

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94.026

NOME: MERCK SHARP & DOHME LIMITED, inglesa, industrial,
com sede em Hertford Road, Hoddesdon, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE
OXADIAZOLE E DE SEUS SAIS, ÚTIL PARA O TRATA-
MENTO DA DEMÊNCIA"

INVENTORES: JOSEPH LESLIE STREET

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

15 de Maio de 1989 e 12 de Outubro de 1989 sob os Nos.
8911079.5 e 8923015.5 no Reino Unido

94.026



MERCK SHARP & DOHME LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE OXADIAZOLE E DE SEUS SAIS, ÚTIL PARA O TRATAMENTO DA DEMÊNCIA"

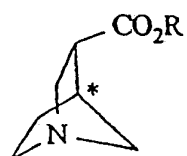
=====

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação do composto (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano e dos seus sais, que se comportam como um agonista muscarínico funcionalmente selectivo e são úteis no tratamento de desordens neurológicas e mentais, preferivelmente numa formulação farmacêutica que compreende o composto activo em associação com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável. O composto pode ser preparado por métodos análogos aos conhecidos na técnica via intermediários quirais adequados e oxima de ciclopropilcarboxamida.

Mais concretamente os compostos de acordo com o invento são preparados, por exemplo, por reacção de um enantiómero opticamente activo de fórmula (A) ou (B) ou de um seu sal:



(A)



(B)

em que $-COOR$ é $-COOH$ ou um seu derivado reactivo com oxima de ciclopropilcarboxamida ou um seu sal e/ou a reacção do composto assim preparado com um ácido para formar um seu sal por adição de ácido.

O presente invento relaciona-se com um composto de oxadiazole substituído que estimula os receptores de acetilcolina muscarínica centrais e, por conseguinte, é útil no tratamento de doenças neurológicas e mentais cujas manifestações clínicas são devidas a deficiência colinérgica.

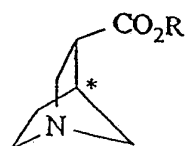
Estas doenças incluem demência pré-senil e senil (também conhecida por doença de Alzheimer e demência senil do tipo Alzheimer, respectivamente), coreia de Huntington, discinesia tardia, hipercinesia, mania e Síndrome de Tourette. A doença de Alzheimer, a doença de demência mais comum, é uma desordem neurológica lentamente progressiva caracterizada por marcados défices nas funções cognitivas que incluem a memória, atenção, linguagem e capacidades de percepção visual.

Os Pedidos de Patente Europeia publicados Nos. 239 309 e 323 864 revelam uma classe de compostos de oxadiazole que são úteis no tratamento de desordens neurovegetativas. Verificou-se agora que um isómero específico de um determinado composto de oxadiazole é de inferior eficácia intrínseca (como está demonstrado pela razão NMS/OXO-M) e, como resultado, comporta-se como agonista muscarínico funcionalmente selectivo.

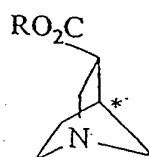
Isto tem como resultado o composto ser um agonista parcial no receptor M_1 no gânglio da ratazana, mas um antagonista no receptor M_2 no coração da cobaia (porquinho da índia) e no receptor M_3 no íleo da cobaia.

De acordo com o referido, o presente invento prepara o composto (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano e os seus sais (de aqui em diante referidos como "composto (I)").

O composto (I) pode ser preparado por métodos análogos aos descritos, por exemplo, nas memórias descritivas das patentes europeias anteriormente mencionadas pela reacção do correspondente enantiómero opticamente activo de fórmulas (A) ou (B) com oxima de ciclopropilcarboxamida ou um seu sal



(A)

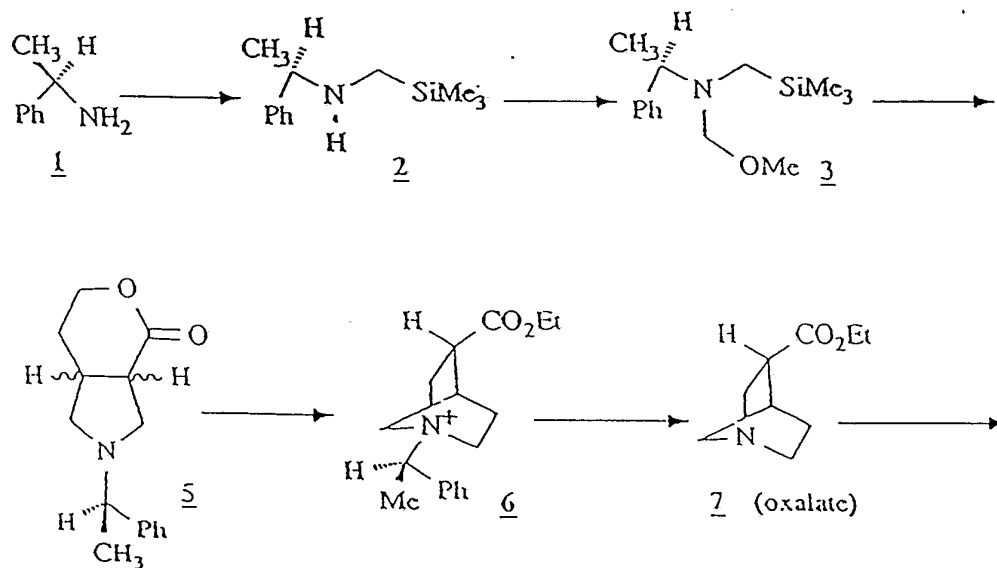


(B)

em que $-COOR$ é $-COOH$ ou um seu derivado reactivo (e.g. R é H, alquilo C_{1-4} ou benzilo) e separando-se em seguida o produto exo-oxadiazole do correspondente endo-diastereómero. O enantiómero de fórmulas (A) ou (B) pode ser preparado pelo método, ou por um método análogo, descrito no esquema 1 e descrições que se seguem, podendo ser encontrados outros detalhes no pedido de patente britânica Nº 8 911 080 que é aqui incorporada por referência.



ESQUEMA PARA A PREPARAÇÃO DE (B) - ESQUEMA 1



DESCRIÇÃO

N-((1R)-Fenetil)-N-trimetilsilil-metilamina (2)

Foi adicionado clorometiltrimetilsilano (89.9 g; 0,73 mol) a R-(+)- α -metilbenzilamina (1; 200,5 g; 1,65 mol; $\geq 98\%$ opticamente pura como calculado por GC quiral) e a solução foi aquecida até ao refluxo ($\sim 100^\circ\text{C}$) com agitação sob uma atmosfera de azoto. O aquecimento prosseguiu e dentro de aproximadamente 2 h a temperatura interna subiu até 200°C . Após outras 2 h a 200°C , a mistura foi arrefecida até 10°C e a massa

semi-sólida foi basificada por adição lenta de solução aquosa de KOH a 15 % (700 ml).

A camada orgânica foi recolhida e a camada aquosa foi extractada com tolueno (2 x 250 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4), evaporados in vacuo e o óleo residual foi destilado sob vácuo. Depois de um primeiro escoamento de R-(+)- α -metilbenzilamina (88,2 g; p.f. 75-78 °C (4 mmHg)) o amino-silano requerido foi destilado por cima (p.f. 82-84 °C (0,3 mmHg)).

