



( I D ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88301 B

(51) *Classificação Internacional: (Ed. 5)*  
C07D211/94 A A61K031/445 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.08.19	(73) <i>Titular(es):</i> ROUSSEL-UCLAF 35, BOULEVARD DES INVALIDES 75 007 PARIS FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.08.21 IT 21691	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> EMILIO TOJA IT FERNANDO BARZAGHI IT GIULIO GALLIANI IT CARLA BONETTI IT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/94 1994.09.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE OXIMA DE 1,2,5,6-TETRAIDROPIRIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 88 301**

**REQUERENTE:** ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima francesa,  
industrial e comercial, com sede em 35, Bd  
des Invalides, 75007 Paris, França.

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS  
DA OXIMA DE 1,2,5,6-TETRAIDROPIRIDINA E  
DE COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS QUE OS CON  
TEM "

**INVENTORES:** Emilio Toja, Carla Bonetti, Fernando Barza-  
ghi, Giulio Galliani.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Itália em 21 de Agosto de 1987, sob o nº.:

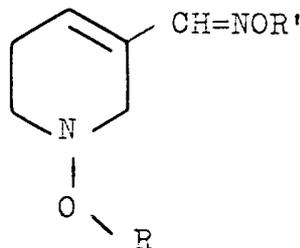
21691-A/87.

Descrição referente à patente de invenção de ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima francesa, industrial e comercial, com sede em 35, Bd. des Invalides, 75007 Paris, França, (inventores: Emilio Toja, Carla Bonetti, Fernando Barzaghi, Giulio Galliani, residentes na Itália), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA OXIMA DE 1,2,5,6-TETRAIDROPIRIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM".

#### Descrição

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de novos derivados da oxima de 1,2,3,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído e à sua aplicação como medicamentos.

O objecto da invenção são compostos com a fórmula (I):



na qual R representa quer um átomo de hidrogénio, quer um grupo alquilo linear, ramificado ou cíclico, saturado ou in-



saturado, que contem até 8 átomos de carbono, quer um grupo  $\text{C}-\text{R}_1$  no qual  $\text{R}_1$  representa um grupo alquilo linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo alcoxi linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, ou um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono, quer um grupo  $\text{-C}-\text{NH}-\text{R}_2$  no qual  $\text{R}_2$  representa um grupo alquilo linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo arilo que contém até 14 átomos eventualmente substituído ou um grupo aralquilo que contém até 18 átomos de carbono eventualmente substituído e  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, bem como os seus sais de adição de ácidos orgânicos ou minerais.

Entre os sais de adição de ácidos, podem citar-se os formados com os ácidos minerais, por exemplo os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, ou fosfórico ou com os ácidos orgânicos como os ácidos fórmico, acético, propiônico, benzóico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfônicos como os ácidos benzeno ou paratoluenosulfônicos.

Quando  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , ou  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo saturado, linear ou ramificado, trata-se de preferência de um grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isopropilo, n-pentilo, n-hexilo, tert-butilo, tert-pentilo, neopentilo ou n-hexilo.

Quando  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ou  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo insaturado, trata-se de preferência de um grupo etilênico como por exemplo, um grupo vinilo, alilo, 1,1-dimetilalilo, but-2-enilo ou um grupo acetilênico como por exemplo, o radical etinilo ou propinilo.

Quando  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ou  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo saturado, linear ou ramificado, trata-se de preferência de um grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isopropilo, n-pentilo, n-hexilo, tert-butilo, tert-pentilo, neopentilo ou n-hexilo.

Quando  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ou  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo insaturado, trata-se de preferência de um grupo etilênico como por exemplo, um grupo vinilo, alilo, 1,1-dimetilalilo, but-2-enilo ou um grupo acetilênico como por exemplo, o radical etinilo ou propinilo.



Quando R ou R' representa um grupo alquilo cíclico, trata-se de preferência de um grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo ou ciclohexilmetilo.

Quando R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> representa um grupo arilo, trata-se de preferência do grupo fenilo.

Quando R<sub>2</sub> representa um grupo aralquilo, trata-se de preferência de um radical benzilo ou fenetilo.

O arilo ou o aralquilo pode compreender um ou mais substituintes escolhidos entre os átomos de halogênio, os grupos alquilo que contém até 8 átomos de carbono, os grupos alcoxi que contém até 8 átomos de carbono.

Átomos de halogênio significa na presente, de preferência, um átomo de cloro ou de bromo, grupo alquilo significa de preferência um grupo metilo, etilo, propilo linear ou ramificado, butilo linear ou ramificado, e grupo alcoxi significa de preferência um grupo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi.

