMPLO 19

(+) oxalato de 5,7-dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetra-hidroisotiazolo/4,5-cpiridino (23) e

(-) Oxalato de 5,7-dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetra-hidroisotiazolo 4,5-cpiridino (24)

Os compostos do título foram sintetizados como descrito no Exemplo 18 a partir da base-20 (1,5 g, 7,2 mmol) e base-21 (1,5 g, 7,2 mmol) respectivamente.

Obtem-se de 23 (de 20) 1,1 g (3,5 mmol, 49%), $\alpha_D^{20} = +42,5^\circ$ (c. 0,5, água), P.F. 151-153°C.

Anal. (C₁₃H₁₆N₂O₅S), C,H,N.

Obtem-se de 24 (de 21) 1,5 g (4,8 mmol), 67%), $\alpha_D^{20} = 41,6^\circ$ (c. 0,5, água), P.F. 156-157°C.

Anal. (C₁₃H₁₆N₂O₅S), C,H,N.

EXEMPLO 20

(+) Fumarato de 7-metil-3-(2-propeniloxi)-4,5,6,7-tetra-hidroisotiazolo/4,5-cpiridino (25)

Aqueceu-se a 70°C durante 4 horas com agitação uma mistura de 16 (2g, 9,3 mmol), hidrogeno sulfato de tetrabutilamônio (0,45 g), carbonato de potássio (3 g), brometo de alilo (1,7 ml) e dimetilformamida (36 ml) e agitou-se em seguida à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrou-se a mistura e avaporou-se em vazio. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, e lavou-se duas vezes a solução com água e uma vez com solução salina saturada. Secou-se em sulfato de magnésio e evaporou-se em vazio obtendo-se um óleo (2,37 g) que se eluiu



em gel de sílica com acetato de etilo - heptano (1:1). Obtiveram-se 1,3 g de um óleo que se dissolveu numa mistura de metanol (30 ml), água (3 ml), e hidróxido de potássio (3 g). Refluxou-se a mistura durante 48 horas e evaporou-se em seguida em vazio. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano e água, e extraiu-se a fase orgânica com ácido clorídrico diluído. Lavou-se uma vez a fase aquosa acídica com diclorometano e tornou-se a seguir básica com uma solução concentrada de hidróxido de sódio. Extraíu-se três vezes a fase aquosa com diclorometano, e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com solução salina saturada. Secou-se em sulfato de magnésio e evaporou-se obtendo-se um óleo (0,7 g) do qual se cristalizou de acetona o fumarato do título. Obtiveram-se: 0,85 g (2,6 mmol), 28%, P.F. 162-164°C.

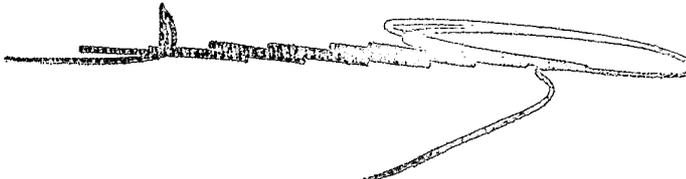
Anal. (C₁₄H₁₈N₂O₄S), C,H,N.

Utilizaram-se os ensaios seguintes para avaliar os efeitos farmacológicos dos compostos com a Fórmula I.

Ligação de ³H-oxotremorina M

Foi efectuada essencialmente como descrita por Birdsall e col., 1980.

Resumidamente, homogeneizaram-se cérebros de ratas em 100 vol (p/v) de tampão de fosfato de Na,K (pH 7,4) e incubaram-se alíquotas com ³H-oxotremorina M (84,9 Ci/mmol, NEN) isolada ou na presença de um composto de ensaio com um volume total de 1,5 ml durante 40 min. a 30°C. Parou-se a reacção adicionando-se 5 ml de tampão refrigerado com gelo e filtrou-se através de filtros Whatman GF/B previamente humedecidos com polietilenimina a 0,1% (Sigma) num período mínimo de 30 min. Lavaram-se uma vez os filtros com igual volume do tampão, transferindo-se os frascos de cintilação e extariu-se o fluido de cintilação (Pico-fluor 15, Packard) pelo menos duas horas



antes de contar num espectómetro de cintilação líquida (Beckman LS 1800). Estimou-se uma ligação não específica em atropina 10 μ M e fizeram-se todas as estimativas em triplicado. Construíram-se pelo menos duas curvas de deslocamento para cada composto de ensaio.

