

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 099

REQUERENTE: NOVO NORDISK A/S, dinamarquesa, com sede
em Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos da pirazina
e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: John S. Ward

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

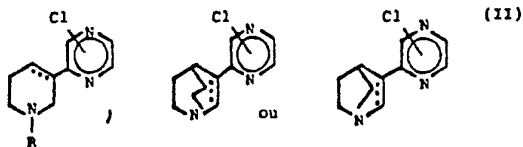
Dinamarca, em 21 de Março de 1990 sob o n.º. 0727/90

12 350
1112pt10

-2-

ou de um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável, e de composições farmacêuticas compreendendo estes compostos.

O processo de preparação dos compostos de fórmula (I) compreende a reacção de um composto de fórmula (II) seleccionado do grupo



com um derivado reactivo.

Os novos compostos são úteis como estimulantes da função cognitiva do prosencéfalo e do hipocampo dos mamíferos e, especialmente, no tratamento da doença de Alzheimer.



DESCRICÃO

O presente invento refere-se a compostos azabíclicos ou azacíclicos terapêuticamente activos, a um processo de preparação dos mesmos e a composições farmacêuticas compreendendo os compostos. Os novos compostos são úteis como estimulantes da função cognitiva do prosencéfalo e do hipocampo de mamíferos e especialmente no tratamento da doença de Alzheimer.

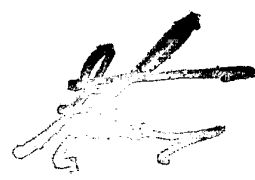
Devido à situação de saúde, em geral, melhorada no mundo ocidental, as doenças relacionadas com o idoso são muito mais comuns agora que no passado e serão provavelmente ainda mais comuns no futuro.

Um dos sintomas relacionados com o idoso é a redução das funções cognitivas. Este sintoma está especialmente pronunciado na doença patofisiológica conhecida como a doença de Alzheimer. Esta doença está combinada com, e também é mais provavelmente causada, por uma degeneração até 90% dos neurónios colinérgicos muscarínicos no núcleo basal, que é parte da substância inominada. Estes neurónios projectam-se para o cortex pré-frontal e hipocampo e possuem um efeito estimulatório geral nas funções cognitivas do prosencéfalo, assim como do hipocampo, nomeadamente na aprendizagem, na associação, na consolidação e no reconhecimento.

É uma característica da doença de Alzheimer que, embora os neurónios colinérgicos degenerem, ainda existem os receptores muscarínicos pós-sinápticos no prosencéfalo e no hipocampo. Portanto, os agonistas M_1 e os antagonistas M_2 colinérgicos muscarínicos são úteis no tratamento da doença de Alzheimer e no melhoramento das funções cognitivas das pessoas idosas.

É bem conhecido que a arecolina (1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridino-3-carboxilato de metilo) é um destes agonistas colinérgicos.

A arecolina possui, no entanto, uma semi-vida biológica cur-

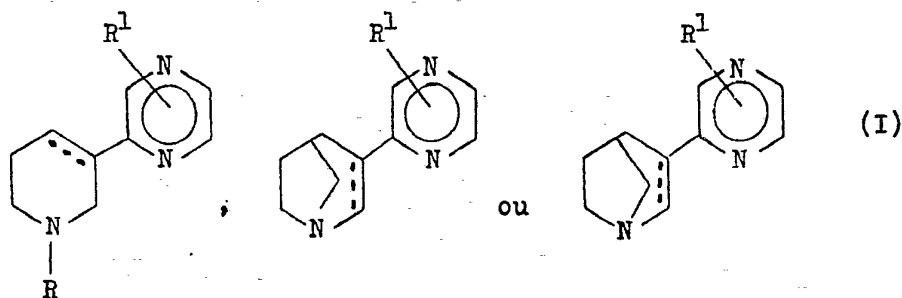


ta e uma separação pequena entre os efeitos muscarínicos central e periférico. Além disto, a arecolina é um composto bastante tóxico.

A EP-A-327155 descreve uma classe de compostos que inclui pirazinas substituídas com um sistema de anel não aromático, azacíclico ou azabiccíclico, que estimulam os receptores de acetilcolina muscarínicos centrais e que portanto são úteis no tratamento de doenças neurológicas e mentais.

É um objectivo do presente invento proporcionar novos compostos colinérgicos muscarínicos.

Os novos compostos do presente invento são compostos heterocíclicos possuindo a fórmula I, seleccionada entre o grupo consistindo de

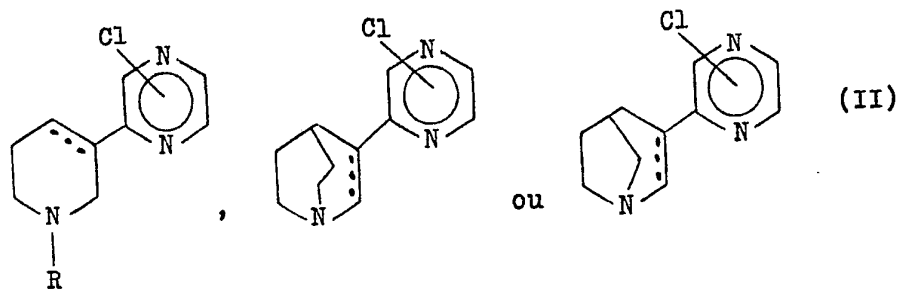


nas quais R é H, alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₄, alcenilo-C₂₋₄ ou alcínilo-C₂₋₄ e R¹ é alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcínilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilalquilo-C₄₋₈, halogéneo, amino, alquilamino-C₁₋₁₅, dialquilamino-C₁₋₁₅, alcoxi-amino-C₁₋₁₅, S-R² ou O-R² em que R² é alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogéneo, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcínilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, cicloalquilalquilo-C₄₋₈, R³-O-R⁴, R³-S-R⁴ em que R³ e R⁴ são, independentemente um do outro, alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcínilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, e >...< é HC - CH ou C = C, ou um seu sal com um ácido farmacologicamente aceitável.

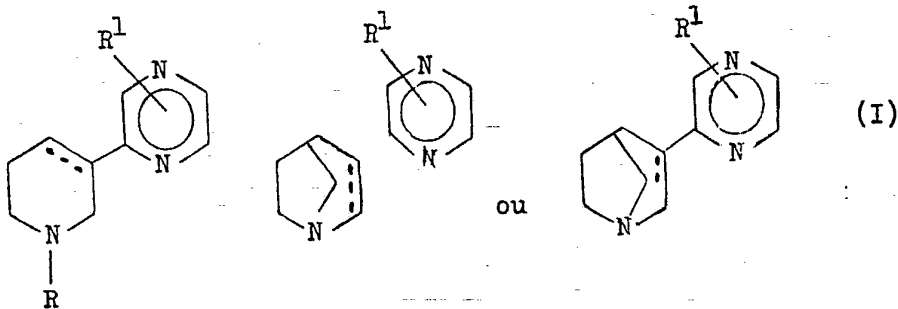


Exemplos destes sais incluem sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico tais como hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartarato, oxalato, ou sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico, farmacologicamente aceitáveis, similares.

O invento refere-se também a um processo de preparação dos compostos acima mencionados, o qual compreende a reacção de um composto de fórmula II, seleccionado entre o grupo consistindo de



nas quais R e --- têm os significados definidos anteriormente, com um derivado reactivo para formar um composto de fórmula I, seleccionado entre o grupo consistindo de



nas quais R, R¹ e --- têm os significados definidos anteriormente.

As propriedades farmacológicas dos compostos do invento podem-se ilustrar determinando a sua capacidade de inibir a ligação específica da ³H-Oxotremorina-M (³H-Oxo).

A ³H-Oxo marca o receptor muscarínico no SNC (com uma preferência para os domínios agonistas dos receptores). Foram marcados três locais diferentes pela ³H-Oxo. Estes locais têm



afinidade de 1, 8, 20 e 3000 nM, respectivamente. Utilizando as presentes condições experimentais apenas se determinam os locais de afinidade alta e media.

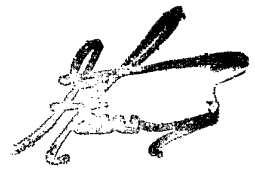
Os efeitos inibitórios dos compostos na ligação da $^3\text{H-Oxo}$ reflectem a afinidade para os receptores de acetilcolina muscarínicos.

Realizaram-se todas as preparações a 0-4°C, a não ser que indicado em contrário. Faz-se a homogeneização de cortex fresco (0,1-1 g) de ratas Wistar macho (150-250 g) durante 5-10 s em 10 ml de HEPES 20 mM, pH 7,4, com um homogeneizador Ultra-Turrax. Enxagua-se o homogeneizador com 10 ml de tampão e centrifuga-se a suspensão combinada durante 15 min. a 40 000 x g. Lava-se a pelota três vezes com tampão. Em cada passo faz-se a homogeneização da pelota como anteriormente em 2 x 10 ml de tampão e centrifuga-se durante 10 min. a 40 000 x g.

Faz-se homogeneização da pelota final em HEPES 20 mM, pH 7,4 (100 ml por g de tecido inicial) e utiliza-se para o ensaio de ligação. Adiciona-se a alíquotas de 0,5 ml, 25 µl de solução de teste e 25 µl de $^3\text{H-Oxotremorina}$ (concentração final de 1,0 nM) mistura-se, e incuba-se durante 30 min. a 25°C. Determina-se a ligação não específica em triplicado utilizando arecolina (concentração final de 1 µg/ml), como substância de teste. Após a incubação das amostras, adicionam-se 5 ml de tampão gelado e vertem-se directamente em filtros de fibra de vidro Whatman GF/C, sob sucção, e lavam-se imediatamente, duas vezes, com 5 ml de tampão gelado. A quantidade de radioactividade nos filtros determina-se por contagem de cintilação líquida convencional. A ligação específica é a ligação total menos a ligação não específica.