Entre os compostos preferidos da invenção, podem citar-se os compostos nos quais R representa um átomo de hidrogênio, um grupo -COCH<sub>3</sub>, um grupo -CO-

ou um grupo -CONH-R<sub>2</sub> no qual R<sub>2</sub> representa um grupo butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo ou 4-isopropilfenilo.

Podem citar-se também os compostos nos quais R' representa um grupo CH<sub>3</sub> ou um grupo CH<sub>2</sub>≡CH.

A invenção tem naturalmente como objeto, mais particularmente, os compostos com a fórmula (I) cuja preparação é descrita adiante na parte experimental.



Entre estes compostos, podem citar-se os produtos dos exemplos 1,3,4,7,10,13,15,16 e muito particularmente o éter metílico de (4-clorofenil) amino carbonilo-xi 1,2,5,6-tetra-idropiridin-3-carboxaldeído oxima, bem como os seus sais de adição de ácidos.

Os compostos da invenção têm propriedades farmacológicas muito interessantes, e, designadamente, uma actividade colinomimética por via oral importante e com acção duradoura.

Sabe-se que as perturbações de aprendizagem e da memória nas pessoas idosas estão sobretudo ligadas a uma deficiência do sistema colinérgico central, em particular na demência senil e na doença de Alzheimer.

É evidente, por conseguinte, que os produtos que têm acção colinérgica central possam ser utilizados no tratamento terapêutico destas doenças (Bartus, R.I. Science 217, 408, 1982).

Demonstrou-se que a arecolina injectada por via intravenosa tem efeito positivo em pacientes que têm uma deficiência da memória (Sitaram N. et al., Science 201, 274, 1978) (Christie J.E. et al., Brit. J. Psychiatry 138, 46, 1981).

Uma limitação do emprego terapêutico da arecolina está ligada com o facto de este produto ter muito pouca actividade por via oral e uma acção de curta duração.

Os produtos que são objecto da invenção mostraram ter, depois de administração por via oral, uma actividade colinomimética central até 1000 vezes maior que a da arecolina, e uma acção mais duradoura.



A invenção, por conseguinte, tem como objecto os produtos de acordo com a invenção como medicamentos úteis, em particular, no tratamento da doença de Alzheimer ou da demência senil e também no tratamento das perturbações da memória.

O medicamento preferido é o composto do exemplo 14.

A posologia usual varia conforme a afecção em questão, o paciente tratado e a via de administração, podendo estar compreendida entre 1 mg e 100 mg/dia, por exemplo entre 1 e 15 mg/dia uma ou mais vezes por dia para o produto do exemplo 14 administrado por via oral.

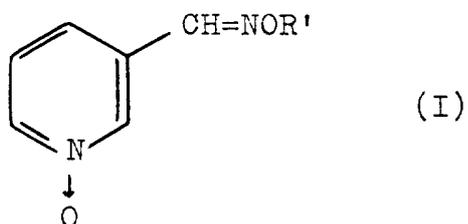
A presente invenção tem também como objecto as composições farmacêuticas que contêm como princípio activo pelo menos um produto com a fórmula (I).

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser sólidas ou líquidas e ter as formas farmacêuticas correntemente utilizadas em medicina humana, por exemplo comprimidos simples ou drageificados, cápsulas, granulados, supositórios, preparações injectáveis; são preparadas pelos processos usuais.

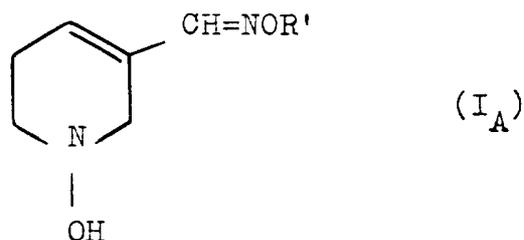
O princípio ou princípios activos podem ser nelas incorporados em excipientes habitualmente utilizados nestas composições farmacêuticas, por exemplo talco, goma arábica, lactose, amido, estearato de magnésio, manteiga de cacau, veículos aquosos ou não, corpos gordos de origem animal ou vegetal, derivados parafínicos, glicóis, diversos agentes molhantes, dispersantes ou emulsionantes, conservantes.

A invenção tem também como objecto um processo para a preparação dos compostos com a fórmula (I), caracterizado por se submeter um composto com a fórmu-

1a (II):



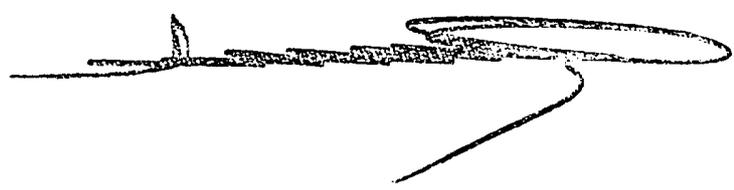
na qual R' tem a significação anterior, à acção de um agente de redução para se obter o composto com a fórmula (I<sub>A</sub>) que corresponde ao composto com a fórmula (I) na qual R representa um átomo de hidrogênio.



que se submete, se se desejar, à acção de um agente de esterificação, eterificação, alcoxicarbonilação ou amidação para se obter o derivado com a fórmula (I) correspondente que se submete, se se desejar, à acção de um ácido para formar o sal deste.