(Encontrado: C-69,62; H-10,15; N-6,57
 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NSi}$ requer: C-69,49; H-10,21; N-6,76 %).
 ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) 0,0 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1,31 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, Ph-C-CH_3), 1,84 e 1,91 (1H de cada, d de cada, $J = 13,5\text{ Hz}$, CH_2Si), 3,63 (1H, q, $J = 7\text{ Hz}$, Ph-CH) e 7,17 - 7,35 (5H, m, C_6H_5).

N-Metoximetil-N-((1R)-fenetil)trimetilsilil-metilamina
(3)

A uma solução arrefecida em gelo de MeOH (17 ml; 0,42 mol) e formaldeído aquoso (solução a 38 %; 33,2 ml; 0,42 mol) foi adicionado gota a gota o amino-silano precedente (2,73 g; 0,35 mol) durante 45 min com agitação vigorosa. A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e em seguida foi agitada durante 4 h.

Foi adicionado K_2CO_3 em pó (14,1 g; 0,10 mol) e a mistura foi agitada durante mais 0,5 h. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e, em seguida, foi filtrada. Os sólidos inorgânicos residuais foram lavados com Et_2O

(100 ml) e os extractos de éter foram combinados com o material orgânico anterior.

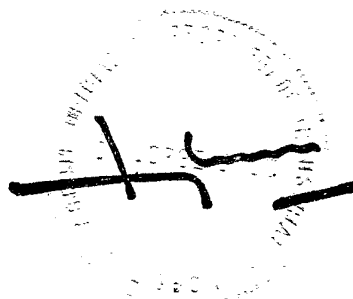
A evaporação in vacuo produziu o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor que era aproximadamente 80 % puro, por RMN, e foi utilizado tal qual nas 24 h seguintes.

5,6-Di-hidro-2H-piran-2-ona (4)

A uma suspensão de ácido vinilacético (194,2 g; 2,3 mol) e paraformaldeído (144,2 g; 4,8 mol) em ácido acético glacial (500 ml) foi adicionado ácido sulfúrico conc. (13 ml).

A mistura de reacção foi aquecida sob refluxo durante 3 h, arrefecida até à temperatura ambiente e em seguida foi adicionado com agitação acetato de sódio anidro (70,5 g). O ácido acético foi separado por destilação in vacuo, foi adicionada água (400 ml) e a mistura de reacção foi arrefecida até 10 °C. A mistura foi basificada até pH = 8 por adição gota a gota de solução de hidróxido de sódio a 20 %.

O aquoso foi filtrado, extractado com diclorometano (4 x 500 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio (500 ml), secos (Na_2SO_4), filtrados e, em seguida, foram evaporados até à secura para dar um óleo amarelo que foi destilado sob vácuo para dar o produto na forma de um óleo incolor (p.e. 98 °C (7 mmHg)).



2-((1R)-Fenetil)-4-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexa-hidropirano-
-[3,4-c]pirrole (5)

Uma solução 1 M de ácido trifluoroacético (39 ml; 0,039 mol) em CH_2Cl_2 foi adicionada a uma solução fria (10 °C) de 5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (4; 55 g; 0,56 mol), em CH_2Cl_2 (400 ml).

Foi adicionada gota a gota com agitação durante 45 min N-metoximetil-N-((1R)-fenetil)-N-trimetilsilil-metilamina (122 g; ~0,39 mol), ocorrendo durante esse tempo uma exotermia até 45 °C. Após a adição, a temperatura de reação caiu abaixo dos 40 °C e o banho de arrefecimento foi removido. A solução foi agitada durante mais 2 h, foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (300 ml) e em seguida com H_2O (300 ml), foi seca (Na_2SO_4) e evaporada in vacuo para dar um óleo amarelo (120,5 g) que foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica (Kieselgel 60, 0,04-0,063 mm, 1,3 kg) utilizando EtOAc-éter de petróleo (p.e. 60-80 °C) (1:1) de maneira a remover impurezas e, em seguida, EtOAc para eluir a lactona requerida.

O composto mencionado em título foi obtido na forma de um óleo viscoso incolor na forma de uma mistura 1:1 de diastereómeros que solidificou em repouso a 5 °C;

R_f 0,3 em placas de sílica.

^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) 1,36 e 1,37 (3H, d de cada, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,57 - 1,66 (1H, m), 1,93 - 1,99 (1H, m), 2,19 - 2,25 (1H, m), 2,60 - 2,80 (3H, m), 2,98 - 3,22 (3H, m), 4,17 - 4,25 (1H, m, CH-O), 4,37 - 4,44 (1H, m, CH-O) e 7,19 - 7,35 (5H, m, C_6H_5).

O tratamento desta mistura 1:1 de diastereómeros com Et_2O produziu o isômero mais cristalino (3aS,7aR)-2-(1R-fenetil)-4-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexa-hidropirano[3,4-c]pirrole (5a) na forma de um sólido cristalino incolor de p.f. 82-83 °C.

(Encontrado: C-73,54; H-7,82; N-5,71
 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ requer: C-73,44; H-7,81; N-5,71 %).

Tempo de retenção GC de 35,4 min sobre uma coluna capilar BP1, 140 °C durante 1 min, 140-190 °C (2 °C/min), 190 °C durante 12 min.

IV_{max} (nujol) 1720 cm^{-1} (c=0).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ °C + 28,4 ° (c=0,5; CH_2Cl_2).

^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) 1,36 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,58 - 1,68 e 1,93 - 2,01 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,23 (1H, dd, $J = 5,9$ Hz, $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 2,61 - 2,70 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,71 - 2,82 e 2,99 - 3,10 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 3,17 (1H, q, $J = 7$ Hz, CHCH_3), 4,20 (1H, ddd, $J = 2,5, 9, 11$ Hz, $\text{O},5 \text{ CH}_2\text{O}$) e 4,40 (1H, ddd, $J = 3, 6, 11$ Hz, $\text{O},5 \text{ CH}_2\text{O}$).

(3S,4R) Brometo de ((1R)-fenetil)-1-azabicyclo[2.2.1]-heptano-3-carboxilato de etilo (6)

A aminolactona (5, 108 g; 0,45 mol; mistura 1:1 de diastereómeros) foi dissolvida em EtOH absoluto (1 l) e fez-se borbulhar gás de HBr através da solução até estar saturada (~3 1/4 h), tempo durante o qual a mistura de reacção foi aquecida até à temperatura de refluxo.

Após saturação, a solução foi mantida em refluxo durante 2 h, arrefecida até à temperatura ambiente e evaporada in vacuo. O resíduo, arrefecido num banho de gelo, foi tratado com

solução saturada de NaCO_3 (320 ml) e a mistura resultante foi extractada com CHCl_3 (5 x 700 ml).

Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e evaporados in vacuo para dar uma goma amarela pálida viscosa (165 g).