Ligação de ^3H -pirenzepina

Foi efectuada essencialmente como descrito por Watson e col., 1983, e utilizaram-se as mesmas condições como para a ligação de ^3H -oxotremorina, com excepção das alíquotas serem incubadas durante 60 min. a 25°C com 3H-pirenzepina 1,0 nM e parar-se a reacção por filtração directa seguida de 3 lavagens com 4 ml de tampão.

Birdsdall N.J.M., Hulme E.C., e Burgen A,S.V. (1980). "The Character of Muscarinic Receptors in Different Regions of the Rat Brain". Proc. Roy. Soc. London (Series B) 207,1.

Watson M., Yamamura H.I., e Roeske W.R. (1983). "A unique regulatory profile and regional distribution of ^3H -pirenzepine binding in the rat provide evidence for distinct M_1 and M_2 muscarinic receptor subtypes". Life Sci. 32, 3001-3011.

RESULTADOS

	^3H -Oxo-M IC ₅₀ (nM)	^3H -Pirenzepina IC ₅₀ (nM)
Composto 3	18	1700
Composto 5	29	370
Composto 8	6.3	53
Composto 18	24	130
Composto 19	1.8	6.9
Composto 20	1.6	5.5
Composto 21	0.93	8.1
Composto 22	5.3	6.7
Composto 23	18	14
Composto 24	3.8	4.3

Composto 25	5.3	11
Arecolina	1.9	1060
(+)-0-propargil- 7-Me-THPO (*)	18	61
(+) -7-metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidrorisoxazolo [4,5-c]piridino		

Fica claramente demonstrado que o composto mais importante de isotiazolo com a Fórmula I é de longe superior ao derivado de isoxasolo correspondente.

Os compostos com a Fórmula I e os seus sais não tóxicos de adição de ácido podem ser administrados em animais como por exemplo cães, gatos, cavalos, ovelhas ou semelhantes, incluindo seres humanos, por via oral ou parentérica, e podem ser utilizados por exemplo na forma de comprimidos, cápsulas, pós, xaropes ou na forma de soluções esterilizadas para injeção. Os resultados após a administração em seres humanos têm sido muito bons.

Os compostos com a Fórmula I são mais convenientemente administrados oralmente numa forma de dosagens unitária tal como comprimidos ou cápsulas, contendo cada dose unitária a amina livre ou o seu sal de adição de ácido não-tóxico de um dos compostos referidos numa quantidade que varia entre cerca de 0,10 a cerca de 100 mg, mais preferivelmente, contudo, de cerca de 5 a 50 mg, calculada como amina livre, variando a dosagem total diária habitualmente entre 1,0 a cerca de 500 mg. As dosagens individuais exactas assim como as dosagens diárias num caso particular serão determinadas, obviamente, de acordo com os princípios médicos estabelecidos sob a direcção de um médico.

Quando se preparam comprimidos, o ingrediente activo é na sua maior parte misturado com adjuvantes comuns para comprimidos tais como amido de milho,

amido de batata, talco, estearato de magnésio, gelatina, lactose, gomas ou semelhantes.

Exemplos típicos de formulações para a composição contendo (+) fumarato de 7-metil-3-(2-propiniloxy)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina (designando por Composto 20 para abreviar) como ingrediente activo, são os seguintes:

- 1) Comprimidos contendo 5 miligramas do Composto 20 calculadas como base livre:

Composto 20	5 mg
Lactose	18 mg
Amido de batata	27 mg
Sacarose	58 mg
Sorbitol	3 mg
Talco	5 mg
Gelatina	2 mg
Povidona	1 mg
Estearato de Magnésio	0.5 mg

- 2) Comprimidos contendo 50 miligramas do Composto 20 calculadas como base livre:

Composto 20	50 mg
Lactose	16 mg
Amido de batata	45 mg
Sacarose	106 mg
Sorbitol	6 mg
Talco	9 mg
Gelatina	4 mg
Povidona	3 mg
Estearato de Magnésio	0.6 mg

- 3) Xarope contendo por mililitro

Composto 20	10 mg
Sorbitol	500 mg
Tragacanto	7 mg

Glicerol	50 mg
Metil-parabên	1 mg
Propil-parabên	0.1 mg
Etanol	0.005 ml
Água	ad 1 ml