Numa forma de realização preferida do processo da invenção:

- o agente de hidrogenação é hidroboreto de sódio;
- o agente de esterificação é um halogeneto de ácido;
- o agente de eterificação é um sulfato de dialquilo;



- o agente de eterificação é um sulfato de dialquilo;
- o agente de alcoxicarbonilação é um cloroformiato de alquilo;
- o agente de amidação é um isocianato de alquilo, arilo ou aralquilo.

Os produtos com a fórmula (II) utilizados como produtos de partida são conhecidos de maneira geral. Alguns estão descritos no J. Heterocyclic Chem. 16, 1459 (1979).

Os exemplos que se seguem descrevem a invenção, sem, todavia a limitar.

EXEMPLO 1: Cloridrato do éter metílico de 1-hidroxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Dissolvem-se 1,2 g de N-óxido piridin-3-carboxaldeído O-metiloxima (J. Het. Chem. 16, 1459 (1979)) em 40 cm<sup>3</sup> de metanol, arrefece-se até - 10°C, adicionam-se 0,9 g de boroidreto de sódio e agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentra-se sob pressão reduzida, retoma-se com água e extrai-se com éter. Evapora-se, cromatografa-se sobre sílica eluindo com acetato de etilo e obtêm-se 0,87 g de óleo que se transforma em cloridrato. Depois de cristalização numa mistura de isopropanol e éter, obtêm-se 0,9 g de cloridreto desejado. F = 146-147°C.

Análise:

Calculado:	C%	43,64	H%	6,80	N%	14,54
Encontrado:		43,85		6,76		14,52

EXEMPLO 2: Cloridrato do éter metílico de 1-metoxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído.

A 3 g de N-hidroxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído O-metiloxima dissolvidos em 45 Cm<sup>3</sup> de tetraidrofurano arrefecido até 0°C, adicionam-se 0,93 g



de hidreto de sódio a 55% em óleo. Arrefece-se até 0°C durante 15 minutos, adicionam-se 2,42 g de sulfato de dimetilo, mantem-se a agitação a 0°C durante 15 minutos, em seguida à temperatura ambiente durante 1 hora. Evapora-se até secagem, purifica-se o resíduo por meio de cromatografia sobre sílica (eluente: acetato de etilo, em seguida clorofórmio-metanol 7-3, e, em seguida, apenas metanol). Evapora-se até secagem, retoma-se o resíduo oleoso com metanol e salifica-se por meio de ácido clorídrico gasoso. Depois de cristalização em álcool isopropílico, obtêm-se 1,3 g de cloridrato desejado. F = 176°C (decomp.).

Análise:  $C_8H_{14}N_2O_2$ , HCL  
Calculado: C% 46,79 H% 7,44 N% 13,60  
Encontrado: 46,49 7,32 13,56

Solubilidade em  $H_2O$ , HCl, 2N e NaOH 2N.

Exemplo 3: Cloridrato do éter metílico de 1-acetoxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

A 3,8 g de 1-hidroxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído O-metiloxima em 60 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano, adicionam-se 2,46 g de trietilamina. Arrefece-se até 10°C e adicionam-se 1,9 g de cloreto de acetilo. Depois de 10 minutos à temperatura ambiente, filtra-se o cloridrato de trietilamina, elimina-se o dissolvente por evaporação, purifica-se o residuo por meio de cromatografia sobre sílica (eluente: acetato de etilo). Depois de cristalização em hexano, obtêm-se o produto desejado. F = 69-70°C.

Análise:  $C_9H_{14}N_2O_3$   
Calculado: C% 54,68 H% 7,24 N% 14,22  
Encontrado: 54,53 7,12 14,13

Produto insolúvel na água, no hidróxido de sódio 2N, solúvel em ácido clorídrico 2N.



EXEMPLO 4 : Cloridrato do éter propargílico de 1-hidroxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Em 100 cm<sup>3</sup> de metanol dissolvem-se 8,9 g de piridina 3-carboxaldeído O-2-propinil oxima N-óxido (preparado a partir de piridin 3-carboxaldeído e O-2-propinil hidroxilamina seguido por uma oxidação conforme indicado em J. Het. Chem. 16, 1459 (1979) F = 104-105°C), e seguidamente, mantendo a temperatura abaixo de 5°C, adicionam-se 4,8 g de boroidreto de sódio. Agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas, concentra-se sob pressão reduzida, retoma-se com água e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Cromatografa-se sobre sílica (eluente: acetato de etilo) e obtêm-se 4,5 g de produto oleoso. Dissolve-se este produto em éter e salifica-se por meio da acção de uma corrente de ácido clorídrico gasoso. Obtêm-se o cloridrato desejado, um produto oleoso muito higroscópico. Depois de cristalização numa mistura metanol/éter, obtêm-se 1,2 g de produto desejado na forma de pó branco.