Esta goma foi dissolvida em IMS (70 ml), foi adicionado EtOAc (630 ml) e a mistura foi curada a 5 °C durante 2 h. O sólido incolor que tinha precipitado foi separado por filtração, lavado com acetona fria (200 ml) e seco (55,0 g).

Este sólido foi triturado com acetona em refluxo (500 ml) durante 0,5 h, arrefecido e novamente filtrado até dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor, p.f. 160-162 °C.

(Encontrado: C-56,80; H-6,80; N-3,93; Br-22,13;

$C_{17}H_{24}NO_2Br \cdot 0,25H_2O$ requer:

C-56,91; H-6,88; N-3,90; Br-22,27 %).

R_t 31,8 min (99 %) sobre um sistema de colunas Spherisorb fenil + Spherisorb DDS1 (duas colunas em série) usando MeCN a 45 % em KH_2PO_4 50 mM, TEA a 0,2 %, pentano-sulfonato de sódio 10 mM, pH até 7,0 usando H_3PO_4 , razão de fluxo de 1 ml/min, temperatura de forno = 50 °C.

$[\alpha]^{24}_D + 21,2^\circ$ ($c=0,5$; MeOH).

^1H RMN (360 MHz, $CDCl_3$) 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 1,68 - 1,80 (1H, m, 5-CH), 1,84 (3H, d, $J = 7$ Hz, $CHCH_3$), 1,94 - 2,06 (1H, m, 5-CH), 3,05 - 3,18 (3H, m, 4-CH, 6-CH, 7-CH), 3,60 - 3,72 (2H, m, 2-CH, 6-CH), 3,92 - 3,97 (1H, m, 3-CH), 4,12 - 4,27 (2H, m, CH_2CH_3 pró-quiral), 4,79 (1H, ddd, $J = 4, 11$ Hz, 2-CH), 4,88 (1H, d, $J = 8$ Hz, 7-CH), 5,88 (1H, q, $CHCH_3$), 7,44 - 7,47 (3H, m) e 7,66 - 7,68 (2H, m, C_6H_5).

(3S,4R) Oxalato de 1-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-hidro-
geno-carboxilato de etilo (7)

Uma mistura do sal quartenário (6, 89,5 g; 0,25 mol), Pd a 10 % sobre C (9,0 g; molhado com H_2O (25 ml)) e EtOH (800 ml) foi hidrogenada a 50 psi durante 48 h. A mistura de reacção foi filtrada através de HYFLO e evaporada até à secura.

O resíduo foi dissolvido em H_2O (100 ml), arrefecido num banho de gelo e basificado com Na_2CO_3 (31 g; 0,29 mol). A base livre foi extractada para CH_2Cl_2 (5 x 200 ml) e os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e evaporados in vacuo para dar um óleo incolor (41,2 g).



Este óleo em iPA (200 ml) foi tratado com uma solução de ácido oxálico (22,5 g; 0,25 mol) em iPA (200 ml). A mistura foi aquecida num banho de vapor, arrefecida até à temperatura ambiente e em seguida curada durante 4 h. O sal foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de iPA (380 ml) para dar **7**, na forma de um sólido cristalino incolor (51,8 g; 80 %), p.f. 126 °C.

(Encontrado: C-50,87; H-6,53; N-5,38;
 $C_9H_{15}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$ requer: C-50,96; H-6,61; N-5,40 %).

R_f 0,14 em $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1) sobre placas de sílica.
 ^1H RMN (360 MHz, D_2O) 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3),
1,69 - 1,78 (1H, m, 5-CH), 2,04 - 2,14 (1H, m, 5-CH),
3,24 - 3,38 e 3,43 - 3,61 (8H, m, 2-CH, 3-CH, 4-CH, 6- CH_2
e 7- CH_2), 4,20 - 4,29 (2H, m, CH_2CH_3 pró-quiral).

Oxima de ciclopropilcarboxamida

Uma lama de hidrocloreto de hidroxilamina (46,8 g; 0,673 mol) em MeOH (350 ml) foi adicionada a uma solução agitada de sódio (16,32 g; 0,709 mol) em MeOH (300 ml) sob uma atmosfera de azoto.

Após 10 min, foi adicionado gota a gota cianeto de ciclopropilo (50,0 g; 0,745 mol) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reacção foi filtrada e o material isolado, após remoção do metanol, foi destilado duas vezes sob vácuo para dar a oxima de amida requerida (43,2 g; 58 %) na forma de um óleo viscoso que solidificou durante o armazenamento a 5 °C; p.e. 110 °C (1,7 mmHg).

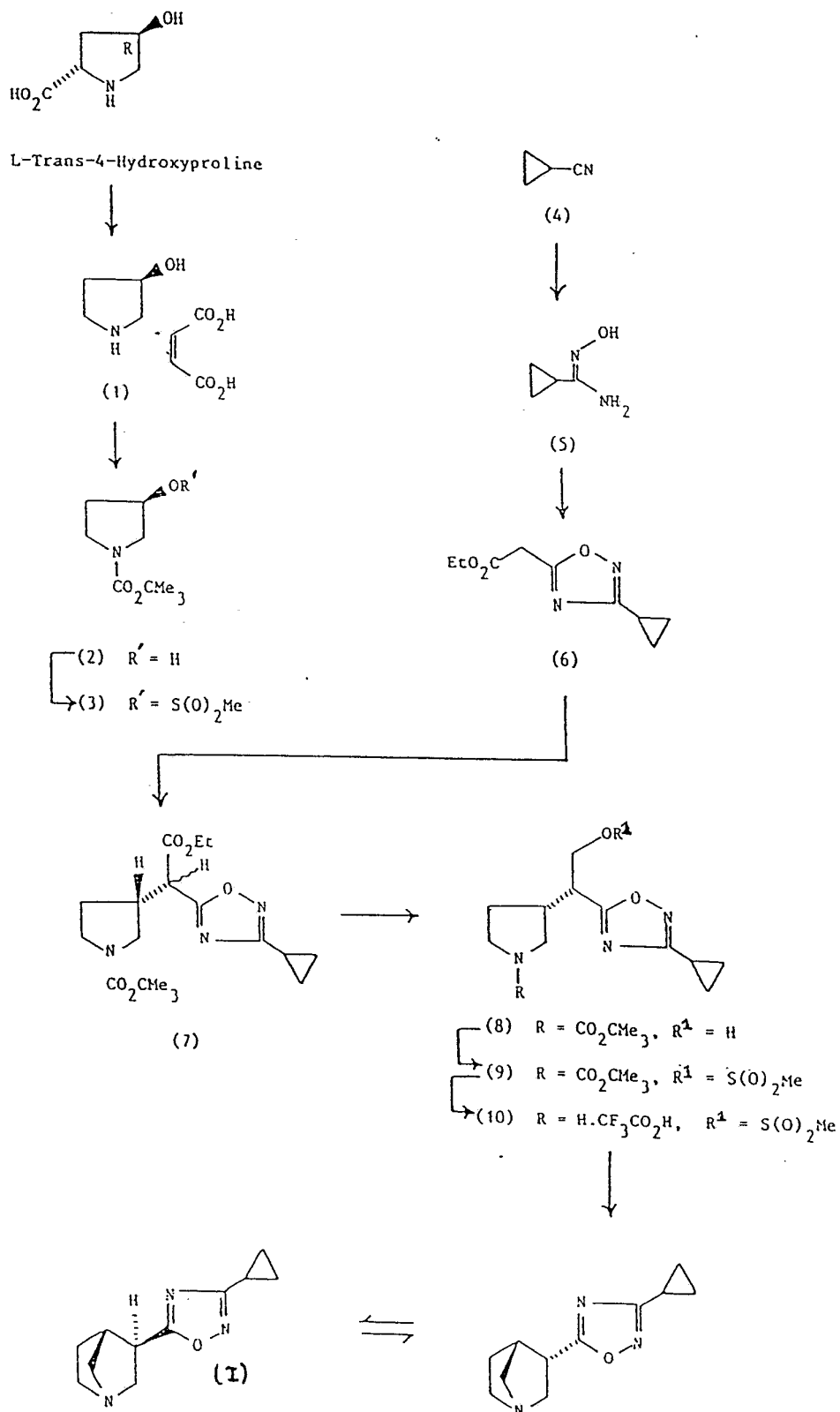
(Encontrado: C-48,53; H-8,19; N-27,28;
 $C_4H_8N_2O$ requer: C-47,99; H-8,05; N-27,98 %).
 ^1H RMN (360 MHz, d_6 DMSO) 0,51 - 0,66 (4H, m, 2 x CH_2), 1,28 - 1,36 (1H, m, CH), 5,19 (2H, s, NH_2) e 8,70 (1H, m, NDH).