4) Solução para injeção contendo por mililitro:

Composto 20	50 mg
Ácido acético	17.9 mg
Água esterilizada	ad 1 ml

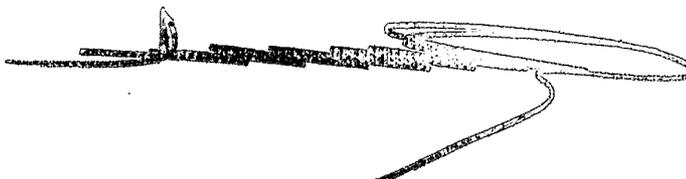
5) Solução para injeção contendo por mililitro:

Composto 20	10 mg
Sorbitol	42.9 mg
Ácido acético	0.63 mg
Hidróxido de sódio	22 mg
Água esterilizada	ad 1 ml

Quaisquer outros adjuvantes para comprimidos farmacêuticos podem ser utilizados desde que sejam compatíveis com o ingrediente activo, e composições adicionais e formas de dosagem podem ser semelhantes às utilizadas presentemente para neurolépticos, análgescos ou anti-depressivos.

Também as combinações dos compostos com a Fórmula I assim como os seus sais de ácidos não-tóxicos obtidos com outros ingredientes activos, especialmente outros neurolépticos, timolépticos, tranquilizantes, análgescos ou semelhantes, estão dentro do âmbito da invenção.

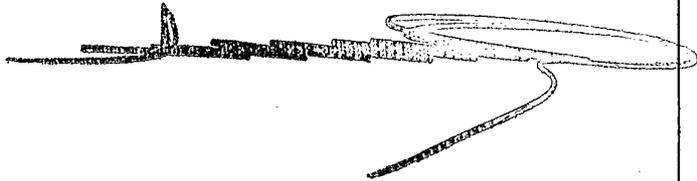
Tal como previamente mencionado, quando se isolam os compostos com a Fórmula I na forma de um sal de adição de ácido, o ácido é preferivelmente escolhido de modo a que contenha um ião não-tóxico e farmaceu-



ticamente aceitável, pelo menos em doses terapêuticas habituais. Os sais representativos que são incluídos neste grupo preferido são os cloridratos, bromidratos, sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, metanossulfonatos, etanosulfonatos, lactatos, citratos, tartaratos ou bitartaratos, pamoatos e maleatos das aminas com a Fórmula I. Outros ácidos são de igual modo adequados e podem ser utilizados, se desejado. Por exemplo: os ácidos fumárico, benzóico, ascórbico, succínico, salicílico, bismetileno-salicílico, propiônico, málico, malônico, mandélico, canâmico, citracônico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, benzenosulfônico e ácidos sulfâmicos, também se podem utilizar como ácidos formadores de sais de adição de ácido.

Quando se pretender isolar um composto da invenção na forma de uma base livre, pode-se fazer de acordo com os procedimentos convencionais tais como dissolvendo um sal isolado ou não-isolado em água, tratando-se com um material alcalino adequado, extraíndo a base livre libertada com um solvente orgânico adequado secando o extracto e evaporando-se a secura ou destilando fraccionadamente para se efectuar o isolamento da amina básica livre.

A invenção também compreende um processo para o alívio, palição, mitigação ou inibição das manifestações de certas anormalias fisiopsicológicas dos animais, envolvendo os neurotransmissores de acetilcolina e muscarina, administrando ao corpo de um animal vivo, incluindo seres humanos, uma quantidade adequada de um composto com a Fórmula I ou de um seu sal não-tóxico de adição de ácido. A quantidade adequada será de cerca de 0,001 mg a cerca de 10 mg por kg do peso corpóreo em cada unidade de dosagem, e cerca de 0,003 miligramas a cerca de 7 miligramas/kg de peso corpóreo por dia.