F = 132-135°C (decomp.) e aproximadamente 4 g de óleo.

Análise:

Calculado:	C%	49,89	H%	6,05	N%	12,93
Encontrado:		49,58		6,16		12,84

Solúvel em H<sub>2</sub>O, HCl 2N e NaOH 2N,

EXEMPLO 5 : Éter metílico de 1-pivaloiloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

A uma mistura de 0,8 g de éter metílico de 1-hidroxi 1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima obtido no exemplo 1, em solução em 20 cm<sup>3</sup> de tetraidrofurano e 0,52 g de trietilamina, adicionam-se, à temperatura de +10°C, 0,63 g de cloreto de pivalóilo. Deixa-se prosseguir a reacção durante 10 minutos à temperatura ambiente, filtra-se o cloridrato de trietilamina e avapora-se o dissolvente

sob pressão reduzida. Cromatografa-se o resíduo sobre sílica, eluindo com uma mistura benzeno-éter etílico 1-1. Obtêm-se 0,8 g de produto desejado (instável na destilação).

Análise:  $C_{12}H_{20}N_2O_3$

Calculado: C% 59,98 H% 8,39 N% 11,66

Encontrado: 60,06 8,49 11,55

EXEMPLO 6: Éter metílico de 1-etoxi carboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 5 a partir de 1,4 g de produto do exemplo 1, 0,91 g de trietilamina e 0,97 g de cloroformiato de etilo. Obtêm-se 1,5 g de produto desejado.

Análise:  $C_{10}H_{16}N_2O_4$

Calculado: C% 52,62 H% 7,06 N% 12,67

Encontrado: 52,42 7,11 12,08

EXEMPLO 7: Éter metílico de 1-benzoiloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

A uma solução de 1,56 g de produto obtido no exemplo 1 e 1,01 g de trietilamina em 30 cm<sup>3</sup> de tetraidrofurano, arrefecida até 10°C, adicionam-se 1,41 g de cloreto de benzoílo. Agita-se durante 30 minutos à temperatura ambiente. Retoma-se com acetato de etilo, lava-se com água e evapora-se até secagem. Purifica-se o resíduo por meio de cromatografia sobre sílica (eluente: tolueno-acetato de etilo 8-2), obtêm-se 1,6 g de produto desejado cristalizado a partir de ciclohexano.

F = 74-76°C

Análise:  $C_{14}H_{16}N_2O_3$

Calculado: C% 64,6 H% 6,20 N% 10,76

Encontrado: 64,46 6,34 10,72



EXEMPLO 8: Cloridrato de éter metílico de 1-etoxi-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

A uma solução de 3 g de produto do exemplo 1 em 50 cm<sup>3</sup> de tetraidrofurano, adicionam-se a 0°C, 0,93 g de hidreto de sódio a 85%. Adicionam-se em seguida a 0°C 3 g de iodeto de etilo, deixa-se em repouso durante 16 horas, e seguidamente filtra-se o insolúvel e evapora-se até secagem. Cromatografa-se sobre sílica (eluente: acetato de etilo, em seguida metanol-clorofórmio 3-7). Cromatografa-se sobre alumina, eluindo com metanol-clorofórmio (16-1). Obtêm-se 1,8 g de resíduo que se salifica com metanol clorídrico e se cristaliza com éter etílico. Obtêm-se 1,05 g de produto desejado. F = 160-161°C recristalizado a partir de uma mistura isopropanol-éter etílico.

Análise: C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Calculado:	C%	48,98	H%	7,76	N%	12,69
Encontrado:		49,16		7,84		12,85

EXEMPLO 9: Éter metílico de 1-etilamino-carboniloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

A uma solução de 2 g de produto do exemplo 1 em 20 cm<sup>3</sup> de tolueno a 20°C, adicionam-se 1,82 g de isocianato de etilo, mantém-se durante 40 minutos à temperatura ambiente, evapora-se até secagem e obtêm-se 1,5 g de produto desejado cristalizado a partir de benzeno.

Análise: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calculado:	C%	52,85	H%	7,54	N%	18,49
Encontrado:		52,96		7,48		18,53

EXEMPLO 10 : Éter metílico de 1-propilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 9, utilizando 2,1 g de produto do exemplo 1 e 2,52 cm<sup>3</sup> de isocianato de propilo. Obtêm-se 2,85 g de produto desejado. F = 110-

-111°C isolado a partir de ciclohexano.

