

(11) *Número de Publicação:* PT 88047 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D453/02 A	C07D413/04 B
C07D471/08 B	A61K031/435 B
C07D471/08 C	C07D221:00 C

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.07.20	(73) <i>Titular(es):</i> MERCK SHARP & DOHME LIMITED HERTFORD ROAD HODDESDOND-INGLATERRA GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.07.23 GB 8717446	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> RAYMOND BAKER GB JOHN SAUNDERS GB ANDREW GRAHAM SHOWELL GB ANGUS MURRAY MACLEOD GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.19	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRÓDROGAS PARA AGONISTAS MUSCARINICOS OXADIAZÓLICOS	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]

88047



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma classe de novos oxadiazoles, substituídos num dos átomos de carbono do anel por um anel não aromático azacíclico ou azabíclico e no outro átomo de carbono do anel por um substituinte que seja convertível in vivo num grupo amino, são agonistas muscari-

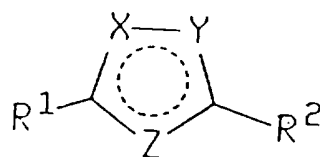
=====

MERCK SHARP DOHME LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRÓDRUGAS PARA AGONISTAS
MUSCARINICOS OXADIAZÓLICOS"

nicos potentes, e apresentam penetrabilidades no SNC e duração de acção aumentadas em comparação com os compostos amino correspondentes. Os compostos são assim úteis no tratamento de doenças neurológicas e mentais.

Estes compostos apresentam, em especial a fórmula (I)



(I)

(em que R¹ representa um sistema de anel não aromático azacíclico ou azabíciclico; e R² representa um substituinte que é convertível in vivo num grupo amino) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

O processo de preparação consiste em se fazer reagir um oxadiazole substituído num dos seus átomos de carbono do anel com um sistema de anel não aromático azacíclico ou azabíciclico, e substituído no outro átomo de carbono do anel por amino; com um agente de acilação.

PRÓDRUGAS PARA AGONISTAS MUSCARINICOS OXADIAZOLES

O presente invento relaciona-se com uma classe de compostos oxadiazole que estimulam os receptores centrais muscarinicos da acetilcolina e que são úteis no tratamento de doenças neurológicas e mentais cujas manifestações clínicas são devidas ao envolvimento de populações específicas de neurónios colinérgicos. Essas doenças incluem a demência pré-senil e senil (também conhecidas como doenças de Alzheimer e demência senil do tipo Alzheimer respectivamente, coreia de Huntington, disquinesia tardia, hiperquinesia, mania e Síndrome de Tourette. A doença de Alzheimer, a doença mais comum, com demência é uma perturbação neurológica lentamente progressiva caracterizada por deficiências acentuadas nas funções cognitivas incluindo a memória, a atenção, a linguagem e nas capacidades de percepção visual. Os compostos deste invento são também úteis como agentes analgésicos sendo assim úteis no tratamento de situações dolorosas graves tais como reumatismo, artrite e doenças terminais.

A maior parte dos agonistas muscarínicos, incluindo a própria acetilcolina, são compostos de amónio quaternário incapazes de penetrar a barreira sangue-cérebro num nível clinicamente significativo a seguir à

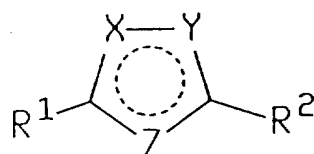
administração periférica (por exemplo oral). Esses agentes não conseguem estimular os desejados sítios (zonas) centrais mas em vez disso induzem efeitos secundários indesejáveis mediados exclusivamente por receptores muscarínicos da acetilcolina localizados periféricamente.

O Requerimento Europeu Publicado No. 239.309 apresenta uma classe de oxadiazoles, substituídos num dos seus átomos de carbono do anel com um sistema de anel azacíclico ou azabícíclico não aromático; e substituídos no outro carbono do anel por um substituinte que é inter alia o grupo amino. Esses compostos são potentes agonistas muscarínicos mas, sendo aminas secundárias ou terciárias com propriedades físicoquímicas (lipofilicidade e pKa) compatíveis com penetrabilidade no SNC, podem estimular esses sítios (zonas) centrais (relacionadas com perturbações neurodegenerativas).

Foi agora descoberta uma classe de pródrogas dos compostos do Requerimento Europeu publicado No. 239.309 a qual apresenta penetração no SNC e duração de acção melhoradas em comparação com os compostos afins.

Consequentemente, o presente invento proporciona um composto oxadiazole ou um seu sal, sendo o referido composto substituído num dos átomos de carbono do anel por um sistema de anel azacíclico ou azabícíclico não aromático; e substituído no outro átomo de carbono do anel por um substituinte que é convertível in vivo num grupo amino.

Os novos compostos deste invento podem ser representados pela fórmula estrutural (I):



(I)

ou um seu sal; em que um de entre X, Y ou Z é um átomo de oxigênio e os outros dois são átomos de azoto, e o círculo tracejado representa aromaticidade (duas duplas ligações) formando assim um núcleo 1,3,4-oxadiazole ou 1,2,4-oxadiazole; R^1 representa um sistema de anel azacíclico ou azabicclico não, aromático; e R^2 representa um substituinte que é convertível in vivo num grupo amino.

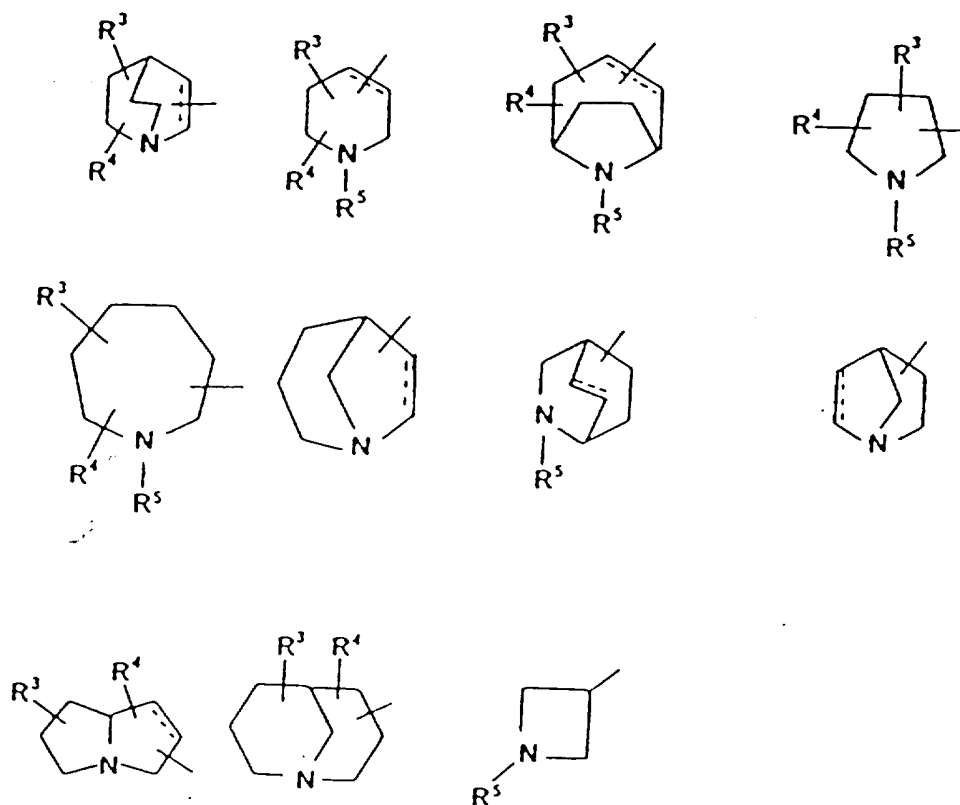
De preferência o anel oxadiazole é um 1,2,4-oxadiazole.

O sistema de anel azacíclico ou azabicclico é um sistema de anel não-aromático contendo um átomo de azoto como o único hetero átomo. Appropriadamente o sistema de anel contem de 4 a 10 átomos de anel, de preferência de 5 a 8 átomos de anel. Os sistemas bicclicos podem ser fundidos, espiralados ou ligados por ponte. (ou munidos

~~_____~~

-6-

de pontes).



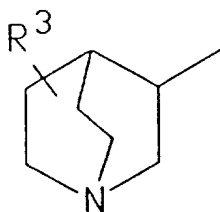
em que a linha quebrada representa uma ligação química facultativa; os substituintes R^3 e R^4 representam independentemente hidrogénio, C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, hidroxi ou carboxi; ou R^3 e R^4 em conjunto representam carbonilo; e

o grupo R^5 representa hidrogénio ou C_{1-4} alquilo. Deve ter-se em consideração que o átomo de azoto no sistema de anel azacíclico ou azabícíclico transportará um par isolado de electrões.

Apropriadamente o grupo R^3 é hidrogénio ou metilo; e R^4 é hidrogénio, metilo ou hidroxí. De preferência um ou ambos os R^3 e R^4 são hidrogénio.

De preferência o grupo R^5 representa hidrogénio ou metilo.

Apropriadamente o sistema de anel azacíclico ou azabícíclico é pirrolidina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, quinuclidina ou anel 1-azabíciclo [2,2,1] heptano, substituído facultativamente por metilo ou hidroxí. Um sistema de anel azabícíclico preferido é quinuclidina, com a estrutura:



em particular onde R^3 representa hidrogénio, metilo ou hidroxí.

Grupos que são convertíveis in vivo num grupo amino nos compostos deste invento podem ser rapidamente descobertos administrando o composto a um ser humano ou a um animal e detectando, por técnicas analíticas

convencionais, a presença do composto correspondente tendo um substituinte amino na urina de um ser humano ou de um animal. Exemplos desses grupos incluem, por exemplo, grupos que são hidrolisáveis in vivo num grupo amino tais como os substituintes amido e uretano, em particular um grupo com a fórmula $-NH.Q$, em que Q representa CHO, COR, ou CO_2R , e R representa um grupo hidrocarboneto substituído facultativamente.

A expressão "hidrocarboneto" inclui grupos tendo até 20 átomos de carbono, apropriadamente até 10 átomos de carbono, convenientemente até 8 átomos de carbono. Grupos hidrocarbonetos apropriados incluem C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo, arilo, e aril(C_1-C_6)alquilo.

O grupo alquilo pode ser uma cadeia linear ou ramificada e pode conter, por exemplo, até 12 átomos de carbono, apropriadamente de 1 a 8 átomos de carbono. Em particular o grupo pode ser metilo, etilo, n- ou iso-propilo, n-, sec-, iso-, ou terc-butilo- n- ou iso-heptilo, ou n- ou iso-octilo, substituídos.

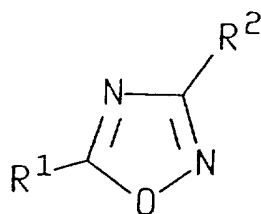
Grupos cicloalquilo apropriados incluem ciclopentilo e ciclohexilo.

Quando aqui usada a expressão "arilo, inclui fenilo e naftilo substituídos facultativamente com até cinco, de preferência até três grupos substituintes.

Os substituintes facultativos apropriados para o grupo hidrocarboneto incluem C_{1-6} alquilo arilo, heterocíclico, amino, C_{1-6} alcanoilamino, mono-, di- e tri- (C_{1-6}) alquilamino, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, mercapto, C_{1-6} alquiltio, heterociclíl-tio, ariltio, sulfamoilo, carbamoilo, amidino, guanidino, nitro, hidroxí, cloro, bromo, fluoro, carboxi, C_{1-6} alquilcarboníloxi, aril-carbonílo e heterociclílcarbonílo.

Quando apropriado, podem ser combinados dois substituintes para produzir um sistema de anel, por exemplo um sistema 1,2-fenileno.

