

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 85.173

NOME: BEECHAM GROUP, p.l.c., inglesa, industrial, com sede em Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD, Reino Unido.

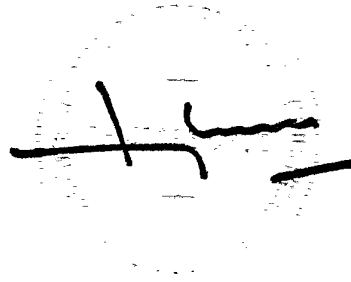
EPÍGRAFE: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS AZABICLÍCLICOS

INVENTORES: Michael Stewart Hadley
Howard Elliott Rosenberg
Harry John Wadsworth
Barry Sidney Orlek

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

Reino Unido, sob o Nº 8615785 em 27 de Junho de 1986

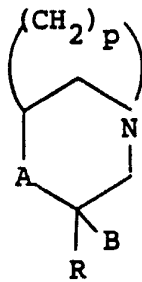
27/1/53



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável;



(I)

=====

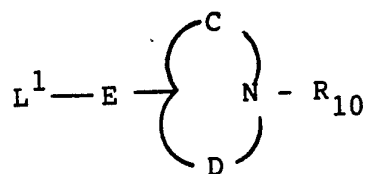
BEECHAM GROUP, p.l.c.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS AZABICICLICOS"

na qual A representa uma ligação ou $-\text{CH}_2-$ e B representa hidrogênio, ou A e B conjuntamente com o átomo de carbono com o qual estão ambos ligados representam um grupo $-\text{CH}=\text{C}$; R representa $\text{R}_1\text{OOC}-$ em que R_1 é alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-4} ou alquinilo C_{2-4} ; $\text{R}_2\text{O}-$ em que R_2 é alquilo C_{1-3} , alquilcarbonilo C_{1-2} ou aminocarbonilo opcionalmente substituído por um ou dois grupos metilo; ou R_3CH_2- em que R_3 é alcoxi C_{1-2} ; e p representa um número inteiro de 2 a 4, e em que compostos com a fórmula (I) nos quais B é hidrogênio têm configuração estereoquímica na qual o grupo R e a ponte metileno estão ambos no mesmo lado do plano da molécula que contém átomos de cabeça de ponte e o átomo de carbono de anel ligado ao grupo R.

Estes compostos são úteis no tratamento e/ou profilaxia da demência.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se ciclicizar um composto com a fórmula (II):



(II)

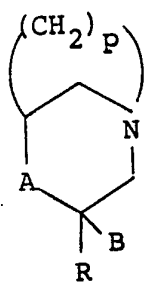
na qual R_{10} é hidrogênio ou um grupo N-protector e C é um, D é outro e E é o restante de grupos $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{CH}_2-$ e $-\text{A}-\underset{\text{B}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$ e L^1 é um grupo separável.

A presente invenção diz respeito a compostos que têm actividade farmacéutica, a um processo para a sua preparação e à sua utilização como produtos farmacéuticos.

Sabe-se que a 3-acetoxiquinuclidina, geralmente denominada aceclidina, tem uma forte acção colinomimética (M.D. Mashkovsky, Proc. 1st. Int. Pharmacol. Meet. 7, 359 (1963)). Sabe-se que os ésteres superiores, por exemplo de propionilo e de butirilo e os carbamatos facultativamente substituídos com di-N-metilo têm pouco ou nenhuma actividade colinomimética.

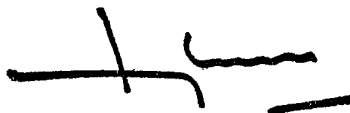
Foi descoberto agora um grupo de compostos que acentua a função acetilcolina por intermédio de uma acção em receptores muscarínicos no interior do sistema nervoso central, e têm, portanto, utilização potencial no tratamento e/ou profilaxia de demência em mamíferos.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se um composto que tem a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

na qual A representa uma ligação ou $-CH_2-$ e B representa hidrogénio, ou A e B conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ambos ligados representam um grupo $-CH=C <$; R representa R_1OOC- em que R é alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-4} ou alquinilo C_{2-4} ; R_2O- em que R_2 é alquilo C_{1-3} , alquilcarbonilo C_{1-2} ou aminocarbonilo opcionalmente substituídos por um ou dois grupos metilo; ou $R_3CH_2^-$ em que R_3 é alcoxi



C_{1-2} ; e p representa um número inteiro de 2 a 4.