O enantiômero de fórmulas (A) ou (B) pode, alternativa-
 mente, ser preparado pelo método, ou por um método análogo, ao
 descrito nos pedidos de patente britânica Nos. 8 911 081 e
 8 923 014, que são aqui incorporados por referência.

Alternativamente, o composto (I) pode ser preparado de
 acordo com o seguinte esquema 2 ou um método a ele análogo. Por
 exemplo, R^1 nas fórmulas (9) e (10) pode ser qualquer grupo
 separável lábil tal como mesilato (mostrado) ou alcanoato infe-
 rior tal como acetato; e R na fórmula (10) pode ser qualquer sal
 produzido durante o passo de desbloqueamento ((9) a (10)) tal
 como o trifluoroacetato (mostrado) ou de haleto de hidrogénio tal
 como sais de HCl ou de HBr.

Do mesmo modo, o grupo de bloqueamento $-C(OC(OMe)_3)$ pode
 ser qualquer grupo de bloqueamento de amina secundária tal como,
 alternativamente, benziloxicarbonilo. O grupo separável (mesila-
 to) na fórmula (3) pode ser qualquer dos mencionados a respeito
 do R^1 anterior ou p-tolueno-sulfonato. O éster de etilo de
 fórmula (6) pode ser em alternativa alquilo inferior ou éster de
 benzilo, por exemplo.

ESQUEMA 2



De igual modo encontram-se incluídos dentro do âmbito do presente invento os sais de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano. Será apreciado que os sais do composto para utilização em medicina sejam sais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos. Outros sais podem, contudo, ser úteis para a preparação da base ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos.

Os sais por adição de ácido, por exemplo, podem ser formados misturando uma solução do composto com uma solução de um ácido farmacêuticamente aceitável não tóxico tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido carbónico ou ácido fosfórico. São preferidos os sais hidrocloreto, hidrogenomaleato, hidrogenotartarato e tosilato.

Este invento também proporciona um método de tratamento da doença de Alzheimer, demência senil do tipo Alzheimer, coreia de Huntington, discinesia tardia, hipercinesia, mania ou síndrome de Tourette pela administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma quantidade farmacologicamente eficaz de composto (I).

Pode, onde apropriado, ser vantajoso, de maneira a reduzir efeitos laterais periféricamente mediados não desejados, incorporar na composição um antagonista colinérgico que actua periféricamente (ou agente anti-muscarínico). Por conseguinte, o composto (I) pode ser administrado conjuntamente com um antagonista colinérgico periférico tal como N-metil-escopolamina, N-metilatropina, propantelina, metantelina ou glicopirrolato.

O composto (I) pode ser administrado oralmente, parentericamente ou rectalmente a uma dose diária de cerca de 0,001

até 10 mg/kg de peso corporal, preferivelmente, cerca de 0,01 até 1 mg/kg de peso corporal, e pode ser administrado num regime de 1-4 vezes ao dia. Quando é administrado um antagonista colinérgico, ele é incorporado na sua dose convencional.

Este invento também proporciona uma composição farmacêutica que compreende o composto (I) e consequentemente um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

As formulações farmacêuticas deste invento estão preferivelmente em forma de dosagem unitária tal como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, ou supositórios, cujas formas são para administração oral, parentérica ou rectal.

Para a preparação de composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um agente de suporte farmacêutico, e.g. ingredientes para fazer comprimidos convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, e.g. água, para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogénia do composto (I).

Quando se referem estas composições de pré-formulação como sendo homogénias, quer-se dizer que o ingrediente activo está disperso igualmente em toda a extensão da composição de maneira a que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas ou cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é em seguida subdividida em formas de dosagem unitária do tipo anteriormente descrito que contém de 0,1 até cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento.



Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou compostos de modo diferente para proporcionar uma forma de dosagem que propicia a vantagem de uma acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pilula pode compreender uma dosagem interna e um componente de dosagem externo, estando o último na forma de um envelope que cobre a primeira. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e que permite ao primeiro componente passar intacto para o duodeno ou atrasar a sua libertação.

Pode ser utilizada uma variedade de materiais para estes revestimentos ou camadas entéricas, incluindo estes materiais numerosos ácidos polímeros ou misturas de ácidos polímeros com materiais como verniz, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições do presente invento podem ser incorporadas por administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados e emulsões adequadamente aromatizadas, com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco e óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes.

Os agentes adequados de dispersão ou de suspensão para suspensão aquosa incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrana, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona e gelatina.

O presente invento proporciona ainda por conseguinte um processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com o invento processo esse que compreende a apresentação

do composto (I) numa associação com um agente de suporte adequado, por exemplo por mistura.

O presente invento será agora ilustrado pelos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

(3R,4R)-3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

[Os números nos títulos referem-se aos do Esquema 2]

A. Preparação de Hidrogenomaleato de (3R)-3-hidroxi-pirrolidina (1)

Um frasco com bordo de 20 litros equipado com agitador mecânico, termómetro, entrada de hidrogénio e condensador, foi carregado com trans-L-hidroxiprolina (Degussa; 1,00 kg; 7,63 mol), ciclo-hexanol (Aldrich 30 818; 5,0 l) e 2-ciclo-hexanol-1-ona (Lancaster; 100 ml). A lama foi agitada e aquecida em refluxo vigoroso (~155 °C) até ser observada uma solução completa (5,5 h).