Uma sub-classe de compostos no âmbito do presente invento é representada pela fórmula (II):



(II)

em que R^1 e R^2 são tal como atrás definidos. Em particular, R^1 representa pirrolidina, quinuclidina, tetrahidropiridina, dehidrotropano, pirrolizidina ou 1-azanorbornano, e qualquer um destes grupos R^1 pode ser substituído facultativamente por C_{1-3} alquilo ou hidroxí. De preferência, R^1 representa

1,2,5,6-tetrahidropiridina, quinuclidina ou 1-azanorbornano isto é 1-azabicyclo [2,2,1] heptano. Na estrutura (II), apropriadamente o grupo R^2 representa um grupo com a fórmula $-NH.Q$, em que Q representa CHO, COR ou CO_2R , e R representa C_{1-10} alquilo, fenilo, ciclohexilo, fluoroenilmetilo, fenil (C_{1-6}) alquilo, ciclohexilmetilo ou C_{1-6} alcóxicarbonil(C_{1-6}) alquilo.

Compostos específicos no âmbito deste invento são:

3- $\overline{5}$ -(3-octanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-benzoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-isobutirilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-(2,2-dimetilpropionil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-etoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-iso-propoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-t-butoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-iso-butoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-(9-fluoronil)metoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-ciclohexilmetoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-



-11-

quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(2,2-dimetilpro-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -
-quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-ciclohexiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -
quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-octiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinucli-
dina;

DL-3- $\sqrt{5}$ -(3-(1-(3-n-pentiloxicarbonil)-1-etoxicarbonilamino)-
-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(3-fenilprop-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -
quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3,3-dimetilbut-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$
quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-pent-3-iloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -
-quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(2-propilpent-1-iloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-
il $\sqrt{7}$ -quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-acetamido-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-formamido-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -quinucli-
dina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(4-metil-1-pentiloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-
-il $\sqrt{7}$ -quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(4-ciclohexilbutiloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-

-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-1-metil-1,2,4,6-tetrahidropiridina;

3- ζ 5-(3-(2-etil-1-butiloxicarbonil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-ciclopentilpropionilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-hexadecanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-ciclohexilacetilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- ζ 5-(3-isovalerilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-(2-etilbutiril)amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- ζ 5-(3-heptil-4-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-(1-etoxicarbonilprop-2-oxicarbonil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- ζ 5-(3-fenilacetamido-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- ζ 5-(3-ciclohexilcarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-(2,2-dimetil)butirilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina;

3- ζ 5-(3-(2-metoxicarbonil-2-metil)propil-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-n-hexiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-
quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-1,2,5,
6-tetrahidropiridina;

3- $\overline{5}$ -(3-octaniloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-1-aza-
biciclo [2,2,1] heptano;

e seus sais.

A maior parte dos compostos deste invento têm pelo menos um centro assimétrico e frequentemente mais do que um; e podem assim existir tanto como enantiómeros como diastereoisômeros. Além disso alguns existem como isômeros exo e endo. Deve ter-se em consideração que o invento cobre todos esses isômeros e suas misturas.

São também incluídos no âmbito do presente invento sais dos novos compostos. Deve ter-se em consideração que os sais dos compostos para utilização em medicina deverão ser sais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos. Outros sais podem, contudo, ser úteis na preparação dos compostos do invento ou dos seus sais farmacêuticamente aceitaíveis não tóxicos. Os sais de adição de ácido, por exemplo, podem ser formados misturando uma solução do composto com uma solução de um ácido não tóxico farmacêuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico e ácido fosfórico. Quando o novo composto

transporta um grupo ácido carboxílico o invento também contempla os seus sais, de preferência seus sais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos, tais como seus sais de sódio, potássio e cálcio.

O método de tratamento deste invento inclui um método para o tratamento da doença de Alzheimer, da demência senil do tipo Alzheimer, coreia de Huntington, disquinesia tardia, hiperquinesia, mania ou síndrome de Tourette pela administração a um doente necessitado desse tratamento de uma quantidade eficaz de um ou mais dos novos compostos.

Além disso, o invento proporciona num outro aspecto um método para o tratamento de situações dolorosas graves (por exemplo reumatismo, artrite e doenças terminais) que compreende a administração a um doente necessitado de tratamento analgésico de uma quantidade eficaz de um ou mais dos compostos de acordo com o invento.

Assim, este invento, proporciona também uma composição farmacêutica compreendendo um composto do invento e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Pode, quando apropriado, ser vantajoso, a fim de reduzir efeitos secundários indesejáveis mediados periféricamente, incorporar na composição um antagonista colinérgico actuando periféricamente (ou agente anti-muscarínico). Assim os compostos do invento são de preferência administrados juntamente com um antagonista colinérgico periférico tal como N-metilescopolamina, N-metilatropina, propan

telino, metantelino ou glicopirrolato.

Os compostos do invento podem ser administrados oralmente, parentéricamente ou por via rectal numa dose diária de cerca de 0,01 a 10 mg/kg do peso corporal de preferência cerca de 0,1 a 1 mg/kg e podem ser administrados num regime de 1-4 vezes por dia. Quando se administra um antagonista colinérgico, ele é incorporado na sua dose convencional.

As formulações farmacêuticas deste invento apresentam-se de preferência sob as formas de unidades de dosagem tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, ou supositórios, para administração oral, parentérica ou rectal. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos o principal ingrediente activo é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo ingredientes convencionais para a formação de comprimidos tais como amido de milho, lactose, sucrose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo água, para formar uma composição de préformulação sólida contendo uma mistura homogénea de um composto do presente invento, ou um seu sal farmacêuticamente aceitáveis não tóxico. Quando nos referimos a estas composições de pré-formulação como homogéneas significa-se que o ingrediente activo é disperso uniformemente pela composição de modo a que a que a composição possa ser rapidamente subdividida em formas de unidade de dosagem igualmente eficazes tais

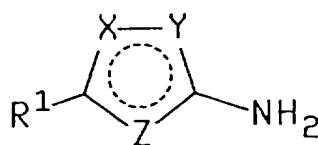
como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição sólida de pré-formulação é então subdividida em formas de unidades de dosagem do tipo anteriormente descrito contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser reves tidos ou compostos de qualquer outro modo para fornecer uma forma de dosagem proporcionado a vantagem de uma acção pro- longada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreen- der um componente de dosagem interna e um componente de do- sagem externa, tendo este último a forma de um envelope por cima do primeiro. Os dois componentes podem ser separados por meio de uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estomago e que permite ao componente inter no passar intacto para o duodeno ou ser libertado retardada- mente. Pode ser utilizada uma série de materiais para essas camadas entéricas ou revestimentos, incluindo esses materi- ais uma série de ácidos poliméricos ou misturas de ácidos poliméricos com materiais como gomalaca, goma laca e álcool cetílico, acetato de celulose, etc.

As formas líquidas nas quais as novas composições do presente invento podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem soluções a- quosas, xaropes aromatizados apropriadamente e emulsões aro- matizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de sesamo, óleo de côco e óleo de amendoim, as sim como elixires e veiculos farmacêuticos semelhantes. Agenu

tes de dispersão ou agentes de suspensão apropriados para suspensão aquosa incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, ácacia, alginato, dextrano, celulose carboximetílica de sódio, celulose metílica, polivinilpirrolidona e gelatina.

Os compostos deste invento podem ser convenientemente preparados por um processo que compreende a reacção de um oxadiazole substituído num dos seus átomos de carbono do anel por um sistema de anel azacíclico ou azabícíclico não aromático, e substituído no outro átomo de carbono do anel com amino; com um agente de acilação para proporcionar um grupo que seja hidrolisável in vivo para dar origem a um grupo amino. Os materiais de partida para este processo são obtidos por meio do processo descrito no Requerimento Europeu publicado No. 239309.

Em particular, um composto com a fórmula (III):



(III)

em que R^1 , X, Y e Z são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) atrás mencionada; é feito reagir com um derivado reactivo de um composto que proporciona a metade Q com a fórmula CHO, COR ou CO_2R , em que R é um grupo hidrocarb^oboneto substituído facultativamente.

Quando o grupo Q é CHO ou COR, o produto do invento é uma amida, e o derivado reactivo que proporciona a metade Q é um derivado de acilação em N do ácido fórmico ou um ácido RCO_2H , que pode ser um haleto ácido, de preferência o cloreto ou brometo ácido, ou um anidrido simétrico ou misturado.

Anidridos misturados apropriados são anidridos alcoxiformicos, ou anidridos com, por exemplo, monoésteres de ácido carbónico, ácido trimetilacético, ácido tioacético, ácido difenilacético, ácido benzoico, ácidos fosforosos (tais como ácido fosfótico ou ácido fosforoso) ou ácidos alifáticos ou aromáticos (tais como ácido p-toluenossulfónico).

Derivados com acilação em N alternativa do ácido fórmico ou do ácido RCO_2H são as azidas ácidas; ésteres activados tais como ésteres com 2-mercaptopiridina, cianometanol p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, halofenóis (incluindo pentaclorofenol), monometoxifenol, N-hidroxisuccinimida ou 8-hidroxiquinolina; amidas tais como N-acilsacarinas, N-aciltiazolina-2-tiona ou N-acilftalimidas; ou um iminoéster alquilideno preparado por reacção de ácido fórmico ou de ácido RCO_2H com uma oxima.

Quando o grupo Q é CO_2R , o produto do invento é um uretano e o derivado reactivo que proporciona a metade Q é apropriadamente um haloformato, por exemplo um cloroformato ROCOCl preparado a partir do alcool ROH e do fosgênio, COCl_2 .

No processo deste invento, quaisquer grupos funcionais presentes no grupo R ou R^1 podem ser protegidos a fim de realizar a reacção, sendo em seguida desprotegidos.

Por exemplo, grupo hidroxí podem ser prótegidos por meio de um grupo sililo tal como um grupo trialquilsililo, por exemplo trimetilsililo ou t-butildietil sililo. Os grupos sililo podem ser removidos por hidrólise aquosa, ou de preferência com um fluoreto.

Derivados protectores do carboxílo apropriados incluem derivados éster do ácido carboxílico. Esses grupos incluem benzilo, p-metoxibenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,5-di-t-butil-4-hidroxibenzilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, t-butilo, t-amilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, adamantilo, 2-benziloxifenilo, 4-metiltiofenilo, p-toluenosulfoniletilo, metoximetilo, sililo, estnilo e grupos contendo fósforo.

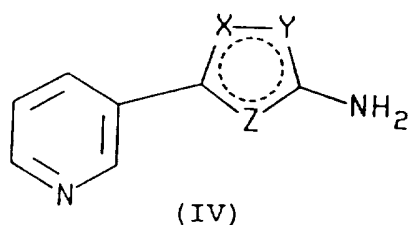
O grupo carboxílico ou um seu sal podem ser regenerados a partir de quaisquer um dos ésteres atrás referidos por métodos convencionais apropriados ao grupo particular, por exemplo hidrólise catalisada por ácido ou

por base, por tratamento com ácido trifluoroacético, por hidrólise catalisada enzimáticamente ou por hidrogenação.

Exemplos de grupos protectores de amino incluem C_{1-6} alcanóilo (por exemplo acetilo, propionilo, n- e iso-butirilo e 2,2-dimetilpropanóilo); benzoilo ou benzeno substituído facultativamente no anel fenilo por um ou dois substituintes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilo, halogénio e nitro; C_{1-4} alcóxicarbonilo (por exemplo t-butoxicarbonilo); e benzilo substituído facultativamente tal como anteriormente para o benzilo.

A remoção do grupo protector de amino pode ser efectuada convencionalmente, por exemplo por hidrólise básica ou por hidrogenólise.