Deve entender-se que os compostos que têm a fórmula (I) na qual B é hidrogênio têm a configuração es tereoquímica em que o grupo R e a ponte metileno estão ambos no mesmo lado do plano da molécula que contém os átomos de cabeça de ponte e o átomo de carbono de anel ligado ao grupo R. Esta configuração será daqui por diante denominada configuração exo.

Alguns compostos que têm a fórmula (I) podem existir em diversas formas estereoisoméricas, incluindo enantiômeros. A invenção abrange cada uma destas formas estereoisoméricas e as suas misturas (incluindo racematos). As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas umas das outras pelos métodos usuais, ou qualquer isômero dado poder ser obtido por meio de síntese estereoespecífica ou assimétrica.

Os compostos que têm a fórmula (I) podem formar sais por adição de ácido com ácidos como os ácidos farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico, oxálico e metanossulfônico.

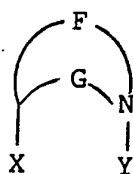
Preferivelmente A representa uma ligação ou $-CH_2-$ e B representa hidrogênio.

Preferivelmente, p representa 2 ou 3.

Os exemplos de porções alquilo em R incluem metilo, etilo, n- ou iso-propilo, e n-, iso-, sec- ou tert-butilo. Preferivelmente, as porções alquilo em R são metilo ou etilo.

separação de qualquer grupo protector R_{10} , a intertransformação de R e/ou a formação de um sal farmacologicamente aceitável, ou

(b) a ciclização de um composto que tem a fórmula (III):



(III)

na qual F é um e G é o outro de $-(CH_2)_p-$ e $-CH_2-$ ou grupos neles transformáveis, e um de X e Y é $-(CH_2)_m-W$ e o outro é $-(CH_2)_n(CO)_qL^2$ em que W é um grupo separador de electrão, L^2 é um grupo substituível, m é 1 ou 2, n é 0 ou 1 e q é 0 ou 1, desde que quando Y for $-(CH_2)_n(CO)_qL^2$, n e q sejam ambos 1 e em seguida, opcionalmente ou quando for necessário e em qualquer ordem apropriada, a hidrólise e descarboxilação do produto da ciclização e a transformação do grupo carbonilo em CHR' em que R' é R ou um grupo neste transformável, ou, quando X for $-COL^2$ e Y for $-(CH_2)_2W$, a redução do grupo carbonilo no produto da ciclização para hidróxi e a desidratação do álcool resultante, a transformação de W em R' conforme definido, a transformação de R' em R, a transformação de F e G em $-(CH_2)_p$ e $-CH_2-$ conforme for apropriado, a intertransformação de R e/ou a formação de um sal farmacologicamente aceitável, desde que m, n e q sejam apropriados para se obter o composto de fórmula (I) desejado.

Os exemplos de grupos substituíveis L^1 incluem halo, por exemplo cloro e hidróxi. Os exemplos de

L^2 incluem os indicados para L^1 , ou, quando q é 1, alcoxi C_{1-4} como etoxi. Os exemplos de grupos W separadores de electrão incluem alcóxicarbonilo C_{1-4} e ciano. Um exemplo de um grupo transformável em $-A-C-CH_2-$ é $-A-C-CH_2-$ em que R'



é um grupo transformável em R , por exemplo hidróxi.

Nos produtos intermédios que têm as fórmulas (II) e (III), A é preferivelmente uma ligação ou CH_2 e B é hidrogénio.

No processo variante (a), no qual L^1 é hidróxi e D é $-CHOH-CH_2-$, a ciclização pode ser efectuada por pirólise, pelo método de D.O. Spry e H.S. Aaron, J. Org. Chem., 1969, 34, 3674, para dar um composto no qual R' é hidróxi.

Quando L^1 e R' representam conjuntamente $-COO-$, a ciclização é uma reacção de transposição que pode ser efectuada em condições ácidas num dissolvente polar, por exemplo brometo de hidrogénio em etanol, à temperatura ambiente, para dar um composto em que R' é um grupo éster carboxílico. Prefere-se proteger o átomo de azoto com um grupo N -protector R_{10} como benzilo, que pode ser ulteriormente separado por hidrogenação sobre um catalisador adequado como Pd/C .

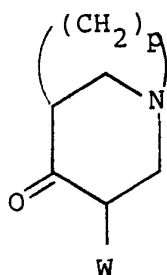
No processo variante (b), no qual X e Y contêm ambos grupos éster carboxílico, a ciclização é uma reacção de Dieckmann que é catalisada por uma base como t -butóxido de potássio a alta temperatura num dissolvente como tolueno.

O β -ceto éster resultante é hidrolisado e descarboxilado em condições convencionais, por exemplo aquecimento em refluxo em ácido clorídrico diluído.