Análise:  $C_{11}H_{19}N_3O_3$

Calculado: C% 54,76 H% 7,94 N% 17,42

Encontrado: 54,57 7,87 17,19

EXEMPLO 11: Éter metílico de 1-isopropilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

A uma solução de 1,2 g de produto obtido como no exemplo 1 em 20 cm<sup>3</sup> de tolueno, adicionam-se 1,54 g de isocianato de isopropilo. Agita-se durante 4 horas à temperatura ambiente, evapora-se até secagem e cromatografa-se sobre sílica (eluente: acetato de etilo-tolueno 7-3) cristalizado em hexano. Obtêm-se 1,3 g de produto desejado. F = 96-98°C, depois de cristalização em ciclohexano.

Análise:  $C_{11}H_{19}N_3O_3$

Calculado: C% 54,76 H% 7,94 N% 17,42

Encontrado: 54,97 7,86 17,29

EXEMPLO 12 : Éter metílico de 1-butilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 11, utilizando 1,6 g de produto obtido como no exemplo 1 e 2,4 cm<sup>3</sup> de isocianato de butilo. Obtêm-se 1,5 g de produto desejado. F = 117-118°C depois de cristalização em acetato de etilo.

Análise:  $C_{12}H_{21}N_3O_3$

Calculado: C% 56,45 H% 8,29 N% 16,46

Encontrado: 56,18 8,25 16,28

EXEMPLO 13 : Éter metílico de 1-fenilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 9, utilizando 1,25 g de produto obtido como no exemplo 1 e 1,75 cm<sup>3</sup> de isocianato de metilo. Obtêm-se 1,75 g de produto desejado.

F = 76-78°C.

Análise:  $C_{14}H_{17}N_3O_3$

Calculado: C% 61,08 H% 6,22 N% 15,26

Encontrado: 61,15 6,33 15,37

EXEMPLO 14 : Éter metílico de 1-(4-clorofenilaminocarboniloxi)-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 9, utilizando 1,5 g de produto obtido como no exemplo 1 e 3 g de isocianato de 4-clorofenilo. Obtêm-se 2,84 g de produto desejado. F = 142-144°C depois de cristalização em ciclohexano.

Análise:  $C_{14}H_{16}ClN_3O_3$

Calculado: C% 54,29 H% 5,21 N% 13,57

Encontrado: 54,08 5,14 13,42

EXEMPLO 15 : Éter metílico de 1-(4-isopropilfenilaminocarboniloxi)-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 9, utilizando 1,56 g de produto obtido como no exemplo 1 e 3,22 g de 4-isopropilfenilisocianato. Obtêm-se 2,8 g de produto desejado. F = 115-117°C depois de cristalização em ciclohexano.

Análise:  $C_{17}H_{23}N_3O_3$

Calculado: C% 64,33 H% 7,31 N% 13,24

Encontrado: 63,96 7,19 13,06

EXEMPLO 16 : Éter metílico de 1-parametoxifenilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

Opera-se como no exemplo 9, utili-

zando 2,1 g de produto obtido como no exemplo 1 e 3,5 cm<sup>3</sup> de isocianato de p-metoxifenilo. Obtêm-se 2,95 g de produto desejado. F = 115-116°C.

Análise: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: C% 59,01 H% 6,27 N% 13,76

Encontrado: 59,14 6,22 13,58

Operando como no exemplo 9 à partir dos produtos apropriados, prepararam-se os produtos dos exemplos 17 a 21.

EXEMPLO 17 : Éter metílico de 3-clorofenilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

F = 99-100°C

Análise: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : 309,753

Calculado: C% 54,29 H% 5,21 N% 13,57

Encontrado: 54,07 5,17 13,45

EXEMPLO 18 : Éter metílico de 3-metoxifenilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

F = 92-93°C

Análise: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 305,334

Calculado: C% 59,01 H% 6,27 N% 13,76

Encontrado: 59,13 6,31 13,64

EXEMPLO 19 : Éter metílico de 3,4-diclorofenilaminocarboniloxi-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima.

F = 117-118°C

Análise: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calculado:	C%	48,85	H%	4,39	N%	12,21
Encontrado:		49,03		4,55		12,09

EXEMPLO 20 : Éter metílico de 1-/-/(1R) 1-fenil 1-etil amino-carboniloxi/-1,2,5,6-tetraidropiridin-3-carboxaldeído oxima e isômero (1S) correspondente.