Para a preparação de compostos de acordo com o invento em que R^1 representa um substituinte 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, um derivado da piridina com a fórmula IV:



em que X, Y e Z são tal como foram aqui atrás definidos; pode ser convenientemente reagido tal como foi atrás descrito com um derivado reactivo de um composto que serve para introduzir a metade Q. A quaternização do anel de piridina com, por exemplo, um haleto alquilo (por exemplo iodometano) permite então a redução do nucleo piridínio do intermediário resultante (apropriadamente com, por exemplo, borohidreto de sódio) para proporcionar o requerido derivado tetrahidropiridina.

Os compostos de acordo com o invento são ou inactivos ou então comportam-se como antagonistas muscarínicos in vitro. Contudo in vivo, comportam-se como agonistas muscarínicos, tendo uma actividade comparável com a dos compostos descritos em EP-A-239309. Pensa-se que esta actividade in vivo surge como um resultado da conversão dos compostos de acordo com o invento in vivo nos compostos aminooxadiazole afins. A evidência para esta actividade in vivo é proporcionada pela capacidade dos compostos em questão para desencadear uma resposta de movimento da boca (ver Salamone et al., Psychopharm., 1986, 88, 467) e/ou uma resposta hipotérmica, sendo ambas estas respostas sensíveis à atropina. Assim, nestes ensaios, os compostos de acordo com o invento revelaram-se activos em doses de 10 mg/kg ou menos.

Os Exemplos não limitativos que se seguem ilustram a preparação de compostos de acordo com o invento.

Exemplo 1

Oxalato de 3- β -(3-octanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il β quinuclidina de Hidrogénio

A uma solução agitada de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il β -quinuclidina (1,00 g, 5,15 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (30 mg) em piridina (30 ml) a 0° adicionou-se lentamente cloreto de octanoilo (3,4 ml, 20 mmol). Após 16 horas a 40°, a mistura foi evaporada até à secura in vacuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (30 ml), lavado com água (2 x 30 ml) sendo então seco (carbonato de potássio) e evaporado até à secura in vacuo. O óleo côr de laranja resultante foi purificado por cromatografia de coluna sobre alumina neutra usando diclorometano/metanol (30 : 1) para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido de cor amarelo claro (0,6 g, 36%). O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. 127-129°C (metanol/éter dietílico); Encontrados: C, 56,35;

H, 7,46; N, 14,16, $C_{17}H_{28}N_4O_2 \cdot 0,75$

$C_2H_2O_4$ requiere C, 57,27; H, 7,66; N, 14,44%;

max (nujol) 3300-3000 (OH,NH). 2800-2300

(NH⁺), 1720 (C = O, ácido); 1630cm⁻¹ (C = O,

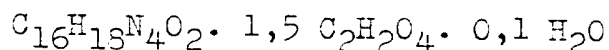
amido); m/e 320 (M^+ de base livre); (360 MHz, D_2O)
 0,84 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, CH_3); 1,20-1,40 (8H, m, $(CH_2)_4$);
 1,66-1,72 (2H, m, $NHCOCH_2CH_2$); 1,80-2,00 e 2,10-2,24
 (cada 2H, cada m, 5 CH_2 e 8 CH_2); 2,51 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$,
 $NHCOCH_2$); 2,64-2,68 (1H, m, 4CH); 3,34-3,48 (4H, m, 6 CH_2
 e 7 CH_2) e 3,76-3,92 (3H, m, 2 CH_2 e 3CH).

Exemplo 2

Oxalato de 3-/5-(3-benzoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinu- clidina de Hidrogénio

O composto do título base livre
 foi obtido (0,22 g, 14%) a partir de 3-/5-(3-amino-1,2,4-
 -oxadiazol)-il/quinuclidina (1,00 g, 5,15 mmol) e cloreto
 de benzoilo (2,4 ml, 20 mmol) do mesmo que foi descrito pa-
 ra o Exemplo 1. O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f.
 122-125°C;

Encontrados: C, 52,15; H, 4,85; N, 13,13.



requere C, 52,43; H, 4,91; N, 12,87%); max

(nujol) 3700-3000 (OH_1 NH), 2800-2300 (NH^+), 1710

(C = O, ácido), 1625 cm^{-1} (C = O, amido); m/e 301



-24-

(Cl^+ , $\text{M} + \text{H}^+$ de produto de redução base livre); (360 MHz, D_2O) 1,90-1,98 e 2,06-2,20 (cada 2H, cada m, 5CH_2 e 3CH_2); 2,60-2,64 e 2,70-2,74 (1H, cada m, 4CH, E/Z rotâmeros); 3,28-3,52 (6H, m, 2CH, 3CH, 6CH_2 e 7CH_2); 3,80-3,96 (1H, m, 2CH); 7,56-7,66 (2H, m, ArH); 7,69-7,76 (1H, m, ArH); 7,93 e 8,13 (1H, cada dd, $J = 1$ e 9Hz, ArH, E/Z rotâmeros).

EXEMPLO 3

Oxalato de 3- $\sqrt{5}$ -(3-isobutirilamino-1,2,4-oxadiazol)-117-quinuclidina de Hidrogénio

A base livre do composto do título foi obtida (0,15 g, 14%) a partir de 3- $\sqrt{5}$ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-117quinuclidina (0,80 g, 4,12 mmol) e cloreto de isobutirilo (2,1 ml, 20 mmol) de um modo semelhante ao descrito para o Exemplo 1, exceptuando o facto da mistura da reacção ser aquecida a 40° durante 2 dias. O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. 144-145°C (metanol/éter dietílico);

Encontrado: C, 48,35; H, 5,86; N, 14,26, $C_{13}H_{20}N_4O_2$.

1,5 $C_2H_2O_4$ requiere C, 48,12; H, 5,80; N, 14,03%; max (nujol) 3300-3100 (OH, NH), 2800-2400 (NH^+), 1720 (C = O, acid), 1640 cm^{-1} (C = O, amido); m/e 267 (CI^+ , $\sqrt{M} + H^+$ de produto de redução base livre); (360 MHz, D_2O) 1,19 (6H, d, J = 7Hz, 2 x CH_3); 1,8-2,0 e 2,02-2,22 (cada 2H, cada m, 5 CH_2 e 8 CH_2); 2,60-2,66 (1H, m, 4CH); 2,70-2,82 (1H, m, COCH); 3,26-3,50 (4H, m, 6 CH_2 e 7 CH_2); 3,72-3,92 (3H, m, 2 CH_2 e 3CH).

EXEMPLO 4

Oxalato de 3- β -(3-(2,2-dimetilpropionil)amino-1,2,4-oxadiazol)-11 β -quinuclidina de Hidrogénio

O composto do título base livre (0,25 g, 22%) foi obtido a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-11 β -quinuclidina (0,8 g, 4,12 mmol) e cloreto de 2,2 dimetil propionilo (2,5 ml, 20 mmol) de um modo semelhante ao descrito para o Exemplo 1, exceptuando o facto da mistura da reacção ser aquecida a 40 $^{\circ}$ durante 3 dias. O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. 125 $^{\circ}$ C(dec) (diclorometano/éter dietílico);

Encontrado: C, 50,82; H, 7,07; N, 12,92, C₁₄H₂₂N₄O₂, 1,5 C₂H₂O₄, 0,5 (CH₃CH₂)₂O requiere C, 50,66; H, 6,71, N, 12,45%; max (nujol) 3700-3000 (CH, NH), 2800-2300 (NH⁺), 1710 (C=O, ácido), 1640 cm⁻¹ (C = O, amido); m/e 279 (FAB⁺, $\bar{M} + H$)⁺ de base livre); (360 MHz, D₂O) 1,41 (9H, s, 3 $\times$ CH₃); 1,86-1,94 e 2,06-2,13 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e 8CH₂); 2,54-2,60 (1H, m, 4CH); 3,26-3,48 (6H, m, 2CH₂ e 7CH₂); 3,82 (1H, dd, J = 5 e 14Hz, 2CH).

EXEMPLO 5

3- $\sqrt{5}$ -(3-Etoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

A uma solução de 3- $\sqrt{5}$ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (1,00 g, 5,15 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (30 mg) em piridina (30 ml) agitada a 0° adicionou-se cloroformato de etilo (1,96 ml, 20,6 mmol) gota a gota. A mistura da reacção foi agitada a 40° durante 16 horas sendo então evaporada in vacuo. O resíduo foi dividido entre diclorometano (30 ml) e água (30 ml) contendo carbonato de potássio (2 g). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (2 x 30 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (30 ml), secos (carbonato de potássio) sendo então evaporados. O sólido castanho resultante foi purificado por cromatografia de coluna sobre alumina neutra usando diclorometano/metanol (30:1) para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido incolor (0,48 g, 36%) com um p.f. 169-170°C;

Encontrados: C, 53,87; H, 6,63; N, 20,75, $C_{12}H_{18}N_4O_3$ requiere C, 54,12; H, 6,81; N, 21,04%; max (nujol) 2700-2500 (NH), 1740 cm^{-1} (C=O); m/e 266 (M+) (360MHz, $CDCl_3$) 1,32 (3H, t, J = 7Hz, CH_2CH_3); 1,46 e 1,76-1,82 (cada 2H, cada m, 5 CH_2 e 8 CH_2); 2,30-2,34 (1H, m, 4CH); 2,72-2,80 (1H, m, 6CH); 2,90-3,02 (2H, m, 7 CH_2); 3,08-3,20 (3H, m, 2CH, 3CH e

6CH); 4,04 (1H, d, J = 11Hz, 2CH); 4,24 (2H, q, J = 7Hz, CH₂CH₃); 11,87 (1H, amplo s, NH).

EXEMPLO 6

Clorohidreto de 3- γ -(3-iso-propiloxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il γ -quinuclidina

A uma suspensão agitada de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il γ -quinuclidina (0,75 g, 3,86 mmol) em diclorometano seco (25 ml) a 0° adicionou-se trietilamina (0,54 ml, 3,9 mmol) seguindo-se cloroformato iso-propílico (4,4 ml, 39 mmol) gota a gota. Após 1 hora a 0° seguida por 24 horas à temperatura ambiente, adicionou-se mais cloroformato iso-propílico (2,2 ml, 19 mmol). Após 24 horas à temperatura ambiente a mistura foi evaporada até à secura in vacuo e o resíduo em diclorometano (30 ml) lavado com água (30 ml) contendo carbonato de potássio (2 g). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (30 ml). O material isolado a partir dos extractos orgânicos combinados foi purificado por cromatografia de coluna sobre alumina neutra para proporcionar o composto do título base livre sob a forma de um sólido amarelo claro (0,41 g, 33%) p.f. 170-172°C. O sal clorohidreto tinha um p.f. 106-108°C;

~~Handwritten signature~~

-29-

Encontrados: C, 46,57; H, 6,87; N, 16,75, $C_{13}H_{20}N_4O_3$, HCl.
 H_2O requiere C, 46,64; H, 6,92; N, 16, 73%); σ_{max} (nujol)
3700-3000 (NH, OH), 2800-2400 (NH^+), 1735 (c = O); m/e 280
(M + de base livre); δ (360 MHz, D_2O) 1,32 (6H, d, J = 6Hz,
2 $\times$ CH_3); 1,84-2,00 e 2,10-2,22 (cada 2H, cada m, 5 CH_2 e
8 CH_2); 2,65-2,68 (1H, m, 4CH); 3,38-3,50 (4H, m, 6 CH_2 e 7 CH_2);
3,78-3,92 (3H, m, 2 CH_2 e 3CH); 5,02 (1H, septet, J = 6Hz,
CH(CH_3)₂).