O grupo carbonilo pode ser depois reduzido para um grupo hidroxil com um agente redutor adequado, por exemplo sódio em etanol a alta temperatura, por exemplo o ponto de ebulição do dissolvente, numa atmosfera inerte, por exemplo azoto. Como variante, o grupo carbonilo pode ser transformado num grupo ciano com um reagente adequado, por exemplo isocianeto de tosilmetilo num dissolvente inerte, por exemplo dimetoxietano seco, a baixa temperatura, em condições básicas como por exemplo a presença de t-butóxido de potássio.

Quando q é 0, a ciclização pode ser efectuada conforme descrito na EP-0094742 em condições básicas, por exemplo hidreto de sódio e t-butóxido de potássio, num dissolvente polar inerte, por exemplo dimetil formamida.

Quando X é $-\text{COL}^2$, Y é $-(\text{CH}_2)_2\text{W}$, F é $-(\text{CH}_2)_p-$ e G é $-\text{CH}_2-$, o produto da ciclização tem a fórmula (IIIa):



(IIIa)

que pode ser reduzido por meio de processos convencionais com um boroidreto de metal alcalino, por exemplo boroidreto de sódio num álcool inferior, por exemplo etanol, para dar o composto 4-hidroxil que pode ser desidratado em condições convencionais para a formação de um sistema insaturado, por exemplo em condições fortemente ácidas, por exemplo com ácido sulfúrico concentrado e ácido acético glacial, a alta temperatura, por exemplo a temperatura de ebulição do dissolvente, actuando o reagente ácido opcionalmente como dissolvente.

A natureza da transformação dos grupos W e R', e das intertransformações de R, dependerão do grupo R necessário. Assim, quando R é R₂O-, pode ser transformado um grupo hidroxil R' :

(i) quando R₂ é alquilo, por esterificação em condições convencionais, por exemplo por reacção do anião alcoolato (formado em condições básicas, por exemplo com hidreto de sódio) com um composto R₂X¹ no qual X¹ é um grupo substituível como halo, por exemplo bromo ou iodo, num dissolvente inerte como dimetilformamida, a temperatura variável desde a do ambiente até temperatura elevada. Pode ser necessário proteger o átomo de azoto com um grupo protector adequado, por exemplo benzilo, durante a esterificação, podendo o grupo ser ulteriormente separável por hidrogenação sobre um catalisador adequado como Pd/C;

(ii) quando R₂ é alquilcarbonilo C₁₋₂, por esterificação em condições convencionais com o ácido R₂OH ou um seu derivado adequado, por exemplo o anidrido ácido, ou com o ácido ou o seu derivado a actuar como dissolvente, a temperatura elevada como o ponto de ebulição do dissolvente;

(iii) quando R₂ é aminocarbonilo opcionalmente substituído, por haloformilação com um ester haloformato adequado como haloformato de fenilo, por exemplo cloroformato de fenilo, em condições básicas, por exemplo em presença de piridina, a baixa temperatura, seguida por substituição nucleófila com a amina substituída apropriada num dissolvente inerte, ou actuando a própria amina como dissolvente, à temperatura ambiente.

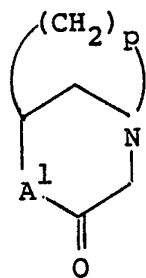
Quando R é R_1OOC , pode hidrolisar-se um grupo R' ou um grupo ciano W para o ácido intermediário em condições ácidas, por exemplo ácido clorídrico a alta temperatura. O ácido pode ser esterificado por reacção com o álcool apropriado R_1OH em condições ácidas a alta temperatura, para dar o composto de fórmula (I).

Quando R é R_3CH_2- , pode reduzir-se um grupo R' ou um grupo W $-COOH$ ou R_1OOC- para o álcool primário ($R' = -CH_2OH$) com um agente redutor apropriado, por exemplo $LiAlH_4$, num dissolvente inerte como tetraidrofurano. Este álcool pode ser eterificado para dar um composto em que R_3 é alcoxi, por um processo análogo ao descrito em (i) acima.

A intertransformação de grupos R pode ser efectuada de maneira convencional. Assim, por exemplo, podem transformar-se grupos alquilcarboniloxi ou aminocarboniloxi no álcool por meio de hidrólise ácida ou básica, enquanto que se podem transformar grupos alcoxycarbonilo no ácido livre por meio de hidrólise ácida ou básica, e voltar a transformar esses grupos conforme foi descrito para R' .