Isômeros (1R) e (1S) F = 115-116°C

Análise: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : 303,362

Calculado:	C%	63,35	H%	6,98	N%	13,85	
Encontrado:	Isômero (1R)	C%	63,48	H%	7,12	N%	13,91
Encontrado:	Isômero (1S)		63,59		6,99		13,77

Exemplo de composições farmacêuticas

a) Prepararam-se comprimidos com a fórmula seguinte:

- Produto do exemplo 14.....10 mg
- Excipiente q.s. para um comprimido terminado em...300mg (composição pormenorizada do excipiente: lactose, amido de trigo, amido tratado, amido de arroz, estearato de magnésio, talco).

b) Prepararam-se cápsulas com a fórmula seguinte:

- Produto do exemplo 14..... 20 mg
- Excipiente q.s. para uma cápsula terminada em.....300 mg (Composição pormenorizada do excipiente: talco, estearato de magnésio, aerosil).

ESTUDO FARMACOLÓGICO

Toxicidade aguda.

A experiência efectua-se com ratinhos machos (CD<sub>1</sub> Charles Rivers) com 22 a 24 g, em jejum durante 16 horas. Administram-se os produtos por via oral



na dose de 1000, 500, 250, 125, 62, 31 e 16 mg/kg. Regista-se a mortalidade durante os 7 dias que se seguem ao tratamento.

---

EXEMPLO	DL <sub>50</sub> mg/Kg
1	60
3	100
4	80
6	125
7	90
10	125
13	250
14	> 1000
15	350
16	60
Arecolina HBr	600

---

Experiência do íleo isolado da cobaia.

Tomam-se fragmentos de íleo de cobaias mortas por decapitação. O íleo isolado é colocado em 10 cm<sup>3</sup> de solução de Tyrode a 37°C e arejado por meio de uma mistura de oxigênio (95%) e gás carbônico (5%). As contrações devidas aos produtos são registadas por meio de um captor ligado a um polígrafo. Os produtos a experimentar são adicionados às concentrações compreendidas entre 1.10<sup>-3</sup>M e 1.10<sup>-8</sup>M..

Os produtos que têm um efeito contractivo são experimentados em comparação com atropina e hexametônio para determinar se a actividade é de tipo "muscarínico" ou "nicotínico".



A actividade antagonista eventual dos produtos é experimentada em comparação com acetilcolina.

A actividade agonista é expressa em  $pD_2$  (logaritmo negativo da dose que produz 50% do efeito máximo).

A actividade antagonista é expressa em  $DE_{50}$  (dose que reduz em 50% a resposta máxima induzida pela acetilcolina).

EXEMPLO	$pD_2$	$DE_{50}$ mg/Kg
1	5,38	-
3	4,90	-
4	5,24	-
6	4,94	-
7	< 4	$> 1 \times 10^{-4}$
10	< 4	$> 1 \times 10^{-4}$
13	< 4	$> 1 \times 10^{-4}$
14	< 4	$> 1 \times 10^{-4}$
15	< 4	$> 1 \times 10^{-4}$
16	< 4	$> 1 \times 10^{-4}$
Arecolina	6,48	-

#### Actividade diarreica

A experiência efectua-se com ratinhos machos ( $CD_1$  Charles Rivers) que pesam 25 a 30 g, em jejum durante 6 horas. O produto dissolvido a 5% em metocel é administrado por via oral, por meio de uma sonda esofágica.



Os animais testemunha apenas absorvem o excipiente.

Depois do tratamento, os animais são postos separadamente em gaiolas cujo fundo está coberto com papel mata-borrão e são postos em observação durante 30, 60, 120 e 180 minutos.

As folhas de papel absorvente são mudadas depois de cada observação.

A consistência das fezes é avaliada pelo método de Randall e Baruth (Arch. Int. Pharmacodyn. 220 , 94, 1976) segundo a escala de valores seguintes:

- 0: consistência firme,
- 1: fezes um pouco moles com ou sem auréola húmida,
- 2: fezes um pouco moles com presença de um círculo húmido bem definido,
- 3: fezes moles com presença de um círculo húmido grande,
- 4: fezes sem consistência com presença de um círculo húmido muito grande.

Para cada produto, registou-se a dose que provoca uma diarreia em 50% dos animais pelo método de Miller e Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57, 261, 1944).



---

EXEMPLO	DE <sub>50</sub> mg/Kg
1	0,5
3	0,5
4	0,9
6	0,6
7	1,5
10	20
13	5
14	10
15	20
16	6
Arecolina	35

---

#### Actividade hipotérmica

A experiência efectuou-se com ratinhos machos (CD<sub>1</sub> Charles Rivers) que pesam 25 a 50 g, em jejum durante 6 horas.

A temperatura do corpo é observada por meio de um binário térmico colocado no recto a aproximadamente 1,5 cm, e ligado a um registador de temperatura eléctrico.

Os produtos são administrados por via oral ou subcutânea e as temperaturas são observadas no momento 0 e 30 minutos, 1 hora, 2 horas e 2 horas e meia depois do tratamento.



Avalia-se o grau de hipotermia como a diferença entre os animais tratados e os animais testemunha e determina-se a dose necessária para a temperatura do corpo descer 1°C.

---

EXEMPLO	DOSE EFICAZ (-1°C) EM MG / KG	
	V.O	V.SC
1	0,19	0,20
3	0,22	0,20
4	0,48	0,49
6	0,26	0,24
7	0,42	0,21
10	1,4	1,3
13	0,74	0,43
15	1,9	2,4
16	0,88	0,78
Arecolina HBr	194	3

---

#### Variac̃ao da temperatura corporal

Determina-se a durac̃ao da acç̃ao dos produtos utilizando doses susceptíveis de baixar a temperatura de 1° a 1,5°C.

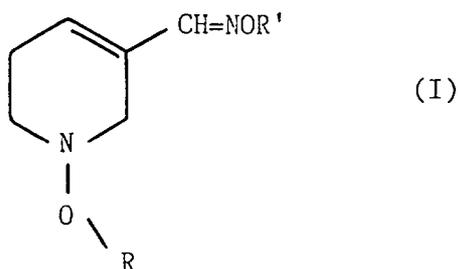
VALORES DA TEMPERATURA DO CORPO (°C)

EXEMPLO	DOSE MG/KG	ADMINISTRAÇÃO	TEMPO DE TRATAMENTO EM MINUTOS				
			0	30	60	120	180
1	0,25	OS	+0,1	-1,4**	-1,2**	0,1	-0,1
	0,25	SC	+0	-1,4**	-1,1**	-0,1	-0,1
3	0,25	OS	+0,2	-1,2**	-0,7**	+0,1	+0,1
	0,25	SC	+0,1	-1,2**	-0,8**	+0,1	+0,1
4	0,75	OS	+0	-1,6**	-1,0**	+0	-0,1
	0,75	SC	+0	-1,4**	-1,1**	-0,1	+0
6	0,35	OS	+0	-1,3**	-1,1***	-0,1	+0
	0,35	SC	+0	-1,4**	-1,1**	-0,1	+0,1
7	0,5	OS	-0,1	-1,1**	-0,9**	+0	+0,1
	0,25	SC	-0,1	-1,2**	-0,9**	+0	+0,1
10	1,56	OS	-0,2	-1,2**	-1,0**	-0,1	+0,1
	1,56	SC	+0	-1,2**	-1,1**	-0,1	+0,1
13	1	OS	+0,2	-1,4**	-1,1**	-0,1	+0
	0,5	SC	+0,1	-1,2**	-1,2**	-0,1	+0,1
14	2,5	OS	+0,1	-1,3**	-1,5**	-0,3**	+0,1
	2,5	SC	+0	-0,4**	-1,5**	-1,3**	-0,2
15	2	OS	+0,2	-0,8**	-1,0**	+0	+0,1
	4	SC	+0,2	0,5**	-1,5**	-1,5**	-0,3
16	1	OS	+0,1	-1,1**	-1,1**	-0,1	+0
	Arecolina	OS	+0,1	-1,1**	-1,0**	-0,2	-0,1
	HBR 3,5	SC	-0,1	-1,5**	-0,1	+0,2	+0,2

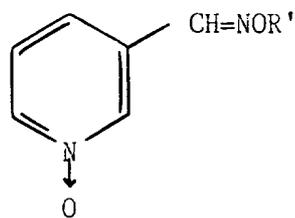
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de com-  
postos com a fórmula (I):

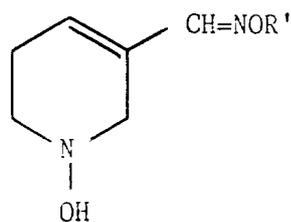


na qual R representa quer um átomo de hidrogênio, quer um grupo alquilo linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, quer um grupo  $\text{C}-\text{R}_1$  no qual  $\text{R}_1$  representa um grupo alquilo linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo alcoxi linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, ou um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono, quer um grupo  $\text{-C}-\text{NH}-\text{R}_2$  no qual  $\text{R}_2$  representa um grupo alquilo linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono eventualmente substituído, ou um grupo aralquilo que contém até 18 átomos de carbono eventualmente substituído, e  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, bem como dos seus sais de adição de ácidos orgânicos ou minerais, caracterizado por se submeter um composto com a fórmula (II):



(II)

na qual R' tem a significação anterior, à acção de um agente de redução para se obter o composto com a fórmula (I<sub>A</sub>) que corresponde ao produto com a fórmula (I), na qual R representa um átomo de hidrogénio



que se submete, se se desejar, à acção de um agente de esterificação, eterificação, alcóxicarbonilação ou amidação para se obter o derivado com a fórmula (I) correspondente que se submete, se se desejar, à acção de um ácido para formar o sal deste.