A solução vermelha clara foi arrefecida até 25 °C e foi adicionado ácido maleico (885 g; 7,63 mol) em porções durante 30 min. A temperatura de reacção foi mantida a 30-35 °C durante a adição. Completada a adição, a cristalização ocorreu e a lama foi curada a 25 °C durante 30 min. Foi adicionado gota a gota acetato de etilo (10,0 l) durante 1 h e a lama resultante foi deixada em cura à temperatura ambiente durante 2 h. A lama foi filtrada, a massa foi lavada com acetato de etilo / ciclo-hexanol (2/1;

3,0 l), acetato de etilo (3,0 l) e seca in vacuo a 20 °C durante a noite.

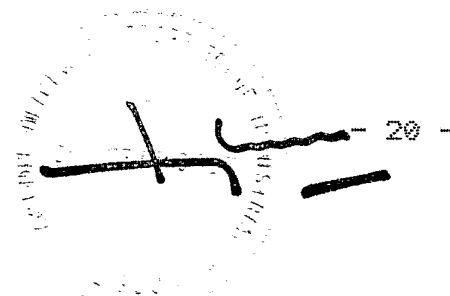
B. Preparação de (3R)-N-(t-butoxicarbonil)-3-hidro-
xipirrolidina (2)

Um recipiente revestido de vidro de 10 galões (45 litros) foi carregado com água (29 l) e bicarbonato de sódio (7,42 kg; 88,3 mol). A lama agitada resultante, a 20 °C, foi adicionada uma solução de hidrogenomaleato de (3R)-3-hidroxipirrolidina (1) (3,60 kg; 17,7 mol) em água (10,8 l), durante 15 min (efervescência). Completando-se a adição, foi adicionada de uma só vez (não se observando exotermia) di-terc-butildicarbonato (Fluka; 4,64 kg; 21,3 mol). A lama foi vigorosamente agitada durante o fim de semana (i.e. um total de ~65 h).

Foi adicionado acetato de etilo (10 l) e a mistura foi filtrada para remover os sólidos em suspensão. A camada aquosa foi separada e re-extractada com acetato de etilo (10 l). Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e evaporados sob pressão reduzida para dar um óleo incolor.

C. Preparação de (3R)-N-(t-butoxicarbonil)-3-
-metanossulfoniloxipirrolidina (3)

Um recipiente revestido de vidro de 10 galões (45 litros) foi carregado com o álcool (2) (3,39 kg d.b.; 18,1 mol) e acetato de etilo (50 l) sob azoto. A solução foi arrefecida até



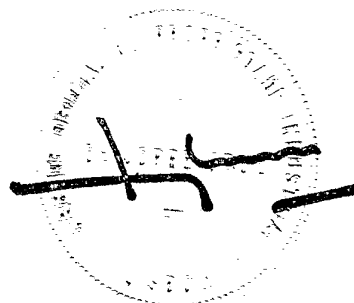
-5 °C e foi adicionada trietilamina (Lancaster B/N 076 337; 5,1 l) de uma só vez. Foi adicionado gota a gota durante 1 h cloreto de metanossulfonilo (Lancaster B/N 79 561; 21,7 l), mantendo a temperatura de reacção a -5-2 °C. Completada a adição, a lama foi curada a -5 °C durante 30 min.

Foi adicionada água (20 l) durante 10 min e as fases foram bem misturadas. A camada aquosa foi separada e os orgânicos foram lavados com ácido clorídrico aquoso 1 M (10 l) e bicarbonato de sódio saturado (10 l) e foram secos (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu o produto na forma de um óleo amarelo pálido.

D. Preparação de oxima de ciclopropilcarboxamida (5)

Um recipiente revestido de vidro de 20 galões (90 litros) foi carregado com metanol (32 l), hidrocloreto de hidroxilamina (Lancaster; 3,88 kg; 55,8 mol) e cianeto de ciclopropilo (Fluka BN 533 321; 4,50 kg; 5,01 l; 67,1 mol) sob uma atmosfera de azoto. Uma solução de carbonato de potássio (7,72 kg; 55,9 mol) em água (28 l) foi adicionada gota a gota com agitação durante 20 min. Foram notadas uma efervescência e uma ligeira exotermia (15 até 20 °C). Depois de se completar a adição a mistura agitada foi aquecida até 70 °C $\pm$ 2 °C, até se manter um ligeiro refluxo, durante 18 h.

A mistura de reacção foi arrefecida até 55 °C e os solventes foram destilados sob pressão reduzida até um volume residual de ~20 l. O resíduo foi transferido para um aparelho de Buchi de 20 l e os solventes remanescentes foram removidos.



O resíduo sólido oleoso foi passado em tetra-hidrofurano (10 l) e filtrado. A massa foi lavada com (10 l) e os filtrados foram secos (Na_2SO_4). A evaporação dos solventes deu um óleo incolor que solidificou em repouso a $\sim 5^\circ\text{C}$.

E. Preparação de 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo (6)

Um recipiente revestido de vidro de 20 galões (90 litros) foi carregado com oxima de ciclopropilcarboxamida (5) (5,39 kg; 53,9 mol), tolueno (Shell Chem, 324; 54,0 l) e malonato de dietilo (Lancaster B/N 52 068 785; 24,5 kg; 160 l) sob azoto à temperatura ambiente. A mistura de reação agitada foi aquecida em refluxo suave durante 21 h.

O etanol / água produzido durante a reação foi periodicamente separado por aspiração até se manter uma temperatura de refluxo elevada (i.e. $105-110^\circ\text{C}$). A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, lavada com água salgada saturada a 25 % (3 x 5 l) e o tolueno foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado utilizando uma pequena coluna de fraccionamento para dar:

- a) malonato de dietilo recuperado p.f. $60-70^\circ\text{C}$ a 2 mbar;
- e b) oxadiazole-éster (6) p.f. $90-120^\circ\text{C}$ a ~ 2 mbar.

F. Preparação de (2S,3'R) e (2R,3'R) 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[N-(t-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-il]acetato de etilo (7)

Um frasco com bordo de 20 litros equipado com agitador mecânico, entrada de hidrogénio e funil de carga foi carregado com o éster (6) (6,24 kg; 31,8 mol) e o mesilato (3) (4,22 kg; 15,9 mol). Foi adicionado gota a gota diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (Fluka B/N 538 B56; 4,60 kg; 30,2 mol) à mistura agitada, a 20 °C, durante 20 min (foi notada uma exotermia até 45 °C). A solução resultante foi aquecida (temperatura controlada por banho de água) até 54 ± 1 °C durante 30 horas.

A mistura de reacção foi arrefecida até 20 °C e repartida entre acetato de etilo (12,5 l) e ácido clorídrico 1 N (8 l). A camada orgânica foi separada, lavada com ácido clorídrico 1 N (4 l) e com solução saturada a 50 % de água salgada (2 x 5 l) e foi seca (Na_2SO_4). A evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu um óleo vermelho.

Fez-se passar o óleo cru por um aparelho de destilação curto a 130 °C e 0,4-0,7 mmHg para remover o excesso de éster (6) e de pirrolidina (3). Obteve-se um óleo residual vermelho e viscoso e que foi utilizado "como está" no passo de redução seguinte.

G. Preparação de (2S,3'R) e (2R,3'R) 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[N-(t-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-il]etanol (8)

A uma solução agitada de éster alquilado (7) (6,20 kg; 15,99 mol) em tetra-hidrofurano seco (Fisons B/N 14 288 129; 18,6 l) a -5 °C, sob azoto, foi adicionado aos poucos boro-hidreto de sódio (Lancaster; 2,57 kg; 67,9 mol) mantendo a temperatura de reacção a ~-5 °C. Foi adicionado gota a gota metanol (13,8 l) durante 1 hora mantendo a temperatura de reacção a ~-5-0 °C. Ao completar-se a adição, a mistura de reacção foi agitada a -5 °C durante mais 3 h.

Uma TLC (éter / sílica) mostrou o completo consumo dos materiais de partida. A mistura de reacção foi arrefecida até 20 °C (para evitar sobre-redução) e foi adicionada, via uma cânula, a uma mistura agitada de acetato de etilo (30 l) e ácido clorídrico 2 N (146 l) a -10 °C até -5 °C. A temperatura de arrefecimento foi mantida por adição de dióxido de carbono sólido. Ao completar-se a adição, a mistura de reacção agitada foi curada durante 15 minutos a <0 °C e em seguida foi deixada até assentar.

A camada aquosa foi separada e re-extractada com acetato de etilo (5 x 15 l). Os orgânicos foram combinados, lavados com ácido clorídrico 2 N (13 l) e com água salgada saturada (3 x 13 l) e foram secos (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado para dar os álcoois (8) na forma de um óleo escuro.

H. Preparação de ésteres de metanossulfonato (9)

Um recipiente revestido de vidro de 20 galões (90 litros) foi carregado com álcool (8) (4,6 kg; 12,2 mol) e acetato de etilo (Alcohols Ltd., B/N 21 189; 46 l). A solução foi arrefecida até -20 °C utilizando um arrefecimento interno por azoto líquido e foi adicionada trietilamina (Lancaster, D/N 076 337; 3,97 l; 28,4 mol) durante 10 minutos. Foi adicionado vagarosamente cloreto de metanossulfonilo (Lancaster, B/N 91 466-00-474; 1,32 l; 17,1 mol) durante 0,5 h mantendo a temperatura de reacção entre -20 °C e -15 °C. Ao completar-se a adição, a mistura de reacção foi curada a -20 °C durante 0,75 h.

Foi adicionado gota a gota ácido clorídrico 2 N (14,4), deixando a temperatura de reacção subir até -10 °C. A camada aquosa inferior foi removida e re-extractada com acetato de etilo (3 x 3,0 l). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de água salgada (4 x 6,4 l), concentrados até ~10 l, filtrados e o solvente que sobrou foi evaporado (Buchi) para deixar um óleo escuro (instável para GC/MS).

I. Preparação de (3S,4R) e (3R,4R) 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo-[2.2.1]heptano

A uma solução dos ésteres de metanossulfonato (9) (5,90 kg; 14,7 mol) em *t*-butanol (Fisons B/N 12, 15 e 52 e Aldrich B/N 28 758; 3,0 l) à temperatura ambiente foi adicionado ácido trifluoroacético (Fluorochem B/N FD7160, Aldrich B/N 33 525; 12,0 l) gota a gota durante 1 h. A temperatura de reacção foi mantida entre 20-25 °C durante a adição. Depois de



mais 1 h de período de cura, uma TLC (éter / sílica) mostrou que não restava nenhum material de partida.

A mistura de reacção foi diluída com *t*-butanol (Aldrich B/N 28 758; 24,0 l) e foi adicionado carbonato de sódio aquoso a 10 % (~80 l) até ajustar o pH a 7,5. A mistura de reacção foi aquecida até 40 °C e o pH foi mantido constante durante 1,5 h pela adição de carbonato aquoso. O pH foi aumentado até 8,5 durante 1,5 h e finalmente cresceu até 9,5 depois do que o produto foi extractado para tolueno (20,0 l).

A camada aquosa foi separada e extractada com tolueno (4 x 10 l). As fases orgânicas foram combinadas e secas (Na₂SO₄). A evaporação do solvente deu um óleo escuro. O produto cru foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (Merck Kieselgel 60, ART 7734, B/N TA 534 034; 50 kg) utilizando em primeiro lugar acetato de etilo / metanol (5/1) e em seguida metanol até eluir o isómero endo. Obteve-se a base livre de isómero exo juntamente com uma mistura endo / exo.

A uma solução de mistura endo / exo de base livre (10,0 g) em IMS (20 ml) foi adicionada uma solução de *t*-butóxido de potássio (1,0 g) em IMS (30 ml). A solução foi aquecida em refluxo suave durante 30 min. Após este período, a epimerização estava geralmente completa. A mistura de reacção foi extractada com acetato de etilo (2 x 10 ml), os extractos orgânicos foram combinados e secos (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado até dar um resíduo e repartido entre água (15 ml) e acetato de etilo (15 ml). A camada aquosa foi evaporada para dar um óleo, 9,8 g, recuperação de 98 %, razão de exo / endo (76:24).

EXEMPLO 2

Preparação de p-toluenossulfonato de (3R,4R)-3-(3- -ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]- heptano

Uma solução de ácido p-toluenossulfônico mono-hidrato (109 g; 0,57 mol) em acetato de etilo (500 ml) foi seca por destilação azeotrópica (170 ml removidos). A solução arrefecida resultante foi adicionado álcool isopropílico (120 ml). Foi adicionada à temperatura ambiente durante 10 min (exotermia até 40 °C) uma solução pré-filtrada de base livre epimerizada (exo / endo; 74/26; 118 g; 0,57 mol) em acetato de etilo (260 ml) e IPA (116 ml).

Na solução foi espalhado sal de pTSA puro da base (~20 mg) e a lama foi deixada a curar à temperatura ambiente durante 2 h. A lama foi arrefecida até 0,5 °C durante 1 h, filtrada e a massa foi lavada com acetato de etilo (200 ml). O sólido cristalino branco foi seco in vacuo à temperatura ambiente, permaneceu em acetato de etilo (10 ml g⁻¹) em refluxo durante 2 h, foi arrefecido até à temperatura ambiente (1 h), filtrado e a massa foi lavada com acetato de etilo (100 ml). O sólido cristalino branco foi seco in vacuo para dar o sal do pTSA p.f. 130-131 °C (propan-2-ol / acetato de etilo).

EXEMPLO 3

Preparação de hidrogenomaleato de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

O sal do pTSA (preparado como no Exemplo 2) (>99,5 % por GC; 204 g) foi repartido entre acetato de etilo (200 ml) e carbonato de sódio saturado (1 l). A camada aquosa foi separada e extractada com acetato de etilo (5 x 100 ml). Os extractos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e evaporados para dar um óleo amarelo pálido que solidificou em repouso.

A uma solução pré-filtrada de ácido maleico (58,9 g; 0,50 mol) em álcool isopropílico (188 ml) a 30 °C foi adicionada uma solução pré-filtrada da base livre (104 g; 0,50 mol) em álcool isopropílico (99 ml) durante 10 min. A lama foi arrefecida até 20 °C e foi adicionado acetato de etilo (412 ml) durante 15 min e a mistura de reacção foi curada durante 1 h.

A lama foi arrefecida até 0-5 °C, mantida durante 1 h e filtrada. A massa foi lavada com acetato de etilo (300 ml) e seca in vacuo à temperatura ambiente durante a noite para dar o sal de hidrogenomaleato (dados analíticos consistentes com os dados no Exemplo 6).

EXEMPLO 4

Preparação de (2R,3R)-hidrogenotartarato de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo-[2.2.1]heptano

Uma solução da base livre (184 mg; 0,9 mol) em iPA (3 ml) foi adicionada a uma solução quente de ácido tartárico L-(+)-(3R,3R) (135 mg; 0,9 mol) em iPA (3 ml). Ao arrefecer foi produzido um precipitado cristalino que foi recuperado e recristalizado a partir de etanol (4 ml) para dar um sólido cristalino incolor, p.f. 124-125 °C (etanol).

Encontrado: C-50,70; H-5,96; N-11,83
 $C_{15}H_{21}N_3O_7$ requer: C-50,70; H-5,96; N-11,83 %.

EXEMPLO 5

Preparação de hidrocloreto de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

(3S,4R) Hidrogeno-oxalato de 1-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo (61,7 g; 0,24 mol) em H_2O (200 ml) foi arrefecido num banho de gelo, foi-lhe adicionado Na_2CO_3 (38 g; 0,36 mol) e a mistura foi extractada com CH_2Cl_2 (5 x 250 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e evaporados para dar a base livre na forma de um óleo incolor (38,2 g; 94 %).

A uma solução agitada de oxima de ciclopropilcarboxamida (22,6 g; 0,226 mol) em tetra-hidrofurano seco (500 ml) foram

adicionados crivos moleculares 4A (40 g). Após 0,5 h, foi adicionado NaH em porções (9,9 g de uma dispersão a 55 % em óleo; 0,226 mol) sob uma atmosfera de azoto durante 40 min. Após a adição se completar, a mistura de reacção foi aquecida a 50 °C (temperatura de banho de óleo) durante 1 h.

Foi adicionada uma solução da base livre de éster (19,1 g; 0,113 mol; obtida anteriormente) em tetra-hidrofurano seco (200 ml) e a mistura de reacção foi aquecida sob refluxo durante 3 h. Após arrefecimento, foi adicionada H₂O (100 ml) e a mistura de reacção foi agitada durante mais 15 min antes de ser filtrada. O filtrado foi evaporado in vacuo para remover a maior parte do tetra-hidrofurano e o produto cru foi extractado para CH₂Cl₂ (5 x 250 ml).

Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄) e em seguida foram evaporados para dar um óleo amarelo (25,1 g) que foi combinado com uma quantidade semelhante de uma reacção idêntica (total 49,3 g).

A cromatografia em coluna sobre alumina neutra (alumina neutra ICN, grau 3; 2,2 kg) usando CH₂Cl₂ / MeOH (100:1) deu o produto exo-(3R,4R) puro na forma de um óleo amarelo pálido (18,5 g; R_t 10,12 min (>99 %); coluna de GC capilar BF10, isotérmica a 170 °C). Foram também obtidas fracções mistas (~1:1 exo / endo, 13,25 g) e este material foi re-equilibrado sob condições termodinâmicas usando NaOMe (4,8 g; 1,5 equivalentes) em MeOH (100 ml) em refluxo durante 2 h. A mistura foi adicionada e repartida entre H₂O (40 ml) e CH₂Cl₂ (100 ml).

A camada orgânica foi separada e a aquosa foi re-extractada com CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos e evaporados para dar um óleo amarelo pálido

(13,0 g; $\sim 5:1$, exo / endo) para se produzir um outro suprimento do isômero exo puro (7,8 g) depois de cromatografia em coluna sobre alumina neutra (rendimento total, 25,85 g).

Este material em EtO₂ (180 ml) contendo iPA (18 ml) foi filtrado e arrefecido (banho de gelo) e em seguida tratado com HCl etéreo saturado. Após cura durante 0,5 h a 5 °C, o sal cru foi recolhido (24,4 g) e recristalizado por duas vezes a partir de iPA (60 ml de cada vez) para se produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido cristalino branco (18,0 g; 31 %), p.f. 169-170 °C.

Encontrado: C-54,65; H-6,67; N-17,32; Cl-14,76
C₁₁H₁₅N₃O.HCl requer: C-54,66; H-6,67; N-17,38; Cl-14,67%

R_f 0,62 em CH₂Cl₂/MeOH (50:1) sobre placas de alumina;
[α]_D^{22 °C} -0,30 ° (c=1,0; MeOH).
[α]_D^{22 °C} -17,4 ° (c=1,0; CH₂Cl₂);

HPLC, pureza química: R_t 6,56 min (99,9 %) em lambda = 210 nm sobre uma coluna Spherisorb DDS2 (250 x 4,6 mm), MeCN a 10 % em KH₂PO₄ 50 mM, TEA a 0,2 %, pH = 2,5 com H₃PO₄, razão de escoamento 1 ml/min;

HPLC, pureza enantiômera: R_t 7,06 min (>99 %) em lambda = 205 nm sobre uma coluna Enantiopac, K₂HPO₄ 5 mM, fosfato de t-butildi-hidrogenocamônio, pH = 7,5 com H₃PO₄, razão de escoamento 0,3 ml/min;

EM, m/z 205 M⁺ de base livre;

IV_{max} (nujol) 2800-2400 (NH⁺), 1580 cm⁻¹ (C=N);

¹H RMN (360 MHz, D₂O) δ 0,95 - 1,02 (2H, m, ciclopropil-CH₂), 1,11 - 1,21 (2H, m, ciclopropil-CH₂), 1,96 - 2,05 (1H, m, 5-CH), 2,08 - 2,16 (1H, m, ciclopropil-CH),

2,23 - 2,33 (1H, m, 5-CH), 3,30 - 3,46 (4H, m, 4-CH, 6-CH, 7-CH₂), 3,50 - 3,60 (1H, m, 6-CH) e 3,71 - 3,87 (3H, m, 2-CH₂ e 3-CH).

EXEMPLO 6

Preparação de hidrogenomaleato de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (preparação alternativa)

Uma solução de ácido maleico anidro (4,30 g; 0,037 mol) em metanol (12 ml) e éter dietílico (4 ml) foi adicionada a uma solução filtrada de base livre de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (7,60 g; 0,037 mol) em metanol (6 ml) e éter dietílico (6 ml). Após cura a 5 °C durante 16 horas o sal de hidrogenomaleato (9,10 g) foi recolhido, p.f. 160 °C (propan-2-ol).

$[\alpha]_D^{21} \text{ } ^\circ\text{C} -7,0^\circ$ (c=1,0; CH₂Cl₂).

(Encontrado: C-56,06; H-5,97; N-13,04;

C₁₁H₁₅N₃O₄.C₄H₄O₄ requer: C-56,07; H-5,96; N-13,08 %).