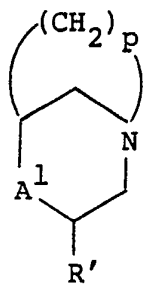
Noutro aspecto, um processo para a preparação de compostos que têm a fórmula (I) compreende:

(c) a transformação de um composto que tem a fórmula (IV):



(IV)

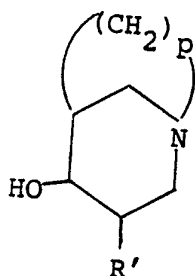
na qual A^1 representa uma ligação ou $-CH_2-$ e p é conforme definido na fórmula (I), num composto que tem a fórmula(IVa):



(IVa)

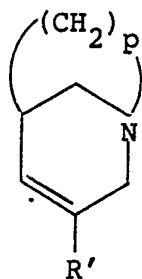
na qual R' é R conforme definido na fórmula (I) ou um grupo nele transformável; ou

(d) a desidratação de um composto que tem a fórmula (V):



(V)

na qual p é conforme definido na fórmula (I) e R' é conforme definido na fórmula (IVa), para dar um composto que tem a fórmula (Va):



(Va)

e seguidamente, opcionalmente ou conforme for necessário, a transformação de R' em R, a transformação de R noutro R e/ou a formação de um sal farmacologicamente aceitável.

As fases de transformação e desidratação são conforme descrito acima.

Os produtos intermédios que têm as fórmulas (II), (III), (IV) e (V) são compostos conhecidos ou podem ser preparados de maneira análoga a compostos conhecidos.

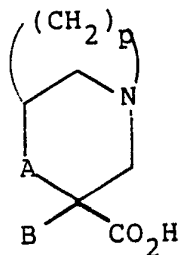
Os produtos intermédios que têm a fórmula (II) na qual R' e L¹ conjuntamente representam -COO- estão descritos, por exemplo, em Kuthan et al., Coll. Czechoslov. Chem. Comm., 1977, 42, 283 ou podem ser preparados por meio de hidrogenação convencional do anel piridino sobre Pt/C a 5%, e benzilação do átomo de azoto por meio de tratamento com brometo de benzilo e carbonato de potássio em acetona seca.

Os produtos intermédios que têm a fórmula (II) na qual L¹ é um grupo substituível são descritos, por exemplo, em Spry et al., J. Org. Chem., 1969, 34, 3674 e Hasse et al., Chem. Ber., 1960, 93, 1686.

Os produtos intermédios que têm as fórmulas (III) e (IV) estão descritos, por exemplo, em Martell et al., J. Pharm. Sci., 1963, 52(4), 331, Sternbach et al., J.A.C.S. 1952, 74, 2215, Till et al., J. Org. Chem., 1968, 33, 4376 e EP-0 094 742.

Os produtos intermédios que têm a fórmula (V) em que p é 3 e R' é -CO₂C₂H₅ é descrito em J. Amer. Chem. Soc. 45, 2738 (1923).

Os produtos intermédios que têm a fórmula (VI):



(VI)

na qual as variáveis são conforme definido na fórmula (I), e os seus sais também são abrangidos pela invenção.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos que têm a fórmula (I) podem ser formados convencionalmente por reacção com o ácido apropriado conforme descrito acima para a fórmula (I).

Os compostos da presente invenção acentuam a função acetilcolina por intermédio de acção em receptores muscarínicos no interior do sistema nervoso central e são, portanto, de uso potencial no tratamento e/ou profilaxia da demência.

A presente invenção proporciona também uma composição farmacológica que compreende um composto que tem a fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um portador farmacologicamente aceitável.

As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, supositórios, pós reconstituíveis, ou preparações líquidas como soluções ou suspensões parentéricas orais ou esterilizadas.

A fim de se ter homogeneidade de administração, prefere-se que uma composição de acordo com a invenção esteja na forma de uma dose unitária.

As formas de apresentação das doses unitárias para administração por via oral podem ser comprimidos e cápsulas e podem conter excipientes convencionais, por exemplo agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinilpirrolidona; materiais de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para comprimidos, por exemplo estearato de magnésio; desintegrantes, por exemplo amido, polivinilpirrolidona, glicolato de amido e sódio ou celulose microcristalina; ou agentes molhantes farmacologicamente aceitáveis, por exemplo lauril sulfato de sódio.

As composições orais sólidas podem ser preparadas por processos convencionais de mistura, enchimento, preparação de comprimidos, etc. Podem fazer-se operações de mistura repetidas para distribuir o agente activo por toda a massa das composições que empregam grandes quantidades de materiais de enchimento. Essas operações, evidentemente, são executadas de acordo com a técnica convencional. Os comprimidos podem ser revestidos segundo métodos conhecidos na prática farmacológica corrente, em particular com um revestimento entérico.