Dissolvem-se as substâncias teste em 10 ml de água (se necessário aquece-se num banho de vapor durante menos de 5 minutos) a uma concentração de 2,2 mg/ml. Deve-se obter 25-75% de inibição da ligação específica antes do cálculo do IC_{50} .

72 350
1112pt10



O valor do teste será dado na forma de IC₅₀ (a concentração (nM) de substância teste que inibe a ligação específica de ³H-Oxo de 50%).

IC₅₀ = (concentração da substância teste aplicada) x

$$x \frac{1}{\frac{C_0}{C_x} - 1} \text{ nM}$$

onde C₀ é a ligação específica nos ensaios de controlo e C_x é a ligação específica no ensaio de teste. (Os cálculos assumem cinéticas da acção de massa normais).

Os resultados de testes, obtidos testando alguns compostos do presente invento, aparecerão na tabela 1 seguinte.

TABELA 1

Composto Nº	Inibição in vitro da Ligação oxo (nM)
3	17
4	20
5	99
6	276
13	72
14	235
15	4
16	10
17	18
20	130

(Continua)



(Continuação)

21	5
24	490
25	6
27	46
28	5,6
34	19
36	13
37	23
38	9
39	0,7
40	2

Os compostos do invento, conjuntamente com um adjuvante, transportador, ou diluente convencional, e se desejado, na forma de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, podem-se colocar na forma de composições farmacêuticas e suas unidades de dosagem, e nesta forma podem-se empregar na forma de sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas com enchimento, ou na forma de líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas com enchimento dos mesmos, todos para utilização oral; na forma de supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções injectáveis estéreis para utilização parentérica (incluindo sub-cutânea). Estas composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais, e estas formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade agonística colinérgica muscarínica eficaz e adequada do ingrediente activo comensurada com a gama de dosagem diária que se pretende empregar. Os comprimidos contendo dez (10) miligramas do ingrediente activo ou, mais amplamente, de um (1) a cem (100) miligramas, por comprimido, são, conseqüentemente, formas de dosagem unitária representativas adequadas.

Podem-se assim utilizar os compostos deste invento para a formulação de preparações farmacêuticas, p.ex. para administração oral e parentérica a mamíferos, incluindo ao Homem, de acordo com



processos convencionais da farmácia galénica.

Os excipientes convencionais são aquelas substâncias transportadoras orgânicas ou inorgânicas, farmacologicamente aceitáveis, adequadas para aplicação parentérica ou entérica que não reajam deletoriamente com os compostos activos.

Exemplos destes transportadores são a água, soluções de sais, álcoois, polietilenoglicóis, óleo de ricínio poli-hidroxi-etoxilado, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, monoglicéridos e diglicéridos de ácidos gordos, ésteres pentaeritritol de ácidos gordos, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.

Podem-se esterilizar e misturar as preparações farmacêuticas, se desejado, com agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias corantes e similares, que não reajam deletoriamente com os compostos activos.

Para aplicação parentérica, são particularmente adequadas as soluções ou suspensões injectáveis, preferivelmente soluções aquosas com o composto activo dissolvido em óleo de ricínio poli-hidroxi-lado.

As ampolas são formas de dosagem unitária convenientes.

Os comprimidos, drageias, ou cápsulas possuindo talco e/ou um hidrato de carbono transportador ou aglutinante, ou similares, sendo o transportador, preferivelmente, lactose e/ou amido de milho e/ou amido de batata, são particularmente adequados para aplicação oral. Podem-se utilizar um xarope, um elixir ou similares, em casos onde se possa empregar um veículo adoçante.

Geralmente, os compostos deste invento distribuem-se numa forma unitária compreendendo 1-100 mg num transportador farmacologicamente aceitável, por dosagem unitária.

72 350
1112pt10

-10-



A dosagem dos compostos de acordo com este invento é 1-100 mg/dia, preferivelmente 10-70 mg/dia, quando administrada aos pacientes, p.ex. o Homem, na forma de uma droga.

Um comprimido típico, que se pode preparar por técnicas de formação de comprimidos convencionais, contém:

Composto activo	5,0 mg
Lactosum	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel [®]	31,4 mg
Amberlite [®]	1,0 mg
Magnesii stearas	0,25 mg Ph.Eur.

Devido à alta actividade agonista do receptor colinérgico muscarínico, os compostos do presente invento são extremamente úteis no tratamento de sintomas relacionados com uma redução das funções cognitivas do cérebro dos mamíferos, quando administrados numa quantidade eficaz para estimular as funções cognitivas do prosencéfalo e do hipocampo. A importante actividade estimulante dos compostos do presente invento inclui actividade tanto contra a doença patofisiológica, doença de Alzheimer, como contra a degeneração normal da função cerebral. Consequentemente, podem-se administrar os compostos do invento a um paciente, p.ex., um corpo animal vivo, incluindo o Homem, em necessidade de estimulação das funções cognitivas do prosencéfalo e do hipocampo, e, se desejado, na forma de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável (tal como o hidrobrometo, o hidrocloreto, ou o sulfato, em qualquer caso preparado da maneira usual ou convencional, p.ex., evaporação até à secura da base livre em solução conjuntamente com o ácido), em geral concurrentemente, simultaneamente, ou conjuntamente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável, especialmente e preferivelmente na forma de uma sua composição farmacêutica, quer por via oral, rectal ou parentérica (incluindo via subcutânea), numa quantidade eficaz para estimular o prosencéfalo e o hipocampo, e em qualquer caso uma quantidade que seja eficaz para melhorar a função cognitiva dos mamíferos devido à sua actividade agonista do receptor colinérgico muscarínico. As gamas de dosagem adequadas



são 1-100 miligramas diariamente, 10-100 miligramas diariamente, e especialmente, 30-70 miligramas diariamente, dependendo, como costume, do modo exacto de administração, da forma em que é administrado, da indicação em relação à qual a administração é dirigida, do paciente envolvido e do peso corporal do paciente envolvido, e da preferência e experiência do médico ou veterinário responsável.

As análises elementares estão indicadas apenas pelos símbolos dos elementos depois da fórmula empírica e estão numa vizinhança de 0,4% relativamente aos valores teóricos. Os pontos de fusão foram determinados num dispositivo Mel-Temp e não estão corrigidos. As separações por HPLC realizaram-se num Waters PrepLC/500A utilizando cartuchos de sílica-gel PrepPAK-500 com os solventes especificados. A cromatografia radial realizou-se num Chromatotron Modelo 7924T utilizando Analtech Precast Rotors feitos de Sílica-Gel GF e eluindo com os solventes especificados. A TLC realizou-se em placas de sílica-gel Merck F254. Todas as reacções, inclusivé os procedimentos de extracção, foram conduzidos sob uma atmosfera de Ar. As medições de RMN realizaram-se com um QE300 utilizando os solventes descritos.

O invento será agora descrito em maior detalhe com referência aos seguintes exemplos:

EXEMPLO 1

3-(3-cloropirazinil)-1-metil-3-piperidinol (1)

Arrefeceu-se a -8°C uma solução de 7,2 ml de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,034 mol) em 300 ml de THF seco, enquanto se adicionou, gota a gota, 25 ml de butil-lítio 1,6M (0,04 mol) em hexano. Agitou-se a mistura reaccional durante 20 min. e então arrefeceu-se a -77°C . Adicionou-se gota a gota à mistura reaccional, uma solução de 2,9 ml de 2-cloropirazina (0,031 mol) em 5 ml de THF. Após mais 15 min. adicionou-se, gota a gota, 3,5 g de 1-metilpiperidin-3-ona (0,035 mol) em 10 ml de THF. Após a adição, agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 h, seguindo-se

72 350
1112pt10

-12-

a adição de uma mistura de 8 ml de HCL concentrado e 4 ml de etanol. Removeu-se o arrefecimento e quando a temperatura atingiu -15°C , adicionou-se 20 ml de NaOH 5N. Evaporaram-se os compostos orgânicos voláteis e extractou-se o residuo aquoso 4X com 30 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se e evaporou-se o solvente para dar um sólido castanho que se dissolveu em 300 ml de éter e se filtrou. Evaporou-se o éter e recristalizou-se o residuo em hexano para dar 3,77 g de (1), rendimento de 53%, p.f. $111-112^{\circ}\text{C}$. RMN ppm (CDCl_3) 1,7-2,2 (5H, m), 2,4 (3H, s), 2,7 (1H, d), 2,85-3,05 (2H, m), 4,4 (1H, bs), 8,35 (1H, d) 8,5 (1H, d). Anal $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$, requer C: 52,75; H: 6,20; N: 18,46%. Encontrado C: 52,64; H: 6,21; N: 18,21%.

Etanodioato de 3-(3-metoxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-piridina (2)

Aqueceu-se uma mistura de 0,32 g de (1) (0,0014 mol) e 10 ml de cloreto de tionilo, ao refluxo durante 1,5 h. Evaporou-se o excesso de cloreto de tionilo, tratou-se o residuo com água-gelo e tornou-se básico com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o residuo em 5 ml de metanol e adicionou-se a 25 ml de metanol que tinha reagido com 0,35 g de Na (0,015 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1,5 h. Evaporou-se o solvente, tratou-se o residuo com água-gelo e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um líquido escuro, 0,15 g. Dissolveu-se o líquido em acetato de etilo e tratou-se com ácido oxálico para dar 0,05 g de (2) após recristalização em acetato de etilo, p.f. $150-151^{\circ}\text{C}$. RMN ppm (D_2O) 2,6-2,9 (2H, m), 3,1 (3H, s), 3,3 (1H, m), 3,65 (1H, m), 4,0 (3H, s), 4,05 (1H, dd), 4,35 (1H, d), 6,95 (1H, bs), 8,07 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ requer C: 52,88; H: 5,80; N: 14,23%. Encontrado C: 52,66; H: 5,94; N: 14,04%.