EXEMPLO 7

Preparação de hidrogenofumarato de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Uma solução de ácido fumárico anidro (0,142 g; 1,2 mmol) em metanol (2 ml) foi adicionada a uma solução de base livre de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (0,25 g; 1,2 mmol) em éter dietílico (2 ml) contendo

metanol (0,5 ml). O sal de hidrogenofumarato obtido (0,085 g) tinha p.f. 120-121 °C.

EXEMPLO 8

Preparação de hidrocloreto de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

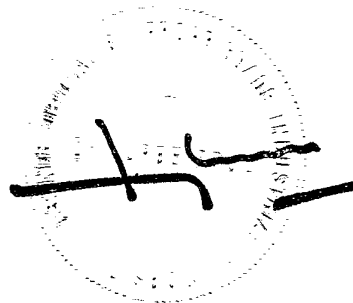
Foi adicionado hidreto de sódio (0,105 g de uma dispersão a 55 % em óleo) a uma mistura agitada de oxima de ciclopropilcarboxamida (0,24 g; 2,4 mmol) e crivos moleculares 4A (0,5 g) em tetra-hidrofurano anidro (10 ml) sob uma atmosfera de azoto. Depois de aquecimento sob refluxo durante 45 minutos a mistura foi arrefecida e em seguida foi adicionada uma solução de (3R,4R)-metil-1-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato (0,156 g; 1,0 mmol, obtida a partir do sal (+) hidrogeno-oxalato) em tetra-hidrofurano anidro (5 ml) e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas com agitação.

A mistura de reação foi manipulada como se descreveu no Exemplo 1 para se produzir o composto mencionado em título como base livre (0,082 g; 40 %) na forma de um óleo.

O sal hidrocloreto tinha p.f. 167-169 °C (propan-2-ol / éter dietílico).

$[\alpha]_D^{21} \text{ } ^\circ\text{C} -16,2^\circ$ (c=0,5; CH_2Cl_2).

(Encontrado: C-54,42; H-6,66; N-17,11;
 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ requer: C-54,66; H-6,67; N-17,38 %).



EXEMPLO 9

Preparação de comprimidos

Os comprimidos que contêm 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg e 100,0 mg, respectivamente, de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano são preparados como se ilustra a seguir.

TABELA PARA DOSAGENS QUE CONTÊM DESDE
1 ATÉ 25 mg DO COMPOSTO ACTIVO

<u>Composto Activo</u>	<u>Quantidade -- mg</u>		
	1,0	2,0	25,0
Celulose microcristalina	49,25	48,75	37,25
Amido de milho alimentar modificado	49,25	48,75	37,25
Estearato de magnésio	0,50	0,50	0,50

TABELA PARA DOSAGENS QUE CONTÉM DESDE
26 ATÉ 100 mg DO COMPOSTO ACTIVO

<u>Composto Activo</u>	<u>Quantidade - mg</u>		
	26,0	50,0	100,0
Celulose microcristalina	52,0	100,0	200,0
Amido de milho alimentar modificado	2,21	4,25	8,5
Estearato de magnésio	0,39	0,75	1,5

A totalidade de composto activo, lactose e uma porção do amido de milho são misturados e granulados até se obter uma pasta de amido de milho a 10 %. A granulação resultante é crivada, seca e misturada com o resto do amido de milho e o estearato de magnésio. A granulação resultante é em seguida comprimida obtendo-se comprimidos a 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg e 100,0 mg de ingrediente activo por comprimido.

DADOS BIOLÓGICOS

A. Pelo método revelado em Br. J. Pharmacol. (1988), 93, 437-445 foram determinados os dados de NMS/OXD-M para o composto (I):

$$[^3\text{H}]\text{NMS } K_{\text{app}} = 0,025 \mu\text{M};$$

$$[^3\text{H}]\text{OXD} \text{ NMS } K_{\text{app}} = 0,0017 \mu\text{M};$$

$$\text{razão NMS/OXD-M} = 15;$$

(K_{app} = constante de dissociação corrigida que permite a ocupação de ligando).

B. Pelos métodos revelados em J. Med. Chem. (1987), 30, 969-975 foi determinada a selectividade funcional do composto (I):

<u>Preparação</u>	<u>Receptor</u>	<u>pEC₅₀</u>	<u>Max. Rel.</u>	<u>pA₂</u>
Gânglio cervical superior da ratazana	M-1	7,2±0,2 (5)	0,55±0,1 (5)	
Atrium da cobaia	M-2		0	8,00 (7,80-8,20;10)
Tira do músculo longitudinal / plexo mientérico da cobaia	M-3		0	8,15 (7,90-8,40;12)

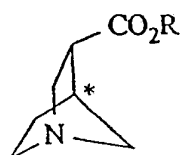
pEC₅₀ e máximo relativo são médias ± D.P. (n)

pA₂ (limites de confiança 95 %, n). Nenhum dos declives dos gráficos de Arunlakshana-Schild difere significativamente da unidade.

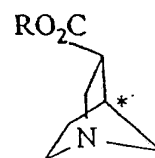
Reivindicações

1a. Processo para a preparação de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ou de um seu sal, caracterizado por compreender:

- (a) a reacção de um enantiómero opticamente activo de fórmula (A) ou (B) ou de um seu sal



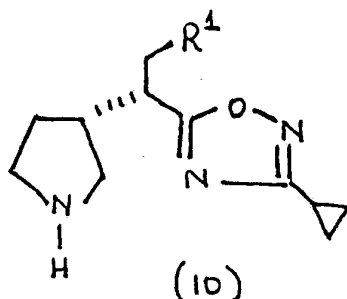
(A)



(B)

em que -COOR é -COOH ou um seu derivado reactivo com oxima de ciclopropilcarboxamida ou um seu sal; ou

- (b) a ciclização de um composto de fórmula (10) ou de um seu sal



em que R^1 é um grupo lábil separável; e, facultativamente, se desejado, a separação do produto exo-oxadiazole do correspondente endo-diastereómero; e/ou a reacção do composto assim preparado com um ácido para formar um seu sal por adição de ácido.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1(a), caracterizado por R ser hidrogénio, alquilo C_{1-4} ou benzilo.

3a. Processo de acordo com a reivindicação 1(a), caracterizado por R ser metilo ou etilo.

4a. Processo de acordo com a reivindicação 1(a), 2 ou 3, caracterizado por o sal de fórmula (A) ou (B) ser o hidrogeno-oxalato.

5a. Processo de acordo com a reivindicação 1(a), 2, 3 ou 4, caracterizado por ser utilizado o enantiómero de fórmula (B).

6a. Processo de acordo com a reivindicação 1(b), caracterizado por R^1 ser mesilato, p-tolueno-sulfonato ou alcanoato inferior.



7a. Processo de acordo com a reivindicação 1(b) ou 6, caracterizado por R^1 ser mesilato ($OS(O)_2Me$).

8a. Processo de acordo com a reivindicação 1(b), 6 ou 7, caracterizado por o sal de fórmula (10) ser o trifluoroacetato.

9a. Processo de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado por incluir o passo da reacção do composto assim preparado com um ácido farmacêuticamente aceitável.

10a. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se efectuar a associação de (3R,4R)-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo-[2.2.1]heptano ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 14 de Maio de 1970

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