EXEMPLO 7

A uma solução agitada de 3-~~2~~5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il~~7~~-quinuclidina (1,00 g, 5,15 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (30 mg) em piridina (30 ml) a 0° adicionou-se dicarbonato de di-t-butilo (1,62 g, 12 mmol). Após 1 hora a 0° seguida por 24 horas à temperatura ambiente a mistura foi evaporada in vacuo e o resíduo foi dividido entre diclorometano (30 ml) e água (30 ml) contendo carbonato de potássio (2 g). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (30 ml). O material isolado a partir dos extractos orgânicos combinados foi puri~~fi~~ficado por cromatografia de coluna sobre alumina neutra usan~~do~~ diclorometano/metanol (30 : 1) para dar origema a base li~~ve~~vre quinuclidina sob a forma de um sólido amarelo claro (0,60 g, 40%). O sal clorohidreto tinha um p.f. de 130-132°C (propan-2-ol/éter dietílico);

Encontrados: C, 50,64; H, 7,58; N, 13,93, $C_{14}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$, 0,9 $(CH_3)_2CHOH$, 0,5 H_2O requiere C, 50,91; H, 7,98; N, 14,22%; ν_{max} (nujol) 2800-2400 (NH, NH^+), 1730 (C = O); m/e 293 (FAB, $^- / M-H / ^-$ de base livre); δ (360MHz, D_2O) 1,53 (9H, s, 3 x CH_3); 1,86-1,98 e 2,12-2,20 (cada 2H, cada m, 5 CH_2 e 8 CH_2); 2,66-2,68 (1H, m, 4CH); 3,38-3,48 (4H, m, 6 CH_2 e 7 CH_2); 3,78-3,90 (3H, m, 2 CH_2 e 3CH).

EXEMPLO 8

Clorohidreto de 3- β -(3-iso-butiloxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

Foi obtido o composto do título base livre (1,32 g, 87%) a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (1,00 g, 5,15 mmol) e cloroformato de iso-butilo (6,5 ml, 50 mmol) tal como é indicado no Exemplo 5, exceptuando o facto da reacção ser agitada a 8º durante 36 horas. O sal clorohidreto tinha um p.f. 85-87ºC (diclorometano/éter dietílico);

Encontrados : C, 49,09; H, 6,91; N, 16,51, $C_{14}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$ 0,5H₂O requere C, 49,48; H, 7,10; N, 16,49%); ν_{max} (nujol) 3700-3100 (NH, OH), 2800-2300 (NH⁺), 1735 (C = O); m/e 294 (M + de base livre); δ (360 MHz), (D₂O) 0,94 (6H, d, J = 6,5Hz, 2 x CH₃); 1,84-2,00 e 2,12-2,22 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e 8CH₂); 1,99 (1H, tq, J = 6,5 Hz, CH₂CH(CH₃)₂); 2,65-2,68 (1H, m, 4CH); 3,33-3,50 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂); 3,75-3,90 (3H, m, 2CH₂ e 3CH); 4,02 (2H, d, J = 6,5Hz, OCH₂CH).

EXEMPLO 9Clorohidreto de 3-[5-(3-(9-fluorofenil)metiloxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]quinuclidina

O composto do título base livre foi obtido (0,37 g, 18%) a partir de 3-[5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il]quinuclidina (1,00 g, 5,15 mmol) e cloroformato de 9-fluorenilmetilcloroformato (2,66 g, 10,3 mmol) tal como foi descrito no Exemplo 5, exceptuando o facto da reacção ser agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sal clorohidreto tinha um p.f. 129-132°C;

Encontrados: C, 63,83; H, 5,72 N, 11,11, $C_{24}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$ requiere C, 63,64; H, 5,56; N, 12,37%); m/e 417

(FAB⁺, $[M + H]^+$ de base livre); δ (360 MHz), D₂O) 1,40-1,75 e 1,80-2,04 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e 8CH₂); 2,24-3,32 (1H, m, 4CH); 3,20-3,60 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂); 3,6-3,9 (3H, m, 2CH₂ e 3CH); 3,88-4,00 (1H, m, CH₂CH); 4,04-4,28 (2H, m, CH₂CH); 6,92-7,14 (4H, m, ArH); 7,28-7,46 (4H, m, ArH).

EXEMPLO 10Clorohidreto de 3- β -(3-ciclohexilmetoxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il γ -quinuclidina

A uma solução de ciclohexilmetanol (5,5 ml, 43,8 mmol) em tolueno seco (5 ml) a 0°C adicionou-se gota a gota uma solução de fosgênio em tolueno (21,5 ml, 1,93 M, 41,5 mmol). A solução foi agitada a 0°C durante 1 hora adicionando-se então gota a gota a uma solução agitada de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il γ quinuclidina (360 mg, 4,4 mmol) em piridina (30 ml), contendo 4-dimetilaminipiridina (20 mg) a 0°C. A solução foi deixada aquecer lentamente até 20°C sendo então agitada durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionando-se ao resíduo uma solução saturada de K_2CO_3 (40 ml) que foi depois extraída com diclorometano (3 x 40 ml). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), concentrados sob pressão reduzida, e o produto cru foi cromatografado sobre alumina neutra do grau III fazendo-se a eluição com um gradiente de MeOH/ CH_2Cl_2 para dar origem a um sólido que foi cristalizado a partir de MeOH/éter dietílico. O produto puro foi dissolvido em diclorometano e tratado com HCl etéreo para dar origem, após recristalização a partir de MeOH/éter dietílico, ao composto do título, p.f. 226°C (794 mg);

Encontrados : C, 54,77; H, 7,30; N, 15,03; Cl, 9,68,
 $C_{17}H_{26}N_4O_3$, HCl requiere C, 55,05; H, 7,34; N, 15,11; Cl,
 9,56%); max (nujol) 1760cm^{-1} (C = O); m/e 335 (FAB⁺, $[M + H]^+$
 de base livre); (360 MHz, D₂O) 1,0-1,3 (5H, m, ciclohexilo
 CH₂ axial), 1,6-1,8 (6H, m, ciclohexilo CH₂ equatorial e
 OCH₂CH), 1,82-2,00 e 2,10-2,25 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e
 8CH₂), 2,64-2,68 (1H, m, 4CH), 3,35-3,50 (4H, m, 5CH₂ e
 7CH₂), 3,76-3,92 (3H, m, 2CH₂ e 3CH) e 4,07 (2H, d, J =
 6Hz, OCH₂).

EXEMPLO 11

Clorohidreto de 3- β -(3-(2,2-dimetilpropil-1-oxicarbonilami-
 no)-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

O composto do título base livre
 (0,52 g, 44%) foi obtido a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-o-
 xadiazol)-il/quinuclidina (0,75 g, 3,86 mmol), fosgênio (19,
 2 ml de uma solução a 20% em tolueno, 39 mmol) e álcool neo-
 pentílico (3,44 g, 39 mmol) seguindo-se o processo indicado
 no Exemplo 10. O sal clorohidreto tinha um p.f. 212-214°C;
 Encontrados: C, 50,70; H, 7,39; N, 15,77%. $C_{15}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$,
 $C_{15}H_{24}N_4O_3$ requiere C, 50,92; H, 7,41; N, 15,83%); ν_{max} (nujol)
 3600-3000 (OH, NH), 2800-2300 (NH⁺), 1740cm^{-1}

(C = O); m/e 308 (M^+ de base livre); (360MHz, D_2O) 0,96 (9H, s, $3 \times CH_3$); 1,36-2,00 e 2,14-2,22 (cada 2H, cada m, $5CH_2$ e $8CH_2$); 2,66-2,69 (1H, m, 4CH); 3,36-3,52 (4H, m, $6CH_2$ e $7CH_2$); 3,78-3,92 (3H, m, $2CH_2$ e 3 CH); 3,96 (2H, s, CH_2).

EXEMPLO 12

Clorohidreto de 3- γ -(3-ciclohexilcarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

Foi obtido o composto do título base livre (0,67 g, 55%) a partir de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (0,75 g, 3,86 mmol), fosgênio (19, 2 ml de uma solução a 20% em tolueno, 39 mmol) e ciclohexanol (4,1 ml, 39 mmol) tal como foi descrito no Exemplo 10. O sal clorohidreto tinha um p.f. 199-201°C (diclorometano/éter dietílico);

Encontrados: C, 52,80; H, 7,08; N, 15,20, $C_{16}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$ $0,5H_2O$ requiere C, 52,53; H, 7,16; N, 15,31%; ν_{max} (nujol) 3600-3100 (NH, OH), 2700-2350 (NH^+), $1740cm^{-1}$ (C = O); M/e 320 (M^+ de base livre); δ (360MHz, D_2O) 1,24-1,50 e 1,50-1,62 (cada 3H, cada m, ciclohexilo-H); 1,68-1,80 (2H, m, ciclohexilo-H); 1,84-2,00 (4H, m, ciclohexilo-H, 5CH e 8CH); 2,16

(2H, dm, J = 9Hz, 5CH e 8CH); 2,66-2,69 (1H, m, 4CH); 3,34-3,50 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂); 3,75-3,93 (3H, m, 2CH₂ e 3CH); 4,75-4,80 (1H, m, 6CH).

EXEMPLO 13

Clorohidreto de 3- β -(3-octaniloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il-quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il-quinuclidina (0,75 g, 86 mmol), fodgênio (19,2 ml de uma solução a 20% em tolueno, 39 mmol) e 1-n-octanol (6,1 ml, 39 mmol) tal como foi descrito no Exemplo 10 (0,75 g, 55%). O sal clorohidreto tinha um p.f. 95-96°C (diclorometano/éter dietílico);
Encontrados: C, 54,89; H, 8,05; N, 14,29, C₁₃H₃₀N₄O₃, HCl 0,5H₂O requiere C, 54,60; H, 8,15; N, 14,15%; ν_{max} (nujol) 3600-3400 (OH), 3400-3100 (NH), 2800-2200 (NH⁺), 1720cm⁻¹ (C = O); m/e 351 (CI⁺, $\text{M} + \text{H}$)⁺ de base livre); δ (360MHz, D₂O) 0,86 (3H, t, J = 7Hz, CH₃); 1,20-1,45 (10H, m, (CH₂)₅CH₃); 1,68-1,75 (2H, m, COOCH₂CH₂); 1,83-2,00 e 2,12-2,23 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e 8CH₂); 2,65-2,68 (1H, m, 4CH); 3,35-3,50 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂); 3,78-3,94 (3H, m, 2CH₂ e 3CH); 4,25 (2H, t, J = 6,5 Hz, COOCH₂CH₂).

EXEMPLO 14

Clorohidreto de DL-3- β -(3-(1-(3-n-pentiloxicarbonil)-1-etiloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

Usando o método descrito no Exemplo 17, foi descrito e obtido o composto do título base livre (0,70 g, 38%) a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (1,00 g, 5,1 mmol), fosgênio (23 ml, de uma solução a 20% em tolueno, 48 mmol) e éster de ácido 3-n-pentanil-DL-láctico (7,8 g de material cru; preparado aquecendo ácido DL-láctico (3 g, 39 mmol) com 3-n-pentanol (17,6 g, 200 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) sob refluxo durante 16 horas). O sal clorohidreto tinha um p.f. 103-110°C (diclorometano/éter dietílico);

Encontrados: C, 51,07; H, 7,23; N, 13,49, $C_{18}H_{28}N_4O_5 \cdot HCl$, $0,5H_2O$ requiere C, 50,76; H, 7,10; N, 13,16%; ν_{max} (nujol) 3700-3100 (OH, NH), 2800-2300 (NH^+), $1740cm^{-1}$ (C = O); m/e 380 (M^+ de base livre); δ (360 MHz, D_2O) 0,84 e 0,88 (6H, cada t, $J = 7,5Hz$, $2 \times CH_2CH_3$, relação de dia stereo isómeros 1:1); 1,58 (3H, d, $J = 7Hz$, $OCHCH_3$); 1,55-1,70 (4H, m, $2 \times CH_2CH_3$); 1,82-2,00 e 2,10-2,23 (cada 2H, cada m, $5CH_2$ e $3CH_2$); 2,64-2,68 (1H, m, 4CH); 3,34-3,50 (4H, m, $6CH_2$ e $7CH_2$); 3,76-3,93 (3H, m, $2CH_2$ e 3CH); 4,80-4,90 (1H, m, $OCHCH_2CH_3$); 5,16 (1H, q, $J = 7Hz$, $OCHCH_3$).