72 350
1112pt10

-13-



Etanodioato de 3-(3-butiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-me-
tilpiridina (3)

Agitou-se uma mistura de 0,5 g de (1) (0,0022 mol) e 10 ml de cloreto de tionilo, durante 1,5 h. Evaporou-se o solvente, tratou-se o residuo com água-gelo, e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o residuo numa pequena quantidade de butanol e adicionou-se a 25 ml de butanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2,5 h. Após a evaporação do solvente, tratou-se o residuo com água-gelo e 3 ml de HCl concentrado. Extractou-se a mistura 2X com éter. Tornou-se a solução aquosa básica com NaOH 5N, extractou-se 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o residuo líquido castanho por HPLC, eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH_2Cl_2 e indo até 10% de metanol para dar 0,1 g de um líquido amarelo. O sal oxalato (3), 0,08 g, cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 160-161,5°C. RMN da base livre, ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,5 (5H, bs+s), 2,63 (2H, t), 3,5 (2H, m), 4,4 (2H, t), 7,1 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $C_{14}H_{21}N_3O \cdot C_2H_2O_4$ requer C: 56,96; H: 6,87; N: 12,45%. Encontrado C: 56,59; H: 7,12; N: 12,34%.

Dietanoato de 3-(3-hexiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-me-
tilpiridina (4)

Agitou-se uma mistura de 0,75 g de (1) (0,0033 mol) e 5 ml de cloreto de tionilo, durante 1 h, seguindo-se a evaporação do solvente. Tratou-se o residuo com água-gelo, tornou-se básico com K_2CO_3 aquoso saturado, e extractou-se 3X com CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o residuo numa pequena quantidade de hexanol e adicionou-se a 25 ml de hexanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 120°C durante 2 h, seguindo-se a evaporação do solvente. Tratou-se o residuo com

72 350
1112pt10

-14-



10 ml de HCl 5N e o hexanol restante foi destilado azeotropicamente com água. Tornou-se o resíduo básico com NaOH 5N e extractou-se 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por HPLC eluindo com um gradiente de 8 l, começando com CH₂Cl₂ e indo até 10% de metanol - 1% de NH₄OH para dar 0,32 g de líquido castanho. O sal oxalato (4), 0,34 g, cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 154-155°C. RMN da base livre, ppm (CDCl₃) 0,95 (3H, t), 1,3-1,55 (6H, m), 1,85 (2H, m), 2,5 (5H, bs+s), 2,65 (2H, t), 4,4 (2H, t), 7,1 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. C₁₆H₂₅N₃O-C₂H₂O₄ requer C: 59,16; H: 7,45; N: 11,50%. Encontrado C: 58,91; H: 7,34; N: 11,26%.

Etanodioato de 3-(3-(2-metoxietoxi)pirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (5)

Agitou-se uma mistura de 0,8 g de (1) (0,0035 mol) e 6 ml de cloreto de tionilo, durante 1 h, seguindo-se a evaporação do solvente. Tratou-se o resíduo com água-gelo, tornou-se básico com K₂CO₃ aquoso saturado, e extractou-se 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de 2-me-toxietanol e adicionou-se a 25 ml de 2-metoxietanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 100°C durante 2 h, seguindo-se a evaporação do solvente. Tratou-se o resíduo com água-gelo e extractou-se 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por HPLC eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH₂Cl₂ e indo até 10% de metanol para dar 0,31 g de um líquido amarelo. O sal oxalato (5), 0,26 g, cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 149,5-150,5°C. RMN da base livre, ppm (CDCl₃) 2,5 (5H, bs+s), 2,65 (2H, t), 3,45 (3H, s), 3,5 (2H, m), 3,8 (2H, t), 4,55 (2H, t), 7,15 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. C₁₃H₁₉N₃O₂-C₂H₂O₄ requer C: 53,09; H: 6,24; N: 12,38%. Encontrado C: 53,09; H: 6,29; N: 12,37%.

72 350
1112pt10

-15-

Etanodioato de 3-(3-cloropirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (6)

Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 10 ml de cloreto de tionilo enquanto se adicionou 1 g de (1) (0,0044 mol). Removeu-se o arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 2 h. Evaporou-se o solvente, tratou-se o residuo com água-gelo, e tornou-se a mistura básica com K₂CO₃ aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂, lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o residuo por HPLC eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH₂Cl₂ e indo até 7,5% de metanol - 1% de NH₄OH para dar 0,43 g de um líquido cor de laranja. O sal oxalato (6), 0,26 g, cristalizou-se em isopropanol, p.f. 110-111°C. RMN ppm (D₂O) 2,75 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,35 (1H, m), 3,65 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,25 (1H, d), 6,62 (1H, bs), 8,38 (1H, d), 8,55 (1H, d). Anal. C₁₀H₁₂ClN₃-C₂H₂O₄ requer C: 48,09; H: 4,71; N: 14,02%. Encontrado C: 48,06; H: 4,76; N: 13,86%.

Etanodioato de 3-(3-heptiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (17)

Agitou-se uma mistura de 0,9 g de (1) (0,0039 mol) e 6 ml de cloreto de tionilo, durante 1 h seguindo-se a evaporação do solvente. Tratou-se o residuo com água-gelo, tornou-se básico com K₂CO₃ aquoso saturado e extractou-se 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o residuo numa pequena quantidade de heptanol e adicionou-se a 35 ml de heptanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 100°C durante 2 h, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e tratou-se com 6 ml de HCl 5N. O heptanol foi destilado azeotropicamente com água, tornou-se o residuo aquoso básico com K₂CO₃ aquoso saturado e então extractou-se 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o residuo por HPLC eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH₂Cl₂ e indo até 10% de metanol para dar 0,43 g de um líquido amarelo que se cristalizou em acetato de etilo na

72 350
1112pt10

-16-



forma do sal oxalato (17), 0,41 g, p.f. 125-127°C. RMN da base livre, ppm (CDCl₃) 0,9 (3H, t), 1,22-1,52 (8H, m), 1,82 (2H, m), 2,5 (5H, bs), 2,62 (2H, t), 3,5 (2H, m), 4,4 (2H, t), 7,1 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,05 (1H, d). Anal. C₁₇H₂₇N₃O-C₂H₂O₄ requer C: 60,14; H: 7,70; N: 11,07%. Encontrado C: 59,92; H: 7,61; N: 10,94%.

Etanodioato de 3-(3-etoxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-piridina (32).

Agitou-se uma mistura de 1,1 g (0,0048 mol) de 3-(3-cloropirazinil)-1-metil-3-piperidinol (1) e 7 ml de cloreto de tionilo durante 1 h à temperatura ambiente. Evaporou-se o excesso de cloreto de tionilo, tratou-se o resíduo com água-gelo, e tornou-se a solução básica com NaOH 5N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂, secaram-se os extractos e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em 5 ml de etanol anidro e adicionou-se a uma solução de etóxido de sódio preparada a partir de 0,7 g (0,03 mol) de sódio e 35 ml de etanol anidro. Aqueceu-se a solução ao refluxo durante 2 h, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, e adicionou-se 5 ml de água. Evaporaram-se os solventes, dissolveu-se o resíduo em água, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Secaram-se os extractos e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de NH₄OH/CHCl₃, e converteu-se o produto desejado no sal oxalato (32), que se cristalizou em acetato de etilo com 0,25 mol de água, 0,55 g, rendimento de 38%, p.f. 133-135°C. RMN ppm (CDCl₃) 1,45 (3H, t), 2,62 (1H, bm), 2,75-3,2 (5H, m), 3,5-3,95 (2H, m), 4,3-4,75 (3H, m), 4,8-5,3 (2H, m), 7,38 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,05 (1H, d). Anal. C₁₂H₁₇N₃O-C₂H₂O₄-0,25 H₂O requer C: 53,58; H: 6,26; N: 13,39%. Encontrado C: 53,80; H: 6,15; N: 13,08%.

Etanodioato de 3-(3-propiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (33)

Agitou-se durante 1 h uma mistura de 1 g (0,0044 mol) de (1) e 7 ml de cloreto de tionilo, evaporou-se o excesso de cloreto de

tionilo, e tratou-se o residuo com água-gelo. Tornou-se a solução básica com NaOH 5N e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente dos extractos secos, dissolveu-se o residuo em 5 ml de 1-propanol, e adicionou-se a solução a uma solução de propóxido de sódio preparada a partir de 0,7 g (0,03 mol) de sódio e 35 ml de 1-propanol. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 h, arrefeceu-se a mistura reaccional ate à temperatura ambiente, adicionou-se 5 ml de água, e evaporaram-se os solventes. Tratou-se o residuo com água e extractou-se 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Secaram-se os extractos e evaporou-se o solvente para dar um líquido castanho que se purificou por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% NH₄OH/CHCl₃. O sal oxalato (33) cristalizou-se em acetato de etilo para dar 0,38 g, rendimento 27%, de sólido branco, p.f. 146-147°C. RMN ppm (CDCl₃) 1,05 (3H, t), 1,87 (2H, m), 2,75-2,92 (2H, m), 3,0 (3H, s), 3,2-3,55 (2H, m), 4,0-4,4 (4H, m), 7,38 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,06 (1H, d). Anal. C₁₃H₁₉N₃O-C₂H₂O₄ requer C: 55,72; H: 6,56; N: 12,99%. Encontrado C: 55,52; H: 6,42; N: 13,02%.