As preparações líquidas para via oral podem estar na forma, por exemplo, de emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes de usar. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metil celulose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel estearato de alumínio, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsionantes, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos alimentares), por exemplo óleo de amêndoas, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos como ésteres de glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservantes, por exemplo, p-hidroxiben-

zoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico; e, se se desejar, agentes aromatizantes ou corantes convencionais.

Para administração por via parentérica, preparam-se formas de dose unitária utilizando o composto e um veículo esterilizado, e, conforme a concentração utilizada, o composto pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado em filtro antes de encher um frasco ou ampola apropriados e vedar. Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo adjuvantes como um anestésico local, um preservante e agentes tampão. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois de encher o frasco e a água pode ser extraída sob vácuo. Preparam-se suspensões parentéricas de maneira essencialmente igual, excepto que o composto é suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e que não se pode fazer esterilização por filtração. O composto pode ser esterilizado por meio de exposição a óxido de etileno antes de se suspender no veículo esterilizado. Vantajosamente, inclui-se um agente tenso-activo ou molhante na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter desde 0,1% até 99% em peso, preferivelmente desde 10% a 60% em peso do material activo, conforme o método de administração.

A presente invenção proporciona também um método para o tratamento e/ou profilaxia de demência em mamíferos, incluindo seres humanos, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto que tem a fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Noutro aspecto, a presente invenção proporciona o emprego de um composto que tem a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável na preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de demência em mamíferos, incluindo seres humanos.

A dose do composto utilizado no tratamento dessas doenças varia de maneira usual com a gravidade das doenças, o peso do doente e a eficácia relativa do composto. Contudo, como orientação geral, podem ser apropriadas doses unitárias de 0,05 a 100 mg, por exemplo 0,2 a 50 mg; e essas doses unitárias podem ser administradas mais de uma vez por dia, por exemplo duas ou três vezes por dia, de maneira que a dose diária total varie entre cerca de 0,01 e 10 mg/kg; e essa terapêutica pode prolongar-se durante várias semanas ou meses.

Dentro das gamas de dosagem indicadas acima não são indicados nenhuns efeitos toxicológicos para os compostos da presente invenção.

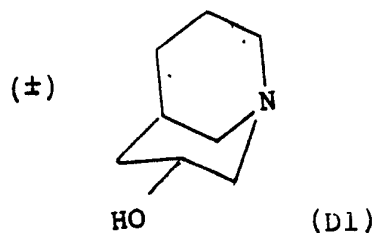
Noutro aspecto da invenção, esta proporciona um composto que tem a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para ser utilizado como substância terapêutica activa.

A presente invenção proporciona também um composto que tem a fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para ser utilizado no tratamento e/ou profilaxia de demência.

O exemplo que se segue descreve a presente invenção e a descrição que se segue indica o modo de preparação de um produto intermédio para o mesmo. No Quadro 2 estão indicados outros compostos de fórmula (I) preparados conforme está indicado de maneira geral na presente.

Descrição 1

(±) exo-1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol

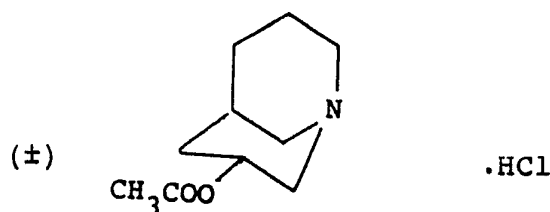


Uma solução de 1-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona* (6,5 g; 0,047 moles) em etanol (120 ml) foi aquecida em refluxo numa atmosfera de azoto e adicionou-se sódio (15,4 g, 0,67 moles) em pequenas porções ao longo de 2,5 horas. Depois de adição se ter completado, aqueceu-se a mistura de reacção em refluxo até todo o metal se ter dissolvido. Arrefeceu-se a solução num banho gelado, dilui-se com solução saturada de cloreto de sódio (30 ml) e ajustou-se o pH para 11 com HCl concentrado. Extraiu-se a mistura com clorofórmio (4 x 100 ml). Os extractos orgânicos concentrados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo para dar o composto em título na forma de óleo cor de laranja (7,7 g impuro), que foi utilizado sem purificação ulterior.

R.m.n. (CDCl_3) δ : 1,40-2,20 (7H, m, 3 x CH_2 , CH)
2,70-3,30 (6H, m, 3 x CH_2N)
4,00-4,40 (1H, m, CHOH)

*

M.J. Martell Jnr. e T.O. Soine, J. Pharm.Sci., 1963, 52(4), 331 (ref. 1).