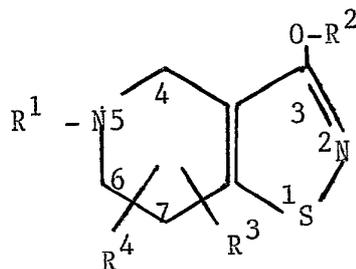


Deve entender-se que a invenção não é limitada aos detalhes exactos do processo ou composto ou composições exactas apresentadas e descritas, dado que as modificações óbvias e equivalentes serão fáceis para o especialista.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um novo composto com a fórmula I

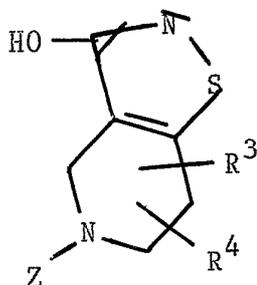


e dos seus isômeros individuais e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis na qual R^1 é hidrogênio, alquilo ou fenilalquilo inferior, em que o grupo fenilo pode ser substituído com halogênio, alquilo inferior ou alcoxi inferior,

R^2 é alquilo, alcenilo, alcinilo, ramificados ou não ramificados, com 1-6 átomos de carbono inclusivé, grupo que pode ser substituído com fluoro, hidroxí ou fenilo opcionalmente substituído com halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior, hidroxí ou alcoxi inferior,

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes, e cada um representa hidrogênio, alquilo (1-6C), cicloalquilo (3-6C), fenilo opcionalmente substituído com halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior, hidroxí ou alcoxi inferior, ou fenilalquilo inferior, em que o grupo fenilo pode ser substituído com halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior, hidroxí ou alcoxi inferior, caracterizado por

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



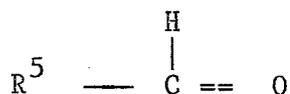
II

na qual R³ e R⁴ são como acima definidos e Z é um grupo protector de amino substituível, por exemplo por hidrólise ou hidrogenação com um composto com a fórmula III



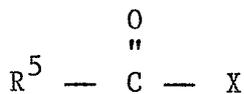
na qual R² é como acima definido, X é um grupo substituível, e remover-se o grupo Z por hidrólise ou hidrogenação ou

b) fazer-se reagir um composto com a fórmula I, em que R¹ é hidrogênio e R², R³ e R⁴ são como acima definidos, com um aldeído com a fórmula IV

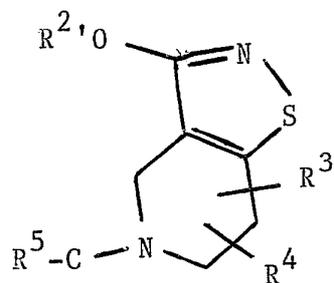


na qual R⁵ é hidrogênio ou alquilo inferior, na presença de um agente redutor, ou

c) fazer-se reagir um composto com a fórmula I, em que R¹ é hidrogênio e R², R³ e R⁴ são como acima definidos, com um composto com a fórmula V



na qual R⁵ e X são como acima definidos, e reduzir-se o composto resultante com a seguinte fórmula VI:

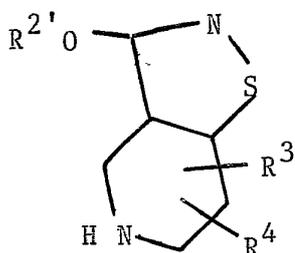


VI

com um agente redutor (por exemplo hidreto de lítio e alumínio, diborano, hidreto de cianoborano ou produtos semelhantes),

ou

d) fazer-se reagir um composto com a fórmula VII

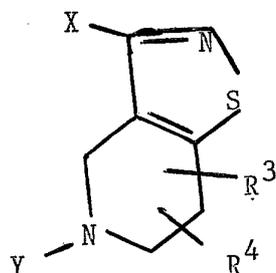
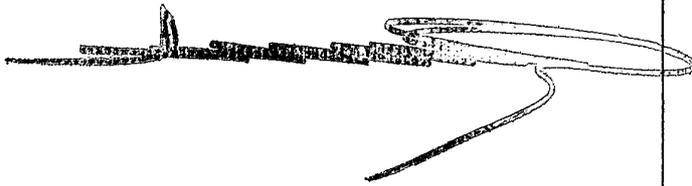


VII

na qual $R^{2'}$ é hidrogênio ou um grupo R^2 como acima definido,

R^3 e R^4 são como acima definidos, com um composto com a fórmula III, em que R^2 e X são como acima definidos, ou

e) fazer-se reagir um composto com a fórmula VIII



VIII

na qual Y é R¹ ou Z como acima definido, com um álcool com a fórmula IX



na qual R² é como acima definido.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por R¹ ser hidrogênio ou alquilo, R² ser alquilo, alcenilo ou alcinilo, R³ ser hidrogênio ou alquilo, e R⁴ ser hidrogênio.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