Etanodioato de 3-(3-pentiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (34)

Agitou-se uma mistura de 1 g (0,0044 mol) de (1) e 7 ml de cloreto de tionilo durante 1 h, evaporou-se o excesso de cloreto de tionilo e, tratou-se o residuo com água-gelo. Tornou-se a solução básica com NaOH 5N e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente dos extractos secos, dissolveu-se o residuo em 5 ml de 1-pentanol, e adicionou-se a solução a uma solução de pentóxido de sódio preparada a partir de 0,7 g (0,03 mol) de sódio e 35 ml de 1-pentanol. Após aquecimento a 100°C durante 2 h, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, adicionou-se 35 ml de HCl 1N e evaporou-se o excesso de pentanol. Dissolveu-se o residuo em água, tornou-se a solução básica com NaOH 5N, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente dos extractos secos e purificou-se o residuo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de NH₄OH/CHCl₃. O sal oxalato (34), 0,52 g, rendimento de 34%, cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 151-152°C.

72 350
1112pt10

-18-

RMN ppm (CDCl_3) 0,94 (3H, t), 1,43 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,2-3,55 (2H, m), 4,0-4,43 (4H, m), 7,38 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,06 (1H, d). Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ requer C: 58,11; H: 7,17; N: 11,96%. Encontrado C: 57,93; H: 7,20; N: 12,09%.

Hidrocloreto de 3-(3-hexiltiopirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (35)

Agitou-se uma mistura de 1,1 g (0,0048 mol) de (1) e 7 ml de cloreto de tionilo, durante 1 h, evaporou-se o excesso de cloreto de tionilo, e tratou-se o resíduo com água-gelo. Tornou-se a solução básica com NaOH 5N e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente dos extractos secos, dissolveu-se o resíduo em 10 ml de THF, e adicionou-se a solução a uma suspensão de hexiltiolato de sódio em THF preparada a partir de 0,21 g (0,0091 mol) de NaH, 2 ml (0,014 mol) de hexanotiol e 30 ml de THF. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 20 min, seguindo-se a destilação da maioria do THF da mistura reaccional. Evaporaram-se os solventes, tratou-se o resíduo com água, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente dos extractos secos e purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$. O sal hidrocloreto (35), 0,33 g, rendimento de 21%, cristalizou-se em acetato de etilo na forma de um sólido branco, p.f. 120,5-122°C. RMN ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,31 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,67 (2H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,96 (3H, d), 3,05-3,22 (4H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,72-3,8 (1H, m), 4,4-4,45 (1H, d), 6,8 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,28 (1H, d). Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}-\text{HCl}$ requer C: 58,61; H: 7,99; N: 12,81%. Encontrado C: 58,48; H: 7,93; N: 12,84%.

Hidrocloreto de 3-(3-pentiltiopirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina (36)

Agitou-se uma mistura de 1 g (0,0044 mol) de (1) e 7 ml de cloreto de tionilo durante 1 h, evaporou-se o excesso de cloreto de tionilo, e tratou-se o resíduo com água-gelo. Tornou-se a

solução básica com NaOH 5N e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente dos extractos secos, dissolveu-se o residuo em 10 ml de THF, e adicionou-se a solução a uma suspensão de hexiltiolato de sodio em THF, preparada a partir de 0,18 g (0,0078 mol) de NaH, 2 ml (0,016 mol) de pentanotiol, e 30 ml de THF. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 20 min, seguindo-se a destilação da maioria do THF da mistura reaccional. Evaporaram-se os solventes, tratou-se o residuo com água, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂. Evaporou-se o solvente dos extractos secos e purificou-se o residuo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de NH₄OH/ /CHCl₃. O sal hidrocloreto (36), 0,26 g, rendimento de 19%, cristalizou-se em acetato de etilo na forma de cristais incolores, p.f. 123-124°C. RMN ppm (CDCl₃) 0,9 (3H, t), 1,38 (4H, m), 1,7 (2H, m), 2,58-2,7 (1H, m), 3,0 (3H, d), 3,05-3,2 (4H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,7-3,82 (1H, m), 4,4-4,47 (1H, d), 6,8 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,28 (1H, d). Anal. C₁₅H₂₃N₃S-HCl requer C: 57,40; H: 7,71; N: 13,37%. Encontrado C: 57,43; H: 7,63; N: 13,45%.

EXEMPLO 2

3-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (7)

Arrefeceu-se a -8°C uma solução de 7,2 ml de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,034 mol) em 300 ml de THF seco, enquanto se adicionou, gota a gota, 25 ml de butil-lítio 1,6 M (0,04 mol) em hexano. Agitou-se a mistura reaccional durante 20 min. e então arrefeceu-se a -77°C. Adicionou-se gota a gota à mistura reaccional, uma solução de 2,9 ml de 2-cloropirazina (0,031 mol) em 5 ml de THF. Após 15 min. adicionou-se, gota a gota, 4,4 g de 3-quinuclidinona (0,0352 mol) em 5 ml de THF, e agitou-se a mistura reaccional mais 1,5 h. Adicionou-se uma solução de 8 ml de HCl conc. e 4 ml de etanol e removeu-se o arrefecimento. Quando a temperatura atingiu -5°C, adicionou-se 20 ml de NaOH 5N e evaporaram-se os compostos orgânicos voláteis. Suspendeu-se o residuo em 50 ml de água-gelo e filtrou-se a mistura. Extractou-se o filtrado aquoso 3X com 50 ml de CHCl₃. Combinaram-se os extractos com o sólido recolhido na filtração e ajustou-se o volume da

72 350
1112pt10

-20-



mistura a 450 ml com CHCl_3 adicional. Aqueceu-se a mistura num banho de vapor até a maioria do sólido se ter dissolvido. Secou-se a mistura, filtrou-se, e evaporou-se o solvente para dar um sólido castanho escuro que se recristalizou em isopropanol para dar 6,3 g de (7), p.f. 215-216°C. RMN ppm (CDCl_3) 1,25 (1H, m), 1,5 (2H, m), 2,2 (1H, m), 2,65-3,1 (6H, m), 3,6 (1H, bs), 4,05 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,5 (1H, d). Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ requer C: 55,12; H: 5,89; N: 17,53%. Encontrado C: 55,21; H: 5,99; N: 17,30%.

3-(3-Metoxipirazinil)-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ol (8)

A uma solução de 40 ml de metanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol) adicionou-se 0,5 g de (7) (0,0021 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 h seguindo-se a evaporação do solvente. Tratou-se o resíduo com água-gelo e extractou-se 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Secaram-se os extractos e evaporaram-se para dar um sólido amarelo que se recristalizou em acetato de etilo para dar (8), 0,12 g, p.f. 130-131°C. RMN ppm (CDCl_3) 1,15 (1H, m), 1,45 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,7-3,15 (5H, m), 3,9 (1H, bs), 4,05 (3H, s), 4,3 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,15 (1H, d). Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ requer C: 61,26; H: 7,28; N: 17,86%. Encontrado C: 61,02; H: 7,45; N: 17,95%.

Síntese alternativa de (8)

Arrefeceu-se a -8°C uma solução de 5,4 ml de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina em 300 ml de THF seco, enquanto se adicionou, gota a gota, 19 ml de butil-lítio 1,6 M (0,03 mol) em hexano. Agitou-se a mistura reaccional durante 20 min. e então arrefeceu-se a -77°C. Adicionou-se gota a gota à mistura reaccional uma solução de 2,5 g de 2-metoxipirazina (0,023 mol) em 5 ml de THF. Após 5 h, adicionou-se gota a gota, 2,9 g de 3-quinuclidinona (0,023 mol) em 5 ml de THF e agitou-se a mistura reaccional durante mais uma hora. Adicionou-se uma solução de 8 ml de HCl concentrado e 4 ml de etanol, removeu-se o arrefecimento, e quando a temperatura atingiu -10°C, adicionou-se 20 ml de NaOH 5N. Evaporaram-se os compostos orgânicos voláteis e extractou-se



o residuo 3X com 50 ml de CHCl_3 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um liquido amarelo limpido que solidificou com secagem adicional. A recristalização em éter deu 3,53 g de (8), idêntico ao material produzido na reacção anterior.

3-cloro-3-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (9) e 3-
-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno (10)

Arrefeceu-se uma solução de 12 ml de cloreto de tionilo a 0°C enquanto se adicionou 1 g de (7) (0,0042 mol). Removeu-se o arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante a noite. Evaporou-se o solvente, tratou-se o residuo com água-gelo, e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o residuo por HPLC eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH_2Cl_2 e indo até 10% de metanol -1% de NH_4OH . O composto (9), 0,44 g, eluiu primeiro e recristalizou-se em hexano para dar cristais amarelos, p.f. $120,5-122^\circ\text{C}$. RMN ppm (CDCl_3) 1,55 (1H, m), 1,7 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,95-3,3 (3H, m), 3,9 (2H, m), 8,35 (1H, d), 8,5 (1H, d). Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3$ requer C: 51,18; H: 5,07; N: 16,27%. Encontrado C: 51,18; H: 5,28; N: 16,20%. O segundo componente (10), 0,26 g, recristalizou-se em hexano para dar cristais amarelos, p.f. $66-67^\circ\text{C}$. RMN ppm (CDCl_3) 1,75 (4H, m), 2,75 (2H, m), 3,1 (2H, m), 3,4 (1H, bs), 7,35 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,5 (1H, d). Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ requer C: 59,60; H: 5,46; N: 18,95%. Encontrado C: 59,87; H: 5,47; N: 18,68%.

3-(3-Metoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno (11)

Arrefeceu-se uma solução de 12 ml de cloreto de tionilo a 0°C enquanto se adicionou 1,2 g de (7) (0,005 mol). Removeu-se o aquecimento e agitou-se a mistura reaccional durante a noite. Evaporou-se o solvente, tratou-se o residuo com água-gelo, e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o

72 350
1112pt10

-22-

resíduo numa pequena quantidade de metanol e adicionou-se a uma solução de 50 ml de metanol que tinha reagido com 1 g de Na (0,043 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 h, evaporou-se o solvente, tratou-se o resíduo com água-gelo, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por HPLC eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH_2Cl_2 e indo até 10% de metanol - 1% de NH_4OH para dar 0,14 g de (11) após recristalização em hexano, p.f. 95-96°C. RMN ppm (CDCl_3) 1,57 (2H, m), 1,8 (2H, m), 2,7 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,8 (1H, bs), 4,05 (3H, s), 7,6 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,15 (1H, d). Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ requer C: 66,34; H: 6,96; N: 19,34%. Encontrado C: 66,18; H: 7,09; N: 19,08%.

3-cloro-3-(3-metoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (12)

Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 2,4 g de (8) (0,010 mol) em 100 ml de CH_2Cl_2 enquanto se adicionou gota a gota 2 ml de cloreto de tionilo em 5 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento, agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 h, então aqueceu-se ao refluxo durante 45 min. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se água-gelo à mistura reaccional, seguida de K_2CO_3 aquoso saturado suficiente para tornar a reacção básica. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 2,5% de etanol - 0,25% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ para dar 1,74 g de (12). A recristalização em hexano deu cristais incolores, p.f. 59-60°C. RMN ppm (CDCl_3) 1,5 (1H, bs), 1,65 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,97 (1H, m), 3,15 (2H, m), 3,65 (1H, m), 4,03 (1H, bm), 4,07 (3H, s), 8,1 (2H, m). Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ requer C: 56,81; H: 6,36; N: 16,56%. Encontrado C: 56,63; H: 6,41; N: 16,48%. A eluição adicional com 5% de etanol-0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ deu 0,13 g de (11), idêntico ao material produzido anteriormente.



Etanodioato de 3-(3-metoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-
octano (13)

Hydrogenou-se uma mistura de 0,17 g de (11) (0,00078 mol) e 0,17 g de PtO_2 em 50 ml de etanol, durante a noite a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador e evaporou-se o solvente para dar 0,115 g de um líquido límpido que cristalizou em isopropanol na forma do sal oxalato (13), 0,07 g, p.f. 183-184°C. RMN ppm (D_2O) 1,7 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,2-3,6 (5H, m), 4,85 (1H, t), 4,0 (3H, s), 4,05 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $C_{12}H_{17}N_3O-C_2H_2O_4$ requer C: 54,36; H: 6,19; N: 13,58%. Encontrado C: 54,12; H: 6,31; N: 13,36%.

Etanodioato de 3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-
-eno (14)

Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 15 ml de cloreto de tionilo enquanto se adicionou 2 g de (7) (0,0088 mol). Removeu-se o arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante a noite. Evaporou-se o solvente, tratou-se o resíduo com água-gelo, e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de hexanol e adicionou-se a uma solução de 100 ml de hexanol que tinha reagido com 1,5 g de Na (0,065 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 100°C durante 2 h, seguindo-se a evaporação do solvente. O hexanol restante foi destilado azeotropicamente com água e extractou-se o resíduo 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se e evaporou-se o solvente para dar um líquido castanho. A purificação por HPLC, eluindo com um gradiente de 8 l, começando com CH_2Cl_2 e indo até 10% de metanol, deu 0,55 g de um líquido amarelo. RMN ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,25-1,9 (12H, m), 2,7 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,75 (1H, bs), 4,4 (2H, t), 7,6 (1H, d), 8,15 (1H, d). O sal oxalato (14) cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 127-128°C. Anal. $C_{17}H_{25}N_3O-C_2H_2O_4$ requer C: 60,46; H: 7,21; N: 11,13%. Encontrado C: 60,21; H: 6,95; N: 11,36%.

72 350
1112pt10

-24-

Etanodioato de 3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-
octano (15)

Hidrogenou-se uma mistura de 0,29 g da base livre de (14) (0,001 mol) e 0,15 g de PtO_2 em 50 ml de etanol, durante a noite a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Retirou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o solvente para dar 0,22 g de um líquido límpido. O sal oxalato (15), 0,15 g, cristalizou-se em acetato de etilo na forma de um sólido incolor em flocos, p.f. 137-138°C. RMN ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,3-1,55 (6H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 2,1 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,72 (1H, t), 4,25 (1H, q), 4,35 (2H, t), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $C_{17}H_{27}N_3O \cdot C_2H_2O_4$ requer C: 60,14; H: 7,70; N: 11,07%. Encontrado C: 60,29; H: 7,91; N: 10,85%.

Hidrocloreto de 3-(3-heptiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-
octano (16)

Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 10 ml de cloreto de tionilo enquanto se adicionou 1,5 g de (7) (0,0066 mol). Removeu-se o arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante a noite. Evaporou-se o solvente, tratou-se o resíduo com água-gelo, e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo numa pequena quantidade de heptanol e adicionou-se a uma solução de 100 ml de heptanol que tinha reagido com 1,5 g de Na (0,065 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 100°C durante 2 h, seguindo-se a evaporação do solvente. O heptanol restante foi destilado azeotropicamente com água e extractou-se o resíduo 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um líquido castanho. A purificação por HPLC, eluindo com um gradiente de 8 l começando com CH_2Cl_2 e indo até 10% de metanol, deu 0,59 g de 3-(3-heptiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno na forma de um líquido amarelo. RMN ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,25-2,0 (14H, m), 2,95 (2H, m), 3,3 (2H, m), 4,07 (1H, bs), 4,4 (2H, t), 7,65 (1H, s), 8,0 (1H, d), 8,15 (1H, d). Hidrogenou-se uma mistura



deste material e 0,3 g de PtO_2 em 50 ml de etanol, durante a noite a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Retirou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o solvente. Converteu-se o resíduo límpido no sal hidrocloreto (16), 0,115 g, que cristalizou em acetato de etilo, p.f. 147-148,5°C. RMN ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-2,9 (12H, m), 2,12 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,37 (3H, m), 3,55 (1H, m), 3,72 (1H, m), 4,3 (1H, q), 4,35 (2H, t), 8,02 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$ requer C: 63,60; H: 8,90; N: 12,36%. Encontrado C: 63,44; H: 8,96; N: 12,11%.

3-(3-Butiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (18)

A uma solução de 40 ml de butanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol) adicionou-se 0,78 g de (7) (0,033 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 60°C durante 1,5 h e tratou-se a mistura reaccional arrefecida com 6 ml de HCl 5N. O butanol foi destilado azeotropicamente com água, tornou-se o resíduo básico com K_2CO_3 aquoso saturado, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um sólido amarelado que se purificou por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol - 0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{CHCl}_3$ para dar 0,55 g de (18) na forma de um sólido amarelado. A recristalização em éter deu um sólido branco, p.f. 107-108°C. RMN ppm (CDCl_3) 1,0 (3H, t), 1,15 (1H, m), 1,35-1,6 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,37 (1H, bs), 2,75 (1H, m), 2,82-3,0 (3H, m), 3,05 (1H, m), 3,95 (1H, s), 4,2 (1H, d), 4,45 (2H, q), 8,0 (1H, d), 8,12 (1H, d). Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ requer C: 64,96; H: 8,36; N: 15,15%. Encontrado C: 65,21; H: 8,11; N: 15,25%.

Hidrocloreto de 3-(3-butiloxipirazinil)-3-cloro-1-azabicyclo[2.2.2]octano (19) e hidrocloreto de 3-(3-butiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno (20)

Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 2,2 g de (18) em 100 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 1,6 ml de cloreto de tionilo em 5 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento e, após agitação durante 1,5 h, aqueceu-se a mistura reaccional ao reflu-



xo durante 45 min. Após a mistura reaccional ter arrefecido até a temperatura ambiente, adicionou-se água-gelo à mistura reaccional, seguida de K_2CO_3 aquoso saturado suficiente para tornar a mistura básica. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente para dar um líquido amarelo que se purificou por cromatografia radial eluindo com 2,5% de etanol - 0,25% de $NH_4OH-CHCl_3$ para dar 1,95 g da base livre de (19). RMN ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,5-1,9 (7H, m), 2,37 (1H, m), 2,6-2,82 (2H, m), 3,0 (1H, bt), 3,1-3,22 (2H, m), 3,6-4,05 (2H, m), 4,4 (2H, t), 8,05 (2H, m). O sal hidrocloreto (19) cristalizou-se em acetato de etilo para dar cristais brancos, p.f. 140-141°C. Anal. $C_{15}H_{22}ClN_3O-HCl$ requer C: 54,22; H: 6,98; N: 12,65%. Encontrado C: 54,49; H: 7,10; N: 12,90%. A eluição adicional com 5% de etanol - 0,5% de $NH_4OH-CHCl_3$ deu 0,09 g da base livre de (20) que cristalizou em acetato de etilo na forma do sal hidrocloreto (20), p.f. 156-157°C. RMN da base livre ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,55 (4H, m), 2,7 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,8 (1H, bs), 4,42 (2H, t), 7,6 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,13 (1H, d). Anal. $C_{15}H_{21}N_3O-HCl$ requer C: 60,91; H: 7,50; N: 14,21%. Encontrado C: 60,98; H: 7,51; N: 14,19%.

Hidrocloreto de 3-(3-butiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-octano (21)

Hidrogenou-se uma mistura de 1,7 g de (19), (0,0057 mol) e 0,5 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Retirou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o solvente. Tratou-se o resíduo com HCl etanólico e evaporou-se o solvente. A recristalização a partir de acetato de etilo deu 1 g de (21), p.f. 138,5-139,5°C. RMN ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,45 (2H, m), 1,6-1,9 (5H, m), 2,1 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,15-3,8 (6H, m) 4,28 (1H, q), 4,35 (2H, t), 8,02 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $C_{15}H_{23}N_3O-HCl$ requer C: 60,49; H: 8,12; N: 14,11%. Encontrado C: 60,35; H: 8,16; N: 13,85%.

Hidrocloreto de 3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluoro-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (22)

A uma solução de 30 ml de 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-hexan-1-ol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol) adicionou-se 1,63 g de (7) (0,0068 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 2 h, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, e adicionou-se 35 ml de HCl 1N. O excesso de hexanol da mistura reaccional foi destilado azeotropicamente com água e tornou-se o resíduo básico com K₂CO₃ aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂, lavaram-se os extractos com salmoura, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol - 0,5% de NH₄OH-CHCl₃ e finalmente com 10% de etanol - 1% de NH₄OH-CHCl₃ para dar 2,38 g da base livre de (22) na forma de um sólido castanho amarelado. RMN ppm (CDCl₃) 1,15 (1H, m), 1,45 (2H, m), 2,22 (1H, m) 2,6-3,0 (6H, m), 3,07 (1H, m), 3,65 (1H, bs), 4,25 (1H, d), 4,8 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,20 (1H, d). O sal hidrocloreto (22) cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 199-200,5°C. Anal. C₁₇H₁₈F₉N₃O₂-HCl requer C: 40,53; H: 8,80; N: 8,34%. Encontrado C: 40,72; H: 3,72; N: 8,33%.

Hidrocloreto de 3-Cloro-3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluoro-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (23) e hidrocloreto de 3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluoro-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno (24)

Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 2 g da base livre de (22) (0,0043 mol) em 100 ml de CH₂Cl₂, enquanto se adicionou gota a gota 1 ml de cloreto de tionilo em 5 ml de CH₂Cl₂. Removeu-se o arrefecimento, agitou-se a mistura reaccional durante 1 h e então aqueceu-se ao refluxo durante 1 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, tratou-se a mistura reaccional com água-gelo e tornou-se básica com K₂CO₃ aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂, lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 2,5% de etanol-0,25% NH₄OH-CHCl₃ para dar 1,085 g da base livre de

72 350
1112pt10

-28-

(23). RMN ppm (CDCl_3) 1,5 (1H, m), 1,65 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,55-2,82 (4H, m), 2,97 (1H, t), 3,1 (2H, m), 3,62 (1H, bd), 3,92 (1H, m), 4,73 (2H, t), 8,07 (1H, d), 8,15 (1H, d). O sal hidrocloreto (23) cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 160-161°C. Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_9\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$ requer C: 39,10; H: 3,47; N: 8,04%. Encontrado C: 39,16; H: 3,38; N: 7,86%. A eluição adicional com 5% de etanol-0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{CHCl}_3$ deu a base livre de (24), cujo sal hidrocloreto (24) cristalizou em acetato de etilo, p.f. 89-90°C. Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$ requer C: 42,03; H: 3,53; N: 8,65%. Encontrado C: 41,80; H: 3,33; N: 8,42%.

Hidrocloreto de 3-(3-pentiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-
octano (25)

A uma solução de 30 ml de pentanol que tinha reagido com 0,5 g de Na (0,022 mol), adicionou-se 1,7 g de (7) (0,0071 mol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 70°C durante 2 h, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, e adicionou-se 30 ml de HCl 1N. O excesso de pentanol foi destilado azeotropicamente com água e tornou-se o resíduo básico com NaOH 5N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol - 0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{CHCl}_3$ e depois com 10% de etanol - 1% de $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{CHCl}_3$, para dar 1,68 g de 3-(3-pentiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol. RMN ppm (CDCl_3) 0,97 (3H, t), 1,2 (1H, m), 1,45 (6H, m), 1,87 (2H, m), 2,3 (1H, m), 2,4 (1H, t), 2,8 (1H, m), 2,93 (3H, m), 3,1 (1H, m), 3,98 (1H, s), 4,28 (1H, d), 4,42 (2H, m), 8,01 (1H, d), 8,11 (1H, d). Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 1,48 g deste álcool (0,0051 mol) em 50 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou, gota a gota, 1,1 ml de cloreto de tionilo em 5 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento, agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 h e depois aqueceu-se ao refluxo durante 45 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se água-gelo à mistura reaccional tornou-se a mistura reaccional básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por



cromatografia radial eluindo com 5% de etanol-0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ para dar 1,27 g de 3-cloro-3-(3-pentiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano. RMN ppm (CDCl_3) 0,99 (3H, t), 1,35-1,8 (7H, m), 1,9 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,6-2,82 (2H, m), 3,0 (1H, t), 3,15 (2H, m), 3,6-4,1 (2H, m), 4,42 (2H, t), 8,06 (2H, m). Hidrogenou-se uma mistura de 1,05 g deste cloreto (0,0034 mol) com 0,4 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Retirou-se o catalisador por filtração, adicionou-se 25 ml de HCl isopropanólico, e evaporou-se o solvente. Recristalizou-se o resíduo a partir de acetato de etilo para dar 0,28 g de (25), p.f. 166-167°C. RMN ppm (CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,41 (4H, m), 1,57-1,9 (5H, m), 2,13 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,3-4,46 (3H, m), 3,55 (1H, m), 3,7 (1H, m), 4,3 (1H, q), 4,37 (2H, t), 8,03 (1H, d), 8,1 (1H, d). Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}-\text{HCl}$ requer C: 61,62; H: 8,40; N: 13,47%. Encontrado C: 61,39; H: 8,07; N: 13,48%.

Hidreto de 3-(3-butiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (29)

Triturou-se duas vezes uma amostra de 1 g de uma dispersão de 60% de NaH em óleo, com hexano e então suspendeu-se em 300 ml de THF. Tratou-se a mistura com 5 ml de butanotiol e após 30 min aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 45 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se 1,5 g de (7), (0,0063 mol) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 h. Diluiu-se a mistura com 100 ml de butanotiol e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante a noite. Removeu-se o solvente por destilação, suspendeu-se o resíduo em 50 ml de H_2O , e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CHCl_3 , lavaram-se os extractos com salmoura, e evaporou-se o solvente. Recristalizou-se o resíduo sólido castanho em éter para dar 1,25 g de 3-(3-butiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (29a). RMN ppm (CDCl_3) 0,97 (3H, t), 1,19 (1H, t), 1,19 (1H, m), 1,35-1,57 (4H, m), 1,7 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,5-3,02 (6H, m), 3,2 (2H, m), 4,1 (1H, d), 4,5 (1H, m), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, d). Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 1,2 g de (29a) (0,0041 mol) em 100 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 0,95 ml de cloreto de tionilo em 10 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento e, após 1



h, aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 45 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, tratou-se a mistura reaccional com gelo e tornou-se a solução básica com NaOH 1N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um liquido castanho. Purificou-se o liquido por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol - 0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ e depois com 10% de etanol - 1% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ para dar 1 g de 3-cloro-3-(3-butiltiopirazinil)-1-azabicciclo[2.2.2]octano (29b). RMN ppm (CDCl_3) 0,99 (3H, t), 1,5 (3H, m), 1,7 (4H, m), 2,38 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,98 (1H, m), 3,05-3,4 (4H, m), 3,76 (1H, d), 4,19 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,3 (1H, d). Hidrogenou-se uma mistura de 1 g de (29b) (0,0032 mol) com 0,4 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador, evaporou-se o solvente, suspendeu-se o resíduo em 5 ml de H_2O , e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol - 0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ e depois com 10% de etanol - 1% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$. Cristalizou-se o sal hidrocloreto (29) em acetato de etilo para dar 0,44 g de um sólido branco em flocos, p.f. 193-194°C. RMN ppm (CDCl_3) 0,99 (3H, t), 1,5 (2H, m), 1,7 (4H, m), 2,15 (2H, m), 2,5 (1H, m), 2,23 (3H, m), 3,4 (3H, m), 3,64 (2H, m), 4,38 (1H, q), 8,21 (1H, d), 8,31 (1H, d). Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}-\text{HCl}$ requer C: 57,40; H: 7,71; N: 13,37%. Encontrado C: 57,14; H: 7,92; N: 13,12%.

Hidrocloreto de 3-pirazinil-1-azabicciclo[2.2.2]octano (30) e hidrocloreto de 3-(3-cloropirazinil)-1-azabicciclo[2.2.2]octano (31)

Hidrogenou-se uma mistura de 1,175 g de (9) (0,0046 mol) com 0,4 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador, evaporou-se o solvente, suspendeu-se o resíduo em 5 ml de H_2O , e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 10% de etanol - 1% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ e depois com 12,5% de etanol -

-1,25% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$. O componente menos polar cristalizou em isopropanol na forma de sal hidrocloreto (31), 0,12 g, que continha 0,25 mol de H_2O , p.f. 223°C dec. RMN da base livre (31) ppm (CDCl_3) 1,3 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,81 (2H, m), 2,13 (1H, m), 2,74-3,28 (5H, m), 3,55 (1H, t), 3,68 (1H, q), 8,22 (1H, d), 8,48 (1H, d). Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3-\text{HCl}-0,25 \text{H}_2\text{O}$ requer C: 49,91; H: 15,88; N: 50,05%. Encontrado C: 50,05; H: 5,69; N: 15,42%. O componente mais polar cristalizou em isopropanol na forma de sal hidrocloreto (30), 0,23 g, que continha 0,25 mol de H_2O , p.f. $208-209^\circ\text{C}$ dec. RMN da base livre (30) ppm (CDCl_3) 1,38 (1H, m), 1,57-1,88 (3H, m), 2,08 (1H, m), 2,77-3,3 (6H, m), 3,55 (1H, q), 8,42 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,56 (1H, d). Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3-\text{HCl}-0,25 \text{H}_2\text{O}$ requer C: 57,38; H: 7,22; N: 18,25%. Encontrado C: 57,36; H: 7,09; N: 17,84%.

Hidrocloreto de 3-(3-etoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-
octano (37)

A uma solução de etóxido de sódio, preparada a partir de 0,75 g (0,0326 mol) de sódio e 75 ml de etanol anidro, adicionou-se 1,5 g (0,00625 mol) de 3-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (7) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 1,5 h. Evaporou-se o solvente, tratou-se o resíduo com água-gelo, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar 1,48 g de um sólido amarelado. Arrefeceu-se a 0°C uma solução do sólido em 100 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 1,15 ml de cloreto de tionilo em 10 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento, agitou-se a mistura reaccional durante 45 min, e então aqueceu-se ao refluxo durante 45 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se água-gelo à mistura reaccional e tornou-se a mistura básica com NaOH 5N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 e lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar 0,68 g de um líquido cor de palha. Hidrogenou-se uma mistura de 0,68 g do líquido com 0,25 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60



psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador e evaporou-se o solvente para dar um sólido branco. Dissolveu-se o sólido em água-gelo e tratou-se com 3 ml de NaOH 1N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 10% de etanol/1% de $NH_4OH/CHCl_3$ e converteu-se o produto no sal hidrocloreto (37), 0,23 g, rendimento de 14%, que cristalizou em 2-propanol, p.f. 237°C dec. RMN ppm ($CDCl_3$) 1,39 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,0-2,23 (2H, m), 2,41 (1H, m), 3,16-3,58 (5H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 4,18-4,28 (1H, m), 4,4 (2H, q), 8,0 (1H, d), 8,07 (1H, d). Anal. $C_{13}H_{19}N_3O \cdot HCl$ requer C: 57,88; H: 7,47; N: 15,58%. Encontrado C: 57,96; H: 7,60; N: 15,75%.

Hidrocloreto de 3-(3-propiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-octano (38)

A uma solução de propóxido de sódio, preparada a partir de 0,75 g (0,0326 mol) de sódio e 75 ml de 1-propanol, adicionou-se 1,5 g (0,00625 mol) de (7) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 h. Evaporou-se o solvente, tratou-se o resíduo com água-gelo, e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar 1,67 g de um sólido branco. Arrefeceu-se a 0°C uma solução do sólido em 100 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 1,2 ml de cloreto de tionilo em 5 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento, agitou-se a mistura reaccional durante 45 min, e então aqueceu-se ao refluxo durante 45 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se água-gelo à mistura reaccional e tornou-se a mistura básica com NaOH 5N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 e lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de $NH_4OH/CHCl_3$ para dar 1,29 g de um líquido amarelo. Hidrogenou-se uma mistura de 1,29 g do líquido com 0,45 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador e evaporou-se o solvente para dar um sólido branco. Dissolveu-se o sólido em água-gelo e tratou-se com 5 ml de NaOH 1N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de

CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 10% de etanol/1% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ e converteu-se o produto no sal hidrocloreto (38), 0,57 g, rendimento de 32%, que se cristalizou em 2-propanol, p.f. 215-216°C dec. RMN ppm (CDCl_3) 1,05 (3H, t), 1,59-1,7 (2H, m) 1,8 (2H, m), 2,0 -2,23 (2H, m), 2,42 (1H, m), 3,1-3,59 (5H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,2-4,35 (4H, m), 8,0 (1H, d), 8,06 (1H, d). Anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{C-HCl}$ requer C: 59,46; H: 7,49; N: 14,86%. Encontrado C: 59,49; H: 7,67; N: 4,83%.

Hidrocloreto de 3-(3-pentiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-
octano (39)

Triturou-se duas vezes uma amostra de 1 g de uma dispersão de 60% de NaH em óleo com hexano e depois suspendeu-se em 300 ml de THF. Tratou-se a mistura com 5 ml de 1-pentanotiol e após 30 min. aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 30 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se 1,6 g (0,00625 mol) de (7) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 h. Destilou-se a maioria do solvente da mistura reaccional, arrefeceu-se o resíduo, e adicionou-se 30 ml de água. Após repouso sob vácuo durante a noite, tratou-se o resíduo com água e extractou-se 3X com 50 ml de CH_2Cl_2 . Secaram-se os extractos e evaporou-se o solvente para dar 1,99 g de um sólido levemente amarelo. Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 1,5 g do sólido em 100 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 1,15 ml de cloreto de tionilo em 10 ml de CH_2Cl_2 .

Removeu-se o arrefecimento e, após 1 h, aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 h. Tratou-se a mistura reaccional com água-gelo e tornou-se a mistura básica com NaOH 5N. Extractou-se a mistura 3X com 50 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar 1,26 g de um líquido levemente amarelo. Hidrogenou-se uma mistura de 1,26 g do líquido com 0,4 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador, evaporou-se o solvente, e

72 350
1112pt10

-34-

dissolveu-se o resíduo em água-gelo e tratou-se com 4 ml de NaOH 1N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 10% de etanol/1% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ e converteu-se o produto no sal hidrocloreto (39), 0,5 g, rendimento de 30%, que cristalizou em acetato de etilo, p.f. 219-220°C dec. RMN ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,4 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,05-2,3 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,32-3,47 (3H, m), 3,75-3,9 (2H, m), 4,22-4,35 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d). Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ requer C: 58,61; H: 7,99; N: 12,81%. Encontrado C: 58,57; H: 8,24; N: 12,58%.

Hidrocloreto de 3-(3-hexiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]-octano (40)

Triturou-se duas vezes uma amostra de 1 g de uma dispersão de 60% de NaH em óleo, com hexano, e então suspendeu-se em 300 ml de THF. Tratou-se a mistura com 5 ml de 1-hexanotiol e após 30 min. aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 30 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se 1,5 g (0,0067 mol) de (7) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 h. Destilou-se a maioria do solvente da mistura reaccional, arrefeceu-se o resíduo, e adicionou-se 30 ml de água. Após repouso sob vácuo, durante a noite, tratou-se o resíduo com água e extractou-se 3X com 50 ml de CH_2Cl_2 . Secaram-se os extractos e evaporou-se o solvente para dar 1,98 g de um sólido levemente amarelo. Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 1,5 g do sólido em 100 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 1,15 ml de cloreto de tionilo em 10 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento e, após 1 h, aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 h. Tratou-se a mistura reaccional com água-gelo e tornou-se a mistura básica com NaOH 5N. Extractou-se a mistura 3X com 50 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 5% de etanol/0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar 1,265 g de um líquido levemente amarelo. Hidrogenou-se uma mistura de 1,2 g do líquido com 0,35 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o

72 350
1112pt10

-35-

catalisador e evaporou-se o solvente para dar um sólido cinzento. Dissolveu-se o sólido em água-gelo e tratou-se com 4 ml de NaOH 1N. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH₂Cl₂, secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia radial eluindo com 10% de etanol/1% de NH₄OH/CHCl₃ e converteu-se o produto no sal hidrocloreto (40), 0,65 g, rendimento de 40%, que cristalizou em acetato de etilo, p.f. 181-183°C dec. RMN ppm (CDCl₃) 0,9 (3H, t), 1,3 (4H, m), 1,45 (2H, m), 1,70 (4H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 4,2-4,3 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d). Anal. C₁₇H₂₇N₃S-HCl requer C: 59,71; H: 8,25; N: 12,29%. Encontrado C: 59,43; H: 8,47; N: 12,18%.

EXEMPLO 3

3-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ol (26)

Arrefeceu-se a -5°C uma solução de 7,2 ml de 2,2,6,6-tetra-metilpiperidina em 300 ml de THF, enquanto se adicionou gota a gota 25 ml de butil-lítio 1,6 M (0,04 mol) em hexano. Agitou-se a mistura reaccional durante 10 min. e então arrefeceu-se a -77°C enquanto se adicionou, gota a gota, 3 ml de 2-cloropirazina em 7 ml de THF. Após mais 15 min, adicionou-se 4,4 g de 1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (0,0396 mol) em 10 ml de THF e agitou-se a mistura reaccional durante 1 h. Adicionou-se uma solução de 8 ml de HCl conc. em 4 ml de etanol e removeu-se o arrefecimento. Quando a temperatura atingiu -10°C, adicionou-se 100 ml de água, evaporaram-se os compostos orgânicos, e tratou-se o resíduo com 11 ml de NaOH 5N. Reduziu-se o solvente a um volume pequeno, aprox. 50 ml, arrefeceu-se a mistura em água-gelo, e recolheu-se o sólido por filtração. Extractou-se a fracção aquosa 3X com 50 ml de CHCl₃, adicionaram-se os extractos ao sólido filtrado, e levou-se o volume total da mistura a 500 ml com mais CHCl₃. Aqueceu-se a mistura até à ebulição, secou-se, filtrou-se, e evaporou-se o solvente para dar um sólido castanho. Recristalizou-se o sólido em isopropanol para dar 4,1 g de (26) cristalino castanho amarelado, p.f. 220°C dec. RMN ppm (CDCl₃) 1,55-1,9 (2H, m), 2,27 (1H, m), 2,42-2,58 (2H, m), 2,75 (2H, m),



2,95 (1H, m), 3,5 (1H, d), 3,6 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,48 (1H, d). Anal. $C_{10}H_{12}ClN_3O$ requer C: 53,22; H: 5,36; N: 18,62%. Encontrado C: 53,10; H: 5,20; N: 18,41%.

Hemi-hidrato de hidrocloreto de endo-3-(3-hexiloxipirazinil)-1-
-azabicyclo[2.2.1]heptano (27)

Aqueceu-se uma mistura de 4,8 g de (26) (0,021 mol) e 125 ml de hexanol que tinha reagido com 1,5 g de Na (0,065 mol), a 80°C durante 45 min. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, adicionou-se 100 ml de HCl 1N, e o hexanol foi destilado azeotropicamente com água. Tornou-se o resíduo básico com NaOH 1N e extractou-se 3X com 50 ml de CH_2Cl_2 . Lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um sólido escuro. A recristalização do sólido em éter deu 3,83 g de 3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-ol (26a) na forma de um sólido amarelo em flocos. RMN ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,25-1,65 (7H, m), 1,85 (2H, m), 2,25-3,07 (6H, m), 3,1 (1H, d), 3,75 (2H, d), 4,45 (2H, t), 8,01 (1H, d) 8,07 (1H, d). Arrefeceu-se a 0°C uma solução de 1,5 g de (26a) (0,0052 mol) em 75 ml de CH_2Cl_2 , enquanto se adicionou gota a gota 1,1 ml de cloreto tionilo em 10 ml de CH_2Cl_2 . Removeu-se o arrefecimento e, após 1,5 h, aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 45 min. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, adicionou-se água, e tornou-se a mistura reaccional básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 , lavaram-se os extractos com salmoura, secaram-se, e evaporou-se o solvente para dar um óleo amarelo. A cromatografia radial, eluindo com 2,5% de etanol-0,25% de $NH_4OH-CHCl_3$, deu 1,2 g de 3-cloro-3-(3-hexiloxipirazinil)-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano (26b) na forma de um líquido rosado. RMN ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,25-1,95 (10H, m), 2,25-3,9 (7H, m), 4,4 (2H, t), 8,0-8,1 (2H, m). Hidrogenou-se uma mistura de 1,2 g de (26b) (0,0039 mol) com 0,5 g de Pd a 10% sobre carbono em 50 ml de etanol, durante 1 h a 414 kPa (60 psi) de H_2 . Removeu-se o catalisador, evaporou-se o solvente e suspendeu-se o resíduo em água, e tornou-se a mistura básica com K_2CO_3 aquoso saturado. Extractou-se a mistura 3X com

25 ml de CH_2Cl_2 , secaram-se os extractos, e evaporou-se o solvente. A Tlc mostra dois sinais maioritários, 10% de etanol - 1% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$. O menos polar dos dois componentes não foi bem separado. Tratou-se o componente mais polar com HCl em isopropanol e evaporou-se completamente. Recristalizou-se o resíduo em éter para dar 0,15 g de (27) na forma de cristais incolores ligeiramente higroscópicos, p.f. 117-118°C. RMN ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-1,55 (8H, m), 1,85 (3H, m), 3,2-3,75 (6H, m), 4,05 (2H, m), 4,38 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,08 (1H, d). Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}-\text{HCl}-0,5\text{H}_2\text{O}$ requer C: 59,89; H: 8,48; N: 13,10%. Encontrado C: 59,83; H: 8,31; N: 12,95%.

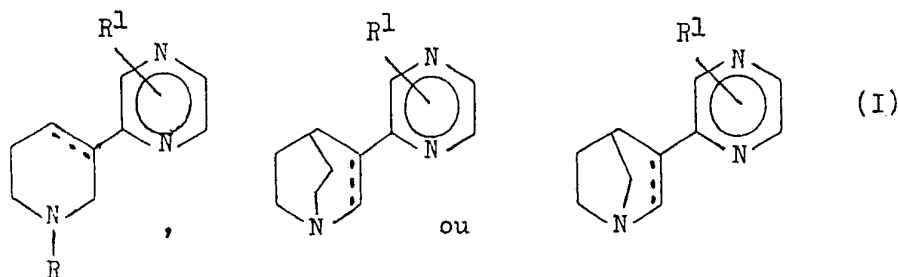
Hidrocloreto de exo-3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.1]-heptano (28)

Aqueceu-se uma mistura de 0,35 g dos componentes misturados da preparação de (27) 0,0013 mol e de 12 ml de hexanol, que tinha reagido com 0,2 g de Na (0,0087 mol), a 120°C durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, adicionou-se 20 ml de HCl 1N, e o hexanol foi destilado azeotropicamente com água. Tornou-se o resíduo básico com NaOH 1N e extractou-se a mistura 3X com 25 ml de CH_2Cl_2 . Secaram-se os extractos e evaporaram-se para dar 0,33 g de líquido amarelo. A Tlc mostra uma mistura de dois componentes agora altamente enriquecida no componente menos polar, 10% de etanol-1% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$. A cromatografia radial, eluindo com 5% de etanol - 0,5% de $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$, deu 0,2 g de um líquido cor de palha. O sal hidrocloreto (28), 0,15 g, cristalizou-se em acetato de etilo, p.f. 153-154°C. RMN ppm (CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,25-1,55 (7H, m), 1,82 (2H, m), 1,98 (1H, m), 3,05 (1H, d), 3,15 (1H, d), 3,2-3,7 (7H, m), 4,22 (1H, m), 4,35 (2H, t), 8,05 (2H, m). Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}-\text{HCl}$ requer C: 61,62; H: 8,40; N: 13,47%. Encontrado C: 61,37; H: 8,31; N: 13,68%.

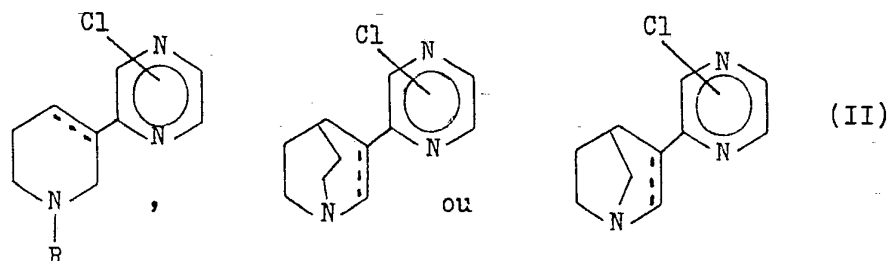
Uma referência para o processo de preparação da 2-cloro-3-litio-pirazina, utilizada nas preparações de (1) e (7) é: Turck, A., Mojovic, L., Queguiner, G. *Synthesis* 1988,881.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula I, seleccionado entre o grupo consistindo de



nas quais R é H, alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₄, alcenilo-C₂₋₄ ou alcinilo-C₂₋₄ e R¹ é alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcinilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilalquilo-C₄₋₈, halogéneo, amino, alquilamino-C₁₋₁₅, dialquilamino-C₁₋₁₅, alcoxi-amino-C₁₋₁₅, S-R² ou O-R² em que R² é alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogéneo, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcinilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, cicloalquilalquilo-C₄₋₈, R³-O-R⁴, R³-S-R⁴ em que R³ e R⁴ são, independentemente um do outro, alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcinilo C₂₋₁₅ linear ou ramificado, >...< é HC-CH ou C=C, ou de um seu sal com um ácido farmacologicamente aceitável, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula II, seleccionado entre o grupo consistindo de



nas quais R e >...< têm os significados definidos anteriormente, com um derivado reactivo.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula I preparado ser:

3-(3-metoxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-butiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-hexiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-(2-metoxietoxi)pirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-cloropirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;

3-(3-metoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;

3-(3-metoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;

3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-heptiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-heptiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-butiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;

3-(3-butiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluoro-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;

3-(3-pentiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

Endo-3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;

Exo-3-(3-hexiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;

3-(3-butiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-pirazinil-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-cloropirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-etoxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-propiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiperidina;

3-(3-pentiloxipirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-hexiltiopirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-pentiltiopirazinil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina;

3-(3-etoxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

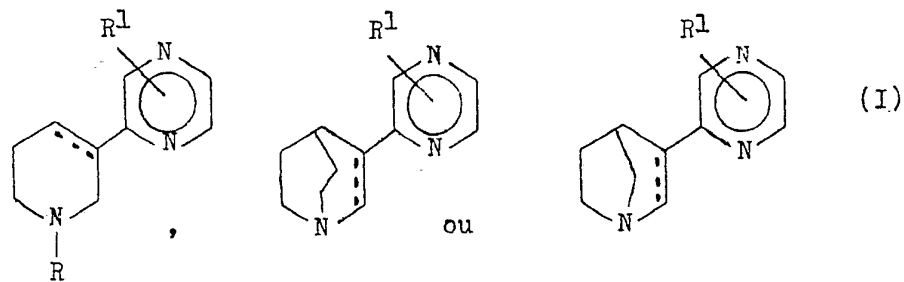
3-(3-propiloxipirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-pentiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-hexiltiopirazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

ou seus sais com ácidos farmacêuticamente aceitáveis.

3 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar um composto de fórmula I seleccionado entre o grupo consistindo de



nas quais R é H, alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₄ alcenilo-C₂₋₄ ou alcinilo-C₂₋₄ e R¹ é alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcinilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilalquilo-C₄₋₈, halogéneo, amino, alquilamino-C₁₋₁₅, dialquilamino-C₁₋₁₅, alcoxi-amino-C₁₋₁₅, S-R² ou O-R² em que R² é alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogéneo, alcenilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, alcinilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, cicloalquilalquilo-C₄₋₈, R³-O-R⁴, R³-S-R⁴ em que R³ e R⁴ são, independentemente um do outro, alquilo-C₁₋₁₅ linear ou ramificado, alcinilo-C₂₋₁₅ linear ou ramificado, >---< é HC-CH ou C=C, ou um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável, com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição farmacêutica estar na forma de uma unidade de dosagem oral, ou de uma unidade de dosagem parentérica.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a referida unidade de dosagem compreender cerca de 1 a cerca de 100 mg de um composto de fórmula I ou de um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 21 MAR 1991

Por NOVO NORDISK A/S
- O AGENTE OFICIAL -