Exemplo 1(±) exo-1-Azabicyclo[3.3.1]non-3-il acetato cloridrato

(E1)

Uma solução de exo-1-azabicyclo [3.3.1]nonan-3-ol (D1) (3,0 g, 0,021 moles) em anidrido acético (50 ml) foi aquecida em refluxo durante 2,5 horas. A solução da reacção foi depois concentrada in vacuo e o óleo residual foi dissolvido em clorofórmio (100 ml) e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio. A solução orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada in vacuo para dar um óleo castanho. Este foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo inicialmente com clorofórmio, aumentando para 5% metanol/ /clorofórmio para separar o produto pretendido. Este foi depois purificado por destilação (p.e. $90-100^\circ\text{C}$ a 0,2 mm Hg) e o óleo incolor obtido foi transformado no seu sal cloridrato. Este foi recristalizado a partir de etanol/éter para dar o composto em título na forma de um sólido branco (1,73g, 37% a partir de cetona) p.f. $188-189^\circ\text{C}$.

Análise : $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ requiere : C:54,67%; H:8,26%;
N:6,38%.

Encontrado : C:54,44%; H:8,54%;
N:6,28%

Rmn : (d^6 DMSO) δ : 1,60-2,30 (10H, m, 3 x CH₂, CH,
singeleto em 2,03 para CH₃CO)
3,00-3,55 (6H, m, 3 x CH₂N)
5,40-5,55 (1H, m, CHOCO)
11,60 (1H, s.l., NH)

IV : ν (C=O) 1725 cm⁻¹

Actividade Biológica

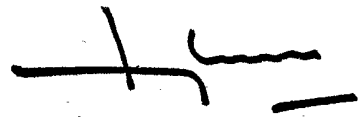
Ligação a ligandos radioactivos

O Cortex cerebral de ratas Hooded Lister (Olac, GB) é homogeneizado em 2,5 volumes de 50 mM arrefecidos com gelo de tampão "Tris" pH 7,7 (a 25°C). Depois de centrifugação a 25.000 x g a 40°C durante 15 minutos, a pastilha é novamente posta em suspensão em 2,5 volumes de tampão e repete-se a lavagem mais 3 vezes. A resuspensão final efectua-se em 2,5 volumes e os homogenados são armazenados em partes alíquotas de 1 ml a -20°C.

Preparam-se incubações (volume total 2 ml) utilizando o tampão anterior com a adição de 2 mM de cloreto de magnésio nas experiências com 3H-Oxotremorina-M (3H-OXO-M). Relativamente ao benzilato de 3H-Quinuclidinilo (3H-QNB), dilui-se 1 ml de membranas armazenadas para 30ml e mistura-se 0,1ml com o composto em experiência e 0,27 nM (c. 25.000 cpm) 3H-QNB (Amersham International). Para 3H-OXO-M, dilui-se 1 ml de membranas para 6 ml e mistura-se 0,1 ml com o composto em experiência e 2 nM (c. 250.000 cpm) 3H-OXO-M (New England Nuclear).

Define-se ligação não especifica de 3H-QNB utilizando 1 μ M de sulfato de Atropina (2 μ M Atropina) e de 3H-OXO-M utilizando 10 μ M de Oxotremorina. Valores de ligação não especifica são em geral 5% e 25% da ligação total, respectivamente. Fazem-se incubações a 37°C durante 30 minutos e filtram-se as amostras utilizando filtros Whatman GF/B. (Nas experiências 3H-OXO-M, os filtros são préviamente embebidos durante 30 minutos em polietilenimina a 0,05% em água). Os filtros são lavados com 3 x 4 ml de tampão gelado. Avalia-se a radioactividade utilizando um contador de cintilação Packard BPLD, 3 ml de Pico-Fluor 30 (Packard) como cintilante.

Esta experiência dá uma indicação da actividade ligante muscarínica do composto em experiência. Os resultados são obtidos em valores IC_{50} (isto é, a concentração que inibe a ligação do ligando em 50%) para a deslocação do agonista muscarínico 3H-OXO-M e do antagonista muscarínico 3H-QNB. A proporção $IC_{50}(3H-QNB)/IC_{50}(3H-OXO-M)$ dá uma indicação da natureza agonista do composto. Os agonistas apresentam geralmente uma proporção grande; os antagonistas apresentam geralmente uma proporção próxima da unidade.