(-+)-7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

(+)-7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

(-)-7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahydroisotiazolo[4,5-c]piridina

(-+)-5,7-Dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridina

(-)-5,7-Dimetil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridina

bem como os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 caracterizado por se obter nomeadamente o seguinte composto:

(+)-7-Metil-3-(2-propiniloxi)-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[4,5-c]piridina e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica em forma de unidade de dosagem caracterizado por se incorporar, como ingrediente activo, um composto quando preparado de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 ou 4, em associação com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitável.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por o ingrediente activo estar presente numa quantidade de 0,1 a 100 miligramas por unidade de dosagem.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na Grã-Bretanha em 14 de Março de 1988 e em 26 de Setembro de 1988, sob os nºs 8806013, 8822564, respectivamente.

Lisboa, 13 de Março de 1989

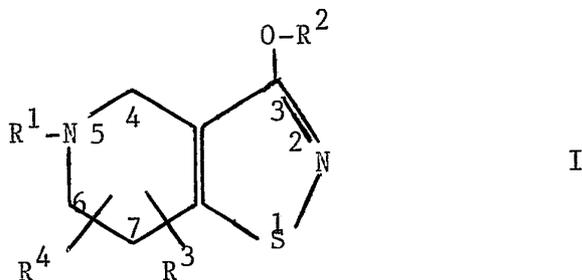
C. L. P. M. E. S. P. O. R. T. E. S. A. I. N. D. U. S. T. R. I. A. L

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes. The signature is positioned centrally below the typed text.

R E S U M O

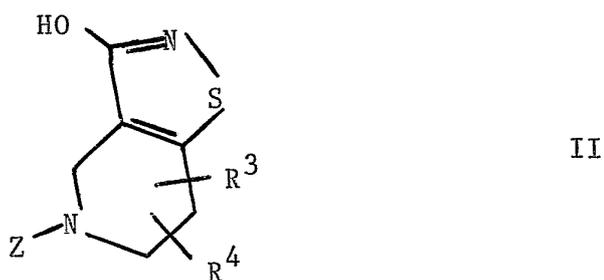
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS E ISÔMEROS DA
4,5,6,7-TETRAHIDROISOTIAZOLO[4,5-c]PIRIDINA".

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

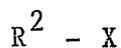


e dos seus isômeros individuais e dos seus sais de adição
de ácido farmacologicamente aceitáveis, que compreende:

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

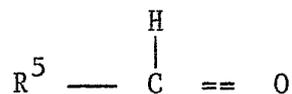


por exemplo por hidrólise ou hidrogenação com um composto
com a fórmula III



e remover-se o grupo Z por hidrólise ou hidrogenação,
ou

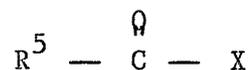
b) fazer-se reagir um composto com a fórmula I com um aldeído com a fórmula IV



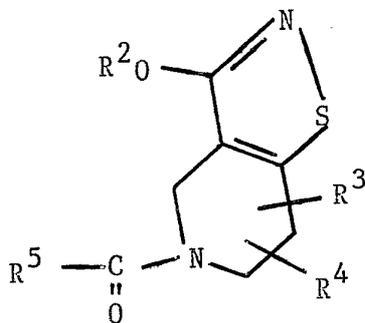
na presença de um agente redutor,

ou

c) fazer-se reagir um composto com a fórmula I com um composto com a fórmula geral V



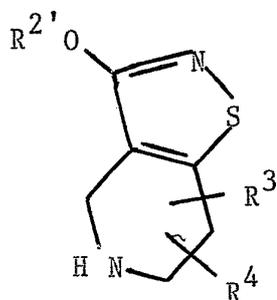
e reduzir-se o composto resultante com a seguinte fórmula VI



com um agente redutor (por exemplo hidreto de lítio e alumínio, diborano, hidreto de cianoboro ou produtos semelhantes),

ou

d) fazer-se reagir um composto com a fórmula VII

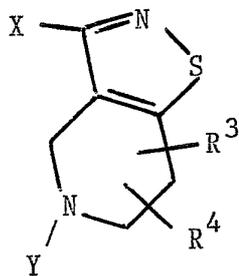


VII

com um composto com a fórmula III

ou

e) fazer-se reagir um composto com a fórmula VIII



VIII

com um álcool com a fórmula IX