- 2<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar à partida um composto com a fórmula (II) na qual R' representa um grupo -CH<sub>3</sub>.

- 3<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação

1, caracterizado por se utilizar à partida um composto com a fórmula (II) na qual R' representa um grupo  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ .

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se obterem produtos com a fórmula (I) na qual R representa um radical hidrogénio, assim como os seus sais de adição dos ácidos minerais ou orgânicos.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por serem obtidos produtos com a fórmula (I) na qual R representa um radical  $-\text{COCH}_3$  assim como os seus sais de adição dos ácidos minerais ou orgânicos.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por serem preparados produtos com a fórmula (I) na qual R representa um radical

$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$  assim como os seus sais de adição dos ácidos minerais ou orgânicos.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se obterem produtos com a fórmula (I) na qual R representa um grupo  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_2$  no qual  $\text{R}_2$  representa um grupo butilo, um grupo fenilo, um grupo 4-metoxifenilo, um grupo 4-clorofenilo ou um grupo 4-isopropilfenilo assim como os seus sais de adição dos ácidos minerais ou orgânicos.

- 24 -



- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se obter um dos produtos seguintes:

- éter metílico de (4-clorofenil) aminocarboniloxi 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxaldeído oxima, assim como os seus sais de adição de ácidos.

- 9ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar, como princípio activo, pelo menos um dos produtos com a fórmula geral (I) definida na reivindicação 1, ou pelo menos um dos seus sais de adição dos ácidos e bases farmacêuticamente aceitáveis, quando preparados de acordo com a reivindicação 1, numa forma destinada a esta utilização.

- 10ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar como princípio activo pelo menos um dos produtos com a fórmula geral (I), quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 7, ou pelo menos um dos seus sais de adição dos ácidos e bases farmacêuticamente aceitáveis, numa forma destinada a esta utilização.

- 11ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar, como princípio activo, pelo menos um dos produtos com a fórmula geral (I), quando preparado de acordo com a reivindicação 1, correspondente à fórmula seguinte:

- éter metílico de (4-clorofenil) aminocarboniloxi 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxaldeído oxima numa forma desti-

- 25 -

nada a esta utilização.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na Itália em 21 de Agosto de 1987, sob o nº 21691-A/87.

Lisboa, 19 de Agosto de 1988

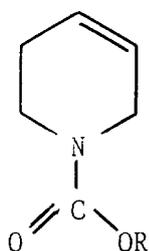
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke, positioned below the typed name of the official.

R E S U M O

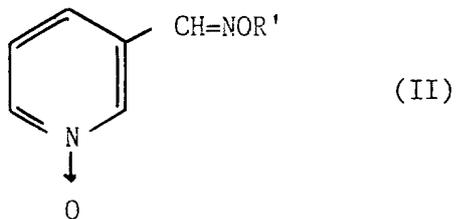
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA OXIMA DE 1,2,5,6-TETRAIDROPIRIDIN, E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação dos compostos com a fórmula (I):

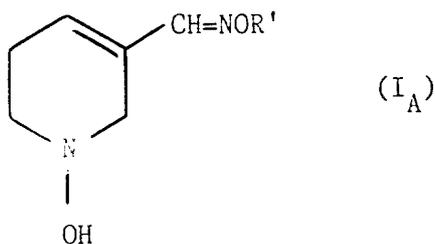


(I)

na qual R representa quer um átomo de hidrogênio, quer um grupo alquilo linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, quer um grupo  $\begin{matrix} \text{C}-\text{R}_1 \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$  no qual  $\text{R}_1$  representa um grupo alquilo linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo alcoxi linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, ou um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono, quer um grupo  $\begin{matrix} -\text{C}-\text{NH}-\text{R}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$  no qual  $\text{R}_2$  representa um grupo alquilo linear ou ramificado, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, um grupo arilo que contém até 14 átomos de carbono eventualmente substituído, ou um grupo aralquilo que contém até 18 átomos de carbono eventualmente substituído, e  $\text{R}'$  representa um grupo alquilo linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que contém até 8 átomos de carbono, assim como dos seus sais de adição de ácidos orgânicos ou minerais, que compreende submeter-se um composto com a fórmula (II).



na qual R' tem a significação anterior, à acção de um agente de redução para se obter o composto com a fórmula (I<sub>A</sub>) que corresponde ao produto com a fórmula (I), na qual R representa um átomo de hidrogénio,



que se submete, se se desejar, à acção de um agente de esterificação, eterificação, alcoxycarbonilação ou amidificação para se obter o derivado com a fórmula (I) correspondente que se submete, se se desejar, à acção de um ácido para formar o sal deste.