EXEMPLO 15

Clorohidreto de 3-5-(3-(3-fenilpropil-1-oxicarbonilamino)-
-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

Este foi preparado exactamente co
 mo foi descrito no Exemplo 10 mas usando 3-fenilpropanol em
 vez de ciclohexilmetanol. O composto tinha um p.f. 188-190°C
 (CH₂Cl₂/Et₂O);

Encontrados : C, 55,74; H, 6,55; N, 13,66, C₁₉H₂₄N₄O₃ · HCl,
 H₂O requeira C, 55,79; H, 6,62; N, 13,64%; $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂)

1760cm⁻¹ (C = O); m/e 356 (M⁺ de base livre); δ (360 MHz, D₂O)

1,80-2,00 e 2,10-2,24 x (cada 2H cada m, 5CH₂ e 8CH₂), 2,06

(2H, quintet, J = 7Hz, OCH₂CH₂) 2,64-2,70 (1H, m, 4CH), 2,77

(2H, t, J = 7Hz, CH₂Ph), 3,34-3,50 (4H, m, 6CH₂, e 7CH₂),

3,75-3,90 (3H, m, 2CH₂ e 3CH), 4,26 (2H, t, J = 7Hz, OCH₂) e

7,20-7,40 (5H, m, Ph).

EXEMPLO 16

Clorohidreto de 3-/5-(3,3-dimetilbutil-1-oxicarbonilamino)-
-1,2,4-oxadiazol)-il/-quinuclidina

O composto do título foi preparado a partir de 3,3-dimetilbutanol exactamente como foi descrito no Exemplo 10 e tinha um p.f. 177°C (base livre) ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$);

Encontrados: C, 52,71; H, 7,64; N, 15,54; Cl, 9,37,

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, HCl, 0,25 H_2O requiere C, 52,39; H, 7,63; N,

15,42; Cl, 9,76%); max (CH_2Cl_2) 1760cm^{-1} (C = C); m/e 323

(FAB⁺, /M + H/⁺ de base livre); (360MHz, D_2O) 0,34 (9H, s,

(CH_3)₃; 1,53 (2H, t, J = 7,2Hz, OCH_2CH_2), 1,70-1,89 e 1,97-

-2,13 (cada 2H m, cadam, 5CH_2 e 8CH_2), 2,53-2,58 (1H, m, 4CH);

3,22-3,40 (4H, m, 6CH_2 e 7CH_2), 3,65-3,82 (3H, m, 2CH_2 e 3CH)

e 4,22 (2H, t, J = 7,2Hz, OCH_2).

EXEMPLO 17

Oxalato de 3- $\sqrt{5}$ -(3-pent-3-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-
-il7-quinuclidina Hidrogênio

A uma solução de pentan-3-ol (4,75 ml, 43,9 mmol) em tolueno (5 ml) arrefecida até -20°C adicionou-se gota a gota fosgênio em tolueno (21,5 ml, 1,93 M, 41,5 mmol). A solução foi agitada a -20°C durante 2 horas sendo então adicionada gota a gota uma solução de 3- $\sqrt{5}$ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina (360 mg, 4,4 mmol) em piridina (30 ml), contendo 4-dimetilaminopiridina (20 mg). A reacção foi agitada 20°C durante 2 horas sendo então deixada aquecer lentamente até 20°C e sendo agitada a esta temperatura durante 12 horas. A mistura da reacção foi concentrada in vacuo e o resíduo em solução de K_2CO_3 (50 ml) foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida para dar origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre alumina neutra do grau III fazendo-se a eluição com MeOH/ CH_2Cl_2 (1:99). O produto assim obtido foi posteriormente purificado sob a forma do sal oxalato, p.f. 70-73°C (MeOH/ Et_2O);

Encontrados: C, 45,61; H, 5,94; N, 11,34, $C_{15}H_{24}N_4O_3 \cdot 2(COOH)_2$
 0,75 H_2O requiere C, 45,46; H, 5,92; N, 11,16%); ν_{max} (nujol)
 $1645cm^{-1}$ (C = O) sobre base livre; m/e 307 (CI^- , $[M-H]^-$ de
 base livre); δ (360MHz, D_2O) 0,90 (6H, t, $J=7,5H$, 2x CH_3),
 1,58-1,71 (4H, m, 2x CH_2CH_3), 1,80-1,98 e 2,06-2,20 (cada 2H
 cada m, 5 CH_2 e 8 CH_2), 2,63-2,68 (1H, m, 4CH), 3,32-3,48
 (4H, m, 6 CH_2 e 7 CH_2), 3,74-3,90 (3H m, 2 CH_2 e 3CH) e 4,70-
 -4,78 (1H, m, OCH).

EXEMPLO 18

Oxalato de 3- γ -(3-(2-propilpentil-1-oxicarbonilamino)-1,2,4
-oxadiazol)-il/quinuclidina de Hidrógeno

Este foi preparado de um modo se-
 melhante ao descrito no Exemplo 17 usando 2-propilpentan-1-
 -ol sendo obtido sob a forma de cristais brancos, p.f. 122° C.
 (propan-2-ol/ Et_2O);

Encontrados: C, 54,80; H, 7,26; N, 12,84, $C_{18}H_{30}N_4O_3 \cdot (COOH)_2$
 requiere C, 54,53; H, 7,32; N, 12,72%); ν_{max} (nujol) $1750cm^{-1}$
 (C = O); m/e 351 (CI^+ , $[M + H]^+$ de base livre); δ (360 MHz,
 D_2O) 0,80-0,96 (6H, m, 2 x CH_3), 1,24-1,40 (8H, m, 2x $\underline{CH_2CH_2}$
 CH_3), 1,70-1,80 (1H, m, OCH_2 e CH_2), 1,80-2,00 e 2,08-2,23

(cada 2H, cada m, 5CH₂ e 3CH₂), 2,62-2,66 (1H, m, 4CH), 3,33-3,51 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂), 3,76-3,92 (3H, m, 2CH₂ e 3CH) e 4,15 (2H, d, J = 5,6Hz, OCH₂).

EXEMPLO 19

3-~~5~~(3-acetamido-1,2,4-oxadiazol)-il~~7~~-quinuclidina

3-~~5~~-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il~~7~~ quinuclidina (1,75 g, 9,0 mmol) foi aquecida sob refluxo numa mistura de ácido acético e anidrido acético (1 : 1) (35 ml). A reacção foi arrefecida e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (50 ml), ajustado para pH 10 com K₂CO₃, e extraído com diclorometano (4 x 50 ml). Os extractos combinados foram secos e concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado sobre alumina neutra do grau III fazendo-se a eluição com MeOH/CH₂Cl₂ (3:97). O produto do título assim obtido foi posteriormente purificado por recristalização a partir de CH₂Cl₂/Et₂O, p.f. 192-193°C (320 mg);

Encontrados: C, 55,89; H, 6,83; N, 6,37, $C_{11}H_{16}N_4O_2$ requiere C, 55,92; H, 6,83; N, 6,71%; ν_{max} (nujol) 1715cm^{-1} (C = O); m/e 236 (M^+); δ (360MHz, $CDCl_3$) 1,44-1,53 e 1,78-1,86 (cada 2H cada m, $5CH_2$ e $8CH_2$), 2,20 (3H, bs, CH_3), 2,29-2,36 (1H, m, 4CH), 2,75-2,85, 2,98-3,06 e 3,12-3,28 (cada 2H, cada m, $2CH_2$ $6CH_2$ e $7CH_2$) e 4,00-4,18 (1H, m, 3CH).

EXEMPLO 20

3- β -(3-Formamido-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

3- β -(3-Formamido-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (800 mg, 4,1 mmol) foi agitada com anidrido acético fórmico (10 ml) a 0°C durante 2 horas. A reacção foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (30 ml) adicionando-se-lhe K_2CO_3 solução aquosa de K_2CO_3 até pH 10. A solução foi extraída com diclorometano (4 x 30 ml) e os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo. O composto do título foi obtido puro por cristalização do resíduo partir de CH_2Cl_2/Et_2O , p.f. 147-148°C (350 mg);

Encontrados: C, 54,07; H, 6,26; N, 25,11, $C_{10}H_{14}N_4O_2$ requiere C, 54,04; H, 6,35; N, 25,21%; m/e 222 (M^+); δ (360 MHz, D_2O) 1,44-1,56 e 1,76-1,86 (cada 2H, cada m, $5CH_2$ e $8CH_2$), 2,28-2,36 (1H, m, 4CH), 2,78-3,16 (6H, m, $2CH_2$, $6CH_2$ e $7CH_2$), 3,77-3,88 (1H, m, 3CH) e 9,05 (1H, s, NCHO).

EXEMPLO 21

Clorohidreto de 3- β -(3-butiloxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina

O composto do título base livre foi obtido (1,76 g, 54%) a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina (2,1 g, 11 mmol) e cloroformato de n-butilo (14 ml, 110 mmol) tal como foi indicado no Exemplo 5, exceptuando o facto da reacção ser agitada a 4°C durante 16 horas. O sal clorohidreto tinha um p.f. 99,5-101,5°C (dec,);

Encontrados: C, 48,42; H, 6,66; N, 16,08. $C_{14}H_{22}N_4O_3 \cdot 1,5 HCl$ requiere C, 48,18; H, 6,79; N, 16,05%; δ (360MHz, D_2O) 0,92 (3H, t, J = 7Hz, CH_3); 1,39 (2H, sextet, J = 7Hz, CH_2CH_3); 1,69 (2H, quintet, J = 7Hz, $CO_2CH_2CH_2$); 1,86-1,94 (2H, m) e 2,12-2,17 (2H, m, 5- CH_2 e 8- CH_2); e 2,65 (1H, q, J = 3Hz, 4-CH) 3,34-3,49 (4H, m) e 3,76-3,87 (3H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2); 4,24 (2H, t, J = 7Hz, $COOCH_2$).

EXEMPLO 22

Clorohidreto de 3- γ -(3-(4-metil-1-pentaniloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-il γ quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il γ quinuclidina (0,75 g, 3,86 mmol), fosgênio (24 ml de uma solução a 20% em tolueno, 49 mmol) e 4-metil-1-pentanol (5,0 g, 49 mmol) tal como foi descrito no Exemplo 10 e tinha um p.f. 55-57°C (diclorometano/éter dietílico);

Encontrados: C, 52,64; H, 7,51; N, 14,80. $C_{16}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl$.

$0,5H_2O$ requiere C, 52,28; H, 7,67; N, 15,22%; χ_{max} (nujol)

3700-3100 (OH e NH), 2700-2300 (NH^+), 1735 (C = O); m/e 322

(M^+ de base livre); δ (360MHz, D_2O) 0,88 (6H, d, J = 6,5Hz,

Encontrados: C, 52,64; H, 7,51; N, 14,80. $C_{16}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl$.
 $0,5H_2O$ requiere C, 52,28; H, 7,67; N, 15,22%; ν_{max} (nujol)
 3700-3100 (OH e NH), 2700-2300 (NH^+), 1735 (C = O); m/e 322
 (M^+ de base livre); δ (360MHz, D_2O) 0,88 (6H, d, $J = 6,5Hz$,
 $CH(CH_3)_2$); 1,22-1,30 (2H, m, CH_2CH); 1,58 (1H, tq, $J = 6,5Hz$,
 CH_2CH); 1,67-1,75 (2H, m, $CH_2CH_2CH_2CH$); 1,80-2,02 e 2,10-2,22
 (cada 2H, cada m, $5CH_2$ e $8CH$); 2,65-2,68 (1H, m, $4CH$); 3,32-
 -3,50 (4H, m,) e 3,76-3,90 (3H, m, $2CH_2$, $3CH$, $6CH_2$ e $7CH_2$);
 4,23 (2H, t, $J = 6,5Hz$, $COOCH_2CH_2$).

EXEMPLO 23

Oxalato de 3- β -(3- (4-ciclohexilbutiloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina de Hidrogênio

Este foi preparado a partir de
 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (0,75 g, 3,86
 mmol), fosgênio (15 ml de solução a 20% em tolueno, 30 mmol)
 e 4-ciclohexilbutanol (4,75 g, 30 mmol) tal como foi descri-
 to no Exemplo 10 e tinha um p.f. 135-137°C (metanol/éter die-
 tílico);

Encontrados: C, 56,51; H, 7,46; N, 12,09. $C_{20}H_{32}N_4O_3 \cdot C_2H_2O$ requiere C, 56,64; H, 7,35; N, 12,01%; m/e 377 (FAB⁺, M+H⁺ de base); (360MHz, D₂O) 0,76-0,98 (2H, m, ciclohexilo-CH₂); 1,06-1,42 e 1,56-1,84 (15H, m, 4 x ciclohexilo-CH₂, ciclohexilol-CH e COOCH₂ (CH₂)₃); 1,88-2,02 (1H, m) e 2,04-2,26 (3H, m, 5CH₂ e 8CH₂); 2,56-3,02 (1H, m, 4CH); 3,34-3,50 (4H, m,) 3,76-3,94 (3H, m, 2CH₂, 3CH, 6CH₂ e 7CH₂); 4,16 (2H, t, J = 7Hz, COOCH₂).

EXEMPLO 24

Oxalato de 3- β -(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-
il7-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de Hidrogênio

a) 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-
il7piridina

Uma suspensão de sulfato de hidroxiguanidina (97,2 g, 0,37 mol) foi agitada com crivos moleculares 4A (70 g) em etanol (450 ml) sob uma atmosfera de azoto durante 2 horas. Adicionou-se sódio (16,8 g, 0,73 mol) em pequenas porções durante 45 minutos. Após 2 horas adicionou-se uma solução de nicotinato de metilo (10,0 g, 0,073 mol) em etanol (150 ml) e a mistura da reação foi agitada aque-

cendo-se entretanto sob refluxo durante 4 horas. A mistura da reacção foi arrefecida, filtrada sendo então evaporada até à secura e o resíduo foi dividido entre água (200 ml) e diclorometano (200 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi posteriormente extraída com diclorometano (200 ml) e em seguida com acetato de etilo (3 X 200 ml). As fracções orgânicas foram secas (sulfato de sódio) e em seguida evaporadas até à secura para dar origem a um sólido amarelo (3,1 g). A recristalização a partir de metanol/acetato de etilo (1 : 1) deu origem ao produto do título sob a forma de um sólido cristalino de cor creme (2,03 g, 18%): $R_f = 0,45$ em acetato de etilo sobre sílica; p.f. 188-190°C.

Encontrados: C, 51,53; H, 3,80; N, 34,30; $C_7H_6N_4O$ requiere C, (51,85; H, 3,73; N, 34,55%); σ_{max} (nujol), 3400, 3320 cm^{-1} (NH), 1650, 1635, 1610 cm^{-1} (C =C, C=N); δ (360 MHz, d_6 DMSO) 6,51 (2H, s, NH_2); 7,63 (1H, dd, J=5, 8Hz, 5-CH); 8,34 (1H, dt, J = 2,8Hz, 4-CH); 8,82 (1H, dd, J=2, 5Hz, 6-CH); 9,14 (1H, d, J = 2Hz, 2-CH).

b) 3- $\overline{5}$ -(3-n-butiloxicarboniamino-1,2,4-oxadiazol)-il/piridina

A uma suspensão agitada, arrefecida (0°C) de 3- $\overline{5}$ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/piridina (0,75 g, 0,0046 mol) em piridina (25 ml) adicionou-se 4-dimetilaminopiridina (10 mg) seguindo-se adição gota a gota de

cloroformato de n-butilo (5,8 ml) (0,046 mol). Após 1 hora a 0°C a mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas, sendo então evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 ml) sendo então lavado com água (2 x 50 ml), seco (sulfato de sódio) e depois evaporado até a secura para dar origem a um semi-sólido que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica por eluição com diclorometano/metanol (100:1).

3-/5-(3-(Di-n-butiloxicarbonil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il/piridina (0,50 g) foi isolada sob a forma de um óleo amarelo claro: $R_f = 0,55$ em acetato de etilo sobre sílica: max(película líquida). 1815, 1780 e 1745 cm^{-1} ($\text{C} = \text{O}$); (250MHz, CDCl_3) 0,89 (6H, t, $J = 7\text{Hz}$, 2 x CH_3); 1,26-1,41 (4H, m, 2 x CH_2CH_3); 1,57-1,69 (4H, m, 2 x $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4,27 (4H, t, $J = 7\text{Hz}$, 2 x COOCH_2); 7,52 (1H, ddd, $J = 1,5,8\text{Hz}$, 5-CH); 8,41 (1H, dt, $J = 2,8\text{Hz}$, 4-CH); 8,87 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, 6-CH); 9,38 (1H, dd, $J = 1,2\text{Hz}$, 2-CH).

3-/5-(3-n-butiloxicarbonílamino-1,2,4-oxadiazol)-il/piridina (0,13 g) foi isolada sob a forma de um sólido de cor creme; $R_f = 0,45$ em acetato de etilo sobre sílica; p.f. 185-187°C.

Encontrados: C, 54,60; H, 5,38; N, 21,24; $C_{12}H_{14}N_4O_3$ requiere C, 54,95; H, 5,38; N, 21,36%); ν_{max} (nujol) 3250-3000 cm^{-1} (NH), 1750 cm^{-1} (C = O); δ (250MHz, $CDCl_3$) 0,90 (3H, t, J = 7Hz, CH_3); 1,34-1,43 (2H, m, CH_2CH_3); 1,60-1,70 (2H, m, $CH_2CH_2CH_2$); 4,23 (2H, t, J = 7Hz, $COOCH_2$); 7,44 (1H, ddd, J = 1,5, 3Hz, 5-CH); 8,28-8,35 (2H, m, 4-CH e NH); 8,78 (1H, dd, J = 2,5Hz, 6-CH); 9,58 (1H, d amplo d, J = 2-CH).

3-[5-(3-(Di-n-butiloxicarbonil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il]piridina (0,495 g, 0,0014 mol) foi dissolvida em metanol (3 ml) e adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (0,066 g, 0,0016 mol) em água (3ml). Após 16 horas à temperatura ambiente o metanol foi evaporado e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (4 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) sendo então evaporado até à secura para dar origem a 3-[5-(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]piridina (0,255g) sob a forma de um sólido de cor creme, p.f. 185-187°C.

c) Metiodeto de 3-[5-(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]piridina

Os lotes combinados de 3-[5-(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]piridina (de b) atrás referido) foram suspensos em acetona seca (80 ml). Adicionou-se iodometano (1,7 ml, 0,027 mol) e a mistura da reac-

ção foi agitada a 45°C durante 1,5 dias, arrefecida, evaporada até à secura e o resíduo foi triturado com éter dietílico para dar origem ao composto do título sob a forma de um produto vítreo amarelo (0,51g), δ (250MHz, d_6 DMSO) 0,94 (3H, t, J = 7Hz, CH_2CH_3); 1,32-1,46 (2H, m, CH_2CH_3); 1,58-1,69 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4,16 (2H, t, J = 7Hz, COOCH_2); 4,28 (3H, s, NCH_3); 8,34 (1H, dd, J = 6,8Hz, 5-CH); 9,08 (1H, d, J = 8Hz, 4-CH); 9,21 (1H, d, J = 6Hz, 6-CH); 9,74 (1H, s, 2-CH); 11,25 (1H, s, NH).

d) Oxalato de 3- β -(3-n-butiloxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-117-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de Hidrogénio

A uma solução agitada, arrefecida (0°C) do sal quaternário (0,505 g, 0,00124 mol) em etanol (10 ml) e água (10 ml) adicionou-se borohidreto de sódio (47 mg, 0,00124 mol) durante 5 minutos. Após 3 horas à temperatura ambiente a solução foi evaporada e o resíduo foi dividido entre água (10 ml) e diclorometano (25 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) sendo então evaporadas até à secura para dar origem a uma goma cor de laranja (0,455 g) a qual foi purificada por cromatografia de coluna sobre sílica por eluição com diclorometano/metanol (eluição em gradiente). O produto do título base livre foi isolado sob a forma de uma goma castanho (0,16 g, 46%). $R_f=0,42$ em diclorometano/metanol

(9:1) sobre sílica; m/e 280 para M^+ ; δ (250MHz, $CDCl_3$) 0,95 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3); 1,36-1,46 (2H, m, CH_2CH_3); 1,61-1,73 (2H, m, $CH_2CH_2CH_2$); 2,47 (s, NCH_3) sobreposto com 2,42-2,54 (total 5H, m, 5- CH_2); 2,64 (2H, dd, $J=5$ Hz, 6- CH_2); 3,41-3,46 (2H, m, 2- CH_2); 4-23 (2H, t, $J=7$ Hz, $COOCH_2$); 6,96-7,06 (1H, m, 4-CH); 8,70 (1H, s amplo s, NH).

O sal oxalato de hidrogénio tinha p.f. 68-72°C (propan-2-ol/éter dietílico).

Encontrados: C, 45,09; H, 5,32; N, 13,92. $C_{13}H_{20}N_4O_3 \cdot 1,25 C_2H_2O_4 \cdot 1H_2O$ requiere C, 45,31; H, 6,01; N, 13, 64%).

EXEMPLO 25

Clorohidreto de 3- γ -(3-(2-etil-1-butiloxycarbonil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

O composto do título livre base foi obtido (700 mg, 56%) a partir de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (0,75 g, 3,86 mmol) e 2-etil-1-butanol (4,3 g, 39 mmol) tal como foi descrito no Exemplo 10. O sal clorohidreto tinha p.f. 35-37°C (diclorometano/éter dietílico);

Encontrados: C, 51,37; H, 7,59; N, 14,91. $C_{16}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl$.

H_2O requiere C, 51,00; H, 7,76; N, 14,87%; m/e 322 (M^+ de base livre); (360MHz, D_2O) 0,87 (6H, t, $J = 7Hz$, 2 x CH_3) 1,36 (4H, quintet, $J = 7Hz$, 2 x CH_2CH_3); 1,57 (1H, septet, $J=6Hz$, CO_2CH_2CH); 1,80-2,00 (2H, m) e 2,08-2,20 (2H, m, 5- CH_2 e 8- CH_2); 2,62-2,65 (1H, m, 4-CH); 3,30-3,46 (4H, m) e 3,74-3,90 (3H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2); 4,16 (2H, d, $J = 6Hz$, $COOCH_2$).

EXEMPLO 26

Oxalato de 3-(5-(3-ciclopentilpropionilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/-quinuclidina de Hidrogénio

O composto do título base livre foi obtido (0,30 g, 23%) a partir de 3-/5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/-quinuclidina (0,8 g, 4,12 mmol) e cloreto de 3-ciclopentilpropionilo (3,15 ml, 20,6 mmol) do mesmo modo que foi descrito para o Exemplo 1. O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. 66-70°C (diclorometano/éter dietílico);

Encontrados: C, 53,54; H, 6,65; N, 12,25, $C_{17}H_{26}N_4O_2 \cdot 1,4 C_2H_2O_4$ requiere C, 53,52; H, 6,53; N, 12,60%; max (nujol) 3600-3000 (OH,NH), 2800-2300 (NH^+); 1710 (C = O, ácido), 1640 cm^{-1} (C = O), (amido); m/e 318 (M^+ de base livre);

δ (360MHz, D₂O) 1,04-1,18 (2H, m, 2 x ciclopentilo CH); 1,40-2,00 (11H, m, 3 x ciclopentilo CH, 2 x ciclopentilo CH₂, COCH₂CH₂, 5-CH e 8-CH); 2,08-2,22 (2H, m, 5-CH e 8-CH); 2,53 (2H, t, J = 8Hz, COCH₂); 2,64-2,68 (1H, m, 4-CH); 3,30-3,50 (4H, m) e 3,74-3,96 (3H, m, 2-CH₂, 3-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂).

EXEMPLO 27

3- β -(3-Hexadecanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina

O composto do título base livre foi obtido (170 mg) (10%) a partir de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina (0,80 g, 4,12 mmol) e cloreto de palmitoilo (5,7 g, 20,6 mmol) do mesmo modo que foi descrito para o Exemplo 1. A base livre tinha um p.f. 117-119°C; Encontrados. C, 69,37; H, 10,17; N, 12,51. C₂₅H₄₄N₄O₂ requiere C, 69,40; H, 10,25; N, 12,95%; δ (360MHz, CDCl₃) 0,88 (3H, t, J = 7Hz, CH₃); 1,20-1,40 (24H, m, (CH₂)₁₂CH₃); 1,40-1,56 (2H, m, COCH₂-CH₂); 1,66-1,76 e 1,78-1,84 (cada 2H, cada m, 5-CH₂ e 8-CH₂); 2,28-2,34 (1H, m, 4-CH); 2,34-2,46 (2H, m, COCH₂); 2,72-2,84 (1H, m, 6-CH); 2,96-3,02 (2H, m, 7-CH₂); 3,12-3,26 (3H, m, 6-CH, 3-CH e 2-CH); 3,96-4,06 (1H, m, 2-CH).

EXEMPLO 28

Oxalato de 3-[5-(3-ciclohexilacetilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]quinuclidina de Hidrogénio

Adicionou-se cloreto de tionilo (1,5 ml, 20,6 mmol) a uma solução de ácido ciclohexilacético (2,93 g, 20,6 mmol) em tolueno seco (3 ml) sob azoto agitando-se então a 40-50°C durante 2,5 horas. Esta solução arrefecida foi adicionada a uma solução gelada de 3-[5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il]quinuclidina (0,30 g, 4,12 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (10 mg) em piridina (30 ml) sob azoto. Após 16 horas a 40°C a mistura da reacção foi arrefecida e manipulada tal como no Exemplo 1 para dar origem à base livre (350 mg, 27%). O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. 141-143°C;

Encontrados: C, 56,79; H, 7,09; N, 14,14 $C_{17}H_{26}N_4O_2 \cdot 0,9 C_2H_2O_4$ requiere C, 56,53; H, 7,02; N, 14,03%; δ (360MHz, D_2O) 1,01-1,28 (5H, m) e 1,56-1,72 (6H, m, 5 x ciclohexilo CH_2 , ciclohexilo CH); 1,74-1,98 (2H, m) e 2,04-2,24 (2H, m, 5- CH_2 e 8- CH_2); 2,39 (2H, d, J = 7,3Hz, $COCH_2$); 2,62-2,70 (1H, m, 4-CH); 3,30-3,50 (4H, m) e 3,74-3,92 (3H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2).

EXEMPLO 29

Sesquioxalato de 3- γ -(3-isovalerilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7
quinuclidina

O composto do título base livre foi obtido a partir de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7qui nuclidina (0,80 g, 4,12 mmol) e cloreto de isovalerilo (2,51 ml, 20,6 mmol) do mesmo modo que foi descrito para o Exemplo 1. O sal sesquioxalato tinha um p.f. 137-139°C:
Encontrados: C, 49,39; H, 6,07; N, 13,29. $C_{14}H_{22}N_4O_2 \cdot 1,5 C_2H_2O_4$ requiere C, 49,39; H, 6,10; N, 13,55%; δ (360MHz, D_2O) 0,97 (6H, d, J = 6,7Hz, 2 x CH_3); 1,80-2,00 (2H, m) e 2,06-2,20 (3H, m, 5- CH_2 , 8- CH_2 , CH_2CH); 2,38 (2H, d, J=7,4Hz $COCH_2$); 2,65-2,70 (1H, m, 4-CH); 3,30-3,50 (4H, m) e 3,70-3,92 (3H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2).

EXEMPLO 30

Sesquioxálato de 3- γ -(3-(2-etilbútiril)amino-1,2,4-oxadia-
zol)-il7-quinuclidina

Adicionou-se cloreto de tionilo (1,5 ml, 20,5 mmol) a uma solução de ácido 2-etilbutírico

(3,26 ml, 25,9 mmol) em tolueno seco (2 ml) sob azoto agitando-se então a 40-50°C durante 2 horas. Esta solução arrefecida foi adicionada a uma solução gelada de 3-5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina (0,80 g, 4,12 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (10 mg) em piridina (30 ml) sob azoto. Após 16 horas a 40°C a mistura da reacção foi manipulada tal como no Exemplo 1 para dar origem à base livre (300 mg, 25%). O sal sesquioxalato tinha um p.f. 135-137°C.

Encontrados: C, 49,90; H, 6,22; N, 12,92. $C_{15}H_{24}N_4O_2 \cdot 1,5 C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O$ requiere C, 49,53; H, 6,46; N, 12,83%; δ (360MHz D₂O) 0,89 (6H, t, J = 7,5Hz, 2 x CH₃); 1,57-1,66 (4H, m, 2 x CH₂); 1,32-2,00 (2H, m) e 2,10-2,24 (2H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂); 2,38-2,68 (1H, m, COCH); 2,64-2,70 (1H, m, 4-CH); 3,32-3,52 (4H, m) e 3,76-3,96 (3H, m, 2-CH₂, 3-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂).

EXEMPLO 31

Oxalato de 3-5-(3-heptan-4-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-quinuclidina de Hidrogénio

O composto do título base livre foi obtido a partir de 3-5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina (2,0 g, 10,3 mmol) e 4-heptanol (14,5 ml, 100, 2 mmol)

de um modo semelhante ao do Exemplo 17 exceptuando o facto da formação do cloroformato ser realizada a -40°C . O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. $165-167^{\circ}\text{C}$;
Encontrados: C, 53,38; H, 6,88; N, 13,19. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ requiere C, 53,51; H, 7,09; N, 13,14%; δ (360MHz, D_2O) 0,89 (6H, t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2 x CH_3); 1,28-1,44 (4H, m, 2 x CH_2CH_2); 1,80-2,00 (2H, m) e 2,08-2,12 (2H, m, 5- CH_2 e 8- CH_2); 2,62-2,68 (1H, m, 4-CH); 3,30-3,50 (4H, m) e 3,74-3,90 (3H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2), 4,90-4,96 (1H, m, CO_2CH).

EXEMPLO 32

Oxalato de 3- γ -(3-(1-Etoxicarbonilpropan-2-oxicarbonil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina de Hidrogénio

O composto do título base livre foi obtido (610 mg, 39%) a partir de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (0,86 g, 4,4 mmol) e 3-hidroxibutirato de etilo (5,74 ml, 43,9 mmol) do mesmo modo que foi descrito para o Exemplo 17. O sal oxalato de hidrogénio tinha um p.f. 126°C (dec);

ENCONTRADOS: C, 47,95; H, 5,62; N, 12,38. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1,2 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ requiere C, 48,00; H, 5,78; N, 12,17%; δ (360MHz, D_2O) 1,20 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,37 (3H, d, $J = 6,4\text{Hz}$, CHCH_3); 1,80-1,98 (2H, m,) e 2,10-2,20 (2H, m, 5- CH_2 e 8- CH_2)

2,62-2,68 (1H, m, 4-CH); 2,75 (2H, dd, $J = 5,7, 7, 4\text{Hz}$, CHCH_2CO_2); 3,32-3,48 (4H, m,) e 3,76-3,92 (3H, m, 2-CH₂, 3-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂); 4,03-4,22 (2H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5,24-5,30 (1H, m, CO_2CH).

EXEMPLO 33

Oxalato de 3- β -(3-fenilacetamido-1,2,4-oxadia)-il/quinuclidina de Hidrogénio

A reacção de 3- β -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (310 mg, 4,17 mmol) com cloreto de fenilacetilo (2,7 ml, 20,4 mmol) pelo método do Exemplo 1 deu origem ao composto do título (55 mg), p.f. 134-137°C: Encontrados: C, 58,00; H, 5,77; N, 14,52. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. 0,8 $(\text{COCH})_2$ requiere C, 58,12; H, 5,66; N, 14,57%; m/e 312 (M^+ de base livre); δ (360MHz, D_2O) 1,78-1,97 e 2,05-2,23 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e 8CH₂), 2,60-2,68 (1H, m, 4CH), 3,30-3,48 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂), 3,73-3,91 (3H, m, 2CH₂ e 3CH), 3,89 (2H, s, CH_2CO) e 7,28-7,46 (5H, m, Ph).

EXEMPLO 34

Oxalato de 3- γ -(3-ciclohexilcarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-
il7-quinuclidina de Hidrogénio

A reacção de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7quinuclidina (873 mg, 4,5 mmol) com cloreto de ciclohexilcarbonilo (3,0 ml, 22,5 mmol) pelo método do Exemplo 1 deu origem ao composto do título (135 mg), p.f. 164-166°C;

Encontrados: C, 54,02; H, 6,67; N, 13,81. $C_{16}H_{24}N_4O_2 \cdot (COOH)_2 \cdot 0.25H_2O$ requiere C, 54,19; H, 6,69; N, 14,04%; m/e (M^+ de base livre); δ (360MHz, D_2O) 1,15-1,50, 1,64-2,00 e 2,04-2,25 (5H, 7H e 2H respectivamente, cada m, 5CH₂, 8CH₂ e 5 x CH₂ de ciclohexilo), 2,45-2,56 (1H, m, CHCO), 2,63-2,69 (1H, m, 4CH), 3,30-3,50 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂) e 3,74-3,92 (3H, m, 2CH₂ e 3CH).

EXEMPLO 35

Oxalato de 3- γ -(3-(2,2-dimetil)butirilamino-1,2,4-oxadiazol)-
il7quinuclidina de Hidrogénio

A reacção de 3- γ -(3-amino-1,2,4-

-oxadiazol)-il/quinuclidina (792 mg, 4,1 mmol) com cloreto de 2,2-dimetilbutirilo (2,8 ml, 20,4 mmol) pelo método do Exemplo 1 deu origem ao composto do título (147 mg), p.f.

134-136°C;

Encontrados: C, 52,73; H, 6,76; N, 14,40. $C_{15}H_{24}N_4O_2(COOH)_2 \cdot 0,25H_2O$ requiere C, 52,77; H, 6,90; N, 14,48%); m/e 295 (CI^+ , $M + 17^+$ de base livre); $\delta(360MHz, D_2O)$ 1,05 (9H, s, 3 x CH_3), 1,80-1,98 e 2,06-2,24 (cada 2H, cada m, 5 CH_2 e 8 CH_2), 2,37 (2H, s, CH_2CO), 2,63-2,69 (1H, m, 4CH), 3,32-3,50 (4H, m, 6 CH_2 e 7 CH_2) e 3,74-3,92 (3H, m, 2 CH_2 e 3CH).

EXEMPLO 36

Clorohidreto de 3-[5-(3-(2-metoxycarbonil-2-metil)propil-1-oxycarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]quinuclidina

A reacção de 3-[5-(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il]quinuclidina (1,0 g, 5,1 mmol) com 2-metoxycarbonil-2-metilpropan-1-ol (5,0 ml, 39,5 mmol) pelo método do Exemplo 10 deu origem ao composto do título (482 mg), p.f. 205-209°C;

Encontrados: C, 49,20; H, 6,42; N, 14,69. $C_{16}H_{24}N_4O_5 \cdot HCl$ requiere C, 49,42; H, 6,48; N, 14,40%); m/e 352 (M^+ de base livre); $\delta(360MHz, D_2O)$ 1,27 (6H, s, 2 x CH_3) 1,82-2,00 e

2,03-2,20 (cada 2H, cada m, 5CH₂ e 8CH₂), 2,64-2,69 (1H, m, 4CH), 3,33-3,54 (4H, m, 6CH₂ e 7CH₂), 3,73 (3H, s, OCH₃), 3,78-3,92 (3H, m, 2CH₂ e 3CH) e 4,30 (2H, s, OCH₂).

EXEMPLO 37

3- γ -(3-n-hexiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina

Este foi obtido (250 mg, 32%) a partir de 3- γ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina (0,46 g, 2,4 mmol) e cloroformato de n-hexilo (3,9 ml, 24 mmol) tal como foi indicado no Exemplo 5, exceptuando o facto da mistura da reacção ser agitada a 40°C durante 16 horas seguidas por 6 horas à temperatura ambiente. O produto tinha um p.f. 131-132°C

Encontrados: C, 59,04; H, 8,01; N, 16,93. C₁₆H₂₆N₄O₃.

0,2H₂O requiere C, 53,95; H, 8,16; N, 17,19%; m/e 322

(M⁺); δ (360MHz, CDCl₃) 0,90 (3H, t, J = 7Hz, CH₃); 1,22-1,52 (8H, m, COOCH₂(CH₂)₄CH₃); 1,62-1,84 (4H, m, 5CH₂ e 8CH₂); 2,26-2,34 (1H, m, 4CH); 2,72-2,80, 2,90-3,06 e 3,06-3,22 (1H, 2H e 3H respectivamente, cada m, 2CH, 3CH, 6CH₂ e 7CH₂); 4,08 (1H, d, J = 11Hz, 2CH); 4,18 (2H, t, J = 7Hz, COOCH₂); 11,98 (1H, s, amplo s, NH).

EXEMPLO 38

Clorohidreto de 3-[5-(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]1,2,5,6-tetrahidropiridina

Cloroformato de vinilo (0,15 ml, 0,15 mmol) foi adicionado a uma solução agitada, arrefecida (-5°C) de 3-[5-(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il]1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (35 mg, 0,12 mmol) e a iodeto de tetrabutilamônio (1 mg) em 1,2-dicloroetano (5ml). A solução foi aquecida até refluxo durante 30 minutos, arrefecida, adicionou-se água (5 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (3 x 10 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) sendo então evaporadas até à secura. O resíduo foi dissolvido em cloreto de hidrogênio metanólico saturado (5 ml) e após 16 horas foi evaporado e tratado com éter propan-2-ol/éter dietílico para proporcionar o composto do título sob a forma de um produto higroscópico (12 mg); m/e 267 (CI^+) para $(\text{M} + \text{H})^+$ de base livre; $(\text{CI}^-$, Encontrados: $(\text{M}-\text{H})^-$ 265,1298, $(\text{M}-\text{H})$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ requiere 265,1301).

EXEMPLO 39

Oxalato de 3- $\sqrt{5}$ -(3-octaniloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-
il7-1-azabicyclo[2,2,1] heptano de Hidrogénio

A uma solução agitada de 3- $\sqrt{5}$ -(3-amino-1,2,4-oxadiazol)-il7-1-azabicyclo [2,2,1] heptano (120 mg, 0,66 mmol) em diclorometano anidro (1 ml) e piridina (104 mg, 1,32 mmol, seca sobre hidróxido de potássio) à temperatura ambiente adicionou-se cloroformato de n-octilo (254 mg, 1,32 mmol) e 4-dimetil aminopiridina (2 mg) e a solução foi agitada durante a noite. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dividido entre diclorometano e carbonato de potássio aquoso a 5%. A camada orgânica foi separada, seca, evaporada e o resíduo foi cromatografado numa coluna de sílica de fase normal pré-embalada usando clorofórmio como eluente para proporcionar o composto do título como base livre, a qual foi tratada com ácido oxálico anidro em éter dietílico para dar origem ao sal oxalato de hidrogénio (60mg) p.f. 133-136°C (éter dietílico/hexano). (Cl⁻)

Encontrados: (M-H)⁻ 335,2036, C₁₇H₂₇N₄O₃ requiere (M-H) 335,2033); δ (250MHz, CDCl₃) 0,88 (3H, t, J = 7Hz, CH₃); 1,20-1,40 (10H, m, (CH₂)₅CH₃); 1,50-1,68 (2H, m, COOCH₂CH₂); 1,80-1,92 (1H, m, 5-CH); 2,08-2,24 (1H, m, 5-CH; 3,10-3,96 (8H, m, 2-CH₂, 3-CH, 4-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂); 4,08 (2H, t, J = 7Hz, COOCH₂).

EXEMPLO 40

Preparação de Comprimidos

São preparados tal como é ilustra
do a seguir, comprimidos contendo 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0
e 100,0 mg., respectivamente dos compostos que se seguem:

3- $\overline{5}$ -(3-Octanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\overline{7}$ -quinuclidina;

3- $\overline{5}$ -(3-Octaniloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\overline{7}$ -quinu-
clidina;

3- $\overline{5}$ -(3-n-Butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\overline{7}$ -1-metil-
1,2,5,6-tetrahidropiridina;

3- $\overline{5}$ -(3-Octaniloxiamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\overline{7}$ -1-azabicciclo
[2,2,1] heptano.

QUADRO PARA DOSES CONTENDO ENTRE
1 e 25 MG DO COMPOSTO ACTIVO

Composto Activo	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



QUADRO PARA DOSES CONTENDO ENTRE
26 e 100 MG DO COMPOSTO ACTIVO

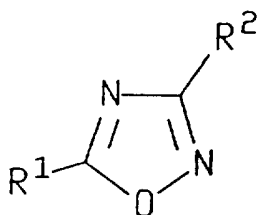
	Quantidade - mg		
Composto Activo	26.0	50.0	100.0
Celulose microcristalina	52.0	100.0	200.0
Amido de milho alimentar modificado	2.21	4.25	8.5
Estearato de magnésio	0.39	0.75	1.5

Todo o 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 passada por um crivo, seca e misturada com o restante amido de milho e estearato de magnésio. A granulação resultante é então prensada em comprimidos contendo 1,0 mg 2,0 mg, 25,0 mg 26,0 mg, e 100,0 mg de ingrediente activo por comprimido.

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de um composto oxadiazole ou de um seu sal, sendo o referido composto substituído num dos seus átomos de carbono do anel com um sistema de anel azacíclico ou azabiccíclico não aromático; e substituído num outro átomo de carbono do anel por um substituinte que é convertível in vivo num grupo amino; caracterizado por compreender a reacção de um oxadiazole substituído num dos seus átomos de carbono do anel com um sistema de anel não aromático azacíclico ou azabiccíclico, e substituído no outro átomo de carbono do anel por amino; com um agente de acilação.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula (II):



(II)

(em que R^1 representa um sistema de anel não aromático azacíclico ou azabíciclico; e R^2 representa um substituinte que é convertível in vivo num grupo amino) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2 caracterizado por se preparar um composto em que o sistema de anel azacíclico ou azabíciclico é um anel pirrolidina, 1,2,5,6-tetra-hidropiridina, quinuclidina ou 1-azabíciclo 2.2.1 heptano, substituído facultativamente com metilo ou hidróxi.

4a. - Processo de acordo com qual quer das reivindicações anteriores caracterizado por se preparar um composto em que o substituinte que é convertível in vivo num grupo amino é um grupo com a fórmula $-NH.Q$. em que Q representa CHO , COR ou CO_2R , e R representa um grupo hidrocarboneto substituído facultativamente.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se preparar um composto em que R^2 representa um grupo com a fórmula $-NH.Q$. em que Q representa CHO , COR ou CO_2R , e R representa C_{1-10} alquilo, fe-

nilo, ciclohexilo, fluorenilmetilo, fenil(C₁₋₆)alquilo, ciclohexilmetilo ou C₁₋₆ alcóxicarbonil (C₁₋₆)alquilo.

6a.-Processo de acordo com a reiv
vindicação 1 caracterizado por se preparar um composto selec
cionado entre :

3-5-(3-octanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3-5-(3-benzoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3-5-(3-isobutirilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3-5-(3-(2,2-dimetilpropinil)amino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinu
clidina;

3-5-(3-etoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3-5-(3-iso-propoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinu-
clidina;

3-5-(3-t-butoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidi
na;

3-5-(3-iso-butoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinucli
dina;

3-5-(3-(9-fluorofenil)metoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)
il/quinuclidina;

3-5-(3-ciclo-hexilmetoxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;



-70-

3- γ -(2,2-dimetilprop-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-
-il/quinuclidina;

3- γ -(3-ciclo-hexiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/qui-
nuclidina;

3- γ -(3-octiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidi
na;

DL-3- γ -(3-(1-(3-n-pentiloxicarbonil)-1-etoxicarbonilamino)-
-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3- γ -(3-(3-fenilprop-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/
quinuclidina;

3- γ -(3,3-dimetilbut-1-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/
quinuclidina;

3- γ -(3-pent-3-iloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinu-
clidina;

3- γ -(3-(2-propilpent-1-iloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-
-il/-quinuclidina;

3- γ -(3-acetamido-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3- γ -(3-formamido-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidina;

3- γ -(3-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/quinuclidi
na;

3- γ -(3-(4-metil-1-pentiloxicarbonilamino)-1,2,4-oxadiazol)-
-il/quinuclidina;

3- γ -(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il/-1-metil-
-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(2-etil-1-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -
-quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-ciclopentilpropionilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinu-
clidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-hexadecanoilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-ciclo-hexilacetilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinucli-
dina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-isovalerilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(2-etilbutiril)amino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidi-
na;

3- $\sqrt{5}$ -(3-heptil-4-oxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinu-
clidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(1-etoxicarbonilprop-2-oxicarbonil)amino-1,2,4-oxa-
diazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-fenilacetamido-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-ciclo-hetilcarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinucli
dina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(2,2-dimetil)butirilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinu-
clidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-(2-metoxicarbonil-2-metil)propil-1-oxicarbonilamino-
-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinuclidina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-n-hexiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ quinucli
dina;

3- $\sqrt{5}$ -(3-n-butiloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il $\sqrt{7}$ -1,2,5,6-

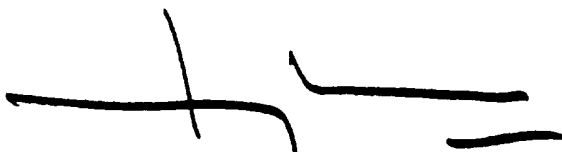
-tetra-hidropiridina;

3-5-(3-octaniloxicarbonilamino-1,2,4-oxadiazol)-il7-azabiciclo2.2.1/heptano;
e seus sais.

7a. - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica caracterizado por compreender a mistura de um veiculo farmaceuticamente aceitável com um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por compreender ainda a incorporação de um antagonista colinérgico periférico na composição.

Lisboa, 20 de Julho de 1988



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