Quadro 1

Composto	[3H]-OXO-M IC ₅₀ (nM)	[3H]-QNB IC ₅₀ (nM)
E1	81	3900
E2	210	6500
E3	103	36000
E4	81	3900
E5	153	3200
E6	82	27000
E7	510	65000
E8	118	4100
E9	1300	38000
E10	40	510
E11	460	5200
E12	175	46000
E13	510	54000
E14	38	14000
E15	80	11000
E16	190	60000
E17	410	7300
E18	630	15500
E19	460	64000
E20	1900	42000
E21	367	1000
E22	5000	170000
E23	160	1200
E24	255	1800
E25	65	620

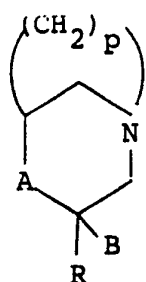
Quadro 2

Exemplo	R	P	A	B	Sal	P.F./°C
1	CH ₃ COO-	3	-CH ₂ -	H	HCl	188-189
2	C ₂ H ₅ O-	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	133-135
3	H ₂ NCOO-	3	-CH ₂ -	H	HCl	231-233
4	CH ₃ COO-	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	101-104
5	CH ₃ COO-	4	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	113-115
6	CH ₃ COO-	3	-	H	HCl	151-156
7	CH ₃ COO-	3	-	H	HCl	90-95
8	CH ₃ COO-	3	-CH=	H	HCl	-
9	CH ₃ OCH ₂	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	142-143
10	HC=OCH ₂ OOC-	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	116-118
11	CH ₃ NHCOO-	3	-CH ₂ -	H	HCl	201-204
12	CH ₃ COO-	2	-	H	(COOH) ₂	117-118
13	C ₂ H ₅ O-	2	-	H	(COOH) ₂	hygroscopic
14	CH ₃ COO-	2	-CH ₂ -	H	HCl	-
15	CH ₃ COO-	2	-CH ₂ -	H	HCl	184.5-185
16	CH ₃ COO-	2	-	H	(COOH) ₂	134-136
17	C ₂ H ₅ COO-	3	-	H	HCl	155-160
18	nC ₃ H ₇ O	3	-	H	HCl	hygroscopic
19	C ₂ H ₅ O	3	-	H	HCl	hygroscopic
20	CH ₃ NHCOO-	3	-	H	(COOH) ₂	160-162
21	C ₂ H ₅ COO-	3	-CH ₂ -	H	HCl	180-183
22	CH ₃ O	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	118-120
23	nC ₃ H ₇ O	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	88-90
24	(CH ₃) ₂ NCOO-	3	-CH ₂ -	H	HCl	260-265
25	C ₂ H ₅ COO-	3	-CH ₂ -	H	(COOH) ₂	84-85

11

REIVINDICAÇÕES

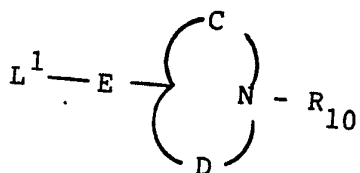
1ª. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável



(I)

na qual A representa uma ligação ou $-CH_2-$ e B representa hidrogénio, ou A e B conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ambos ligados representam um grupo $-CH=C$; R representa R_1OOC- em que R_1 é alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-4} ou alquinilo C_{2-4} ; R_2O- em que R_2 é alquilo C_{1-3} , alquilcarbonilo C_{1-2} ou aminocarbonilo opcionalmente substituído por um ou dois grupos metilo; ou R_3CH_2- em que R_3 é alcoxi C_{1-2} ; e p representa um número inteiro de 2 a 4, e na qual compostos com a fórmula (I) em que B é hidrogénio têm a configuração estereoquímica em que o grupo R e a ponte metileno estão ambos no mesmo lado do plano da molécula que contém átomos de cabeça de ponte e o átomo de carbono de anel ligado ao grupo R, caracterizado pelo facto de compreender

(a) a ciclização de um composto com a fórmula (II):



(II)

na qual R_{10} é hidrogênio ou um grupo N-protector e C é um, D é outro e E é o restante de grupos $-(CH_2)_D-$, $-CH_2-$ e $-A-C-CH_2-$ ou grupos transformáveis naqueles e L^1 é um gru-

$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ B \quad R \end{array}$$

po separável, ou C é um e E é o outro dos grupos $-(CH_2)_p-$ e $-(CH_2)-$ ou grupos transformáveis naqueles e D representa $-A'-C-CH_2-$ em que A' e B' representam A e B ou grupos

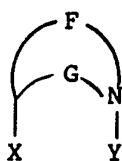
$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ B' \quad R'' \end{array}$$

transformáveis naqueles e R'' e L^1 conjuntamente representam $-COO-$, e em seguida, opcionalmente ou conforme for necessário e em qualquer ordem apropriada, a transformação de C, D e E em $-(CH_2)_p-$, $-CH_2-$ e $-A-C-CH_2-$, a separação de qualquer

$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ B \quad R \end{array}$$

grupo protector R_{10} , a interconversão de R e/ou a formação de um sal farmaceuticamente aceitável, ou

(b) a ciclização de um composto com a fórmula (III)



(III)

na qual F é um e G é o outro dos grupos $-(CH_2)_p-$ e $-CH_2-$ ou grupos transformáveis naqueles, e um entre X e Y é $-(CH_2)_m-W$ e o outro é $-(CH_2)_n(CO)_qL^2$ em que W é um grupo extractor de electrões, L^2 é um grupo separável, m é 1 ou 2, n é 0 ou 1 e q é 0 ou 1, com a condição de que quando Y for $-(CH_2)_n(CO)_qL^2$, n e q sejam 1 cada um, e em seguida, opcionalmente ou conforme for necessário e em qualquer ordem apropriada, a hi-

drólise e descarboxilação do produto da ciclização e a transformação do grupo carbonilo em CHR' em que R' é R ou um grupo transformável naquele, ou quando X for $-COL^2$ e Y for $-(CH_2)_2W$, a redução do grupo carbonilo do produto da ciclização para hidroxí e a desidratação do álcool resultante, a transformação de W em R' conforme atrás indicado, a transformação de R' em R, a transformação de F e G em $-(CH_2)_p-$ e $-CH_2-$ conforme for apropriado, a interconversão de R e/ou a formação de um sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de m, n e q serem apropriados para se obter o composto de fórmula (I) desejado.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A ser uma ligação ou $-CH_2-$ e B ser hidrogénio.

3ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de p ser 2 ou 3.

4ª. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de R ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, prop-2-iniloxicarbonilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, aminocarboniloxi, metilaminocarboniloxi, dimetilaminocarboniloxi ou metoximetilo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar acetato de (+)exo-1-azabíciclo[3.3.1]non-3-ilo,

(±)exo-3-etoxi-1-azabíciclo[3.3.1]nonano,

carbamato de (+)exo-1-azabíciclo[3.3.1]non-3-ilo,

(±) 1-azabíciclo[3.3.1]non-3-il-carboxilato de exo-metilo,

(±)-1-azabíciclo[4.3.1]dec-8-il-carboxilato de exo-metilo,

acetato de (+)exo-1-azabíciclo[3.2.1]oct-6-ilo,

(±)-1-azabíciclo[3.2.1]oct-6-il-carboxilato de exo-metilo,

(+)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-en-3-yl-carboxylate de metilo
(+)-exo-3-methoxymethyl-1-azabicyclo[3.3.1]nonane,
(+)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-carboxylate de exo-propargilo
N-methyl carbamate de (+) exo-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl,
acetate de (+) exo-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl,
(+)-exo-3-ethoxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptane,
acetate de (+)exo-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl,
(+)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-carboxylate de exo-metilo,
(+)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl-carboxylate de exo-metilo,
propionate de (+)exo-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl,
(+)-exo-6-n-propoxy-1-azabicyclo[3.2.1]octane,
(+)-exo-6-ethoxy-1-azabicyclo[3.2.1]octane,
N-methyl carbamate de (+)exo-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl,
propionate de (+)exo-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl,
(+)-exo-3-methoxy-1-azabicyclo[3.3.1]nonane,
(+)-exo-3-n-propoxy-1-azabicyclo[3.3.1]nonane,
N,N-dimethyl carbamate de (+)exo-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl,
ou
(+)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-carboxylate de exo-ethyl, ou
um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6ª. - Processo para a preparação de
um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de demência,
caracterizado por se incluir no referido medicamento um com-

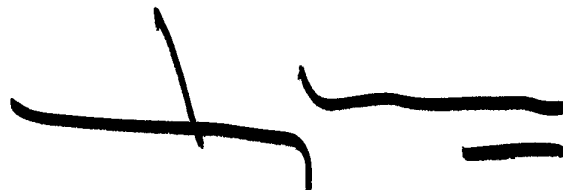
posto obtido de acordo com a reivindicação 1, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável.

7a. - Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se incluir no referido medicamento de 0,1 a 99%, de preferência de 10 a 60%, em peso do referido composto.

8a. - Método para o tratamento e/ou profilaxia da demência em mamíferos, incluindo seres humanos, caracterizado por se administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), obtido de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9a. - Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz compreendida entre 0,01 e 10 mg por kg de peso corporal por dia.

Lisboa, 25 de Junho de 1987



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA