

(11) *Número de Publicação:* **PT 89381 B**

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

C07D453/02 A	C07D471/08 B
C07D413/04 B	C07D453/06 B
A61K031/44 B	C07D309/12 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.01.03 (30) <i>Prioridade:</i> 1988.01.08 GB 8800394 1988.06.08 GB 8813513 1988.10.24 GB 8824898 (43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.02.08 (45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/93 1993.03.04	(73) <i>Titular(es):</i> MERCK SHARP & DOHME LIMITED HERTFORD ROAD HODDESDOND-INGLATERRA GB (72) <i>Inventor(es):</i> RAYMOND BAKER GB JOHN SAUNDERS GB LESLIE J. STREET GB KEVIN J. MERCHANT GB (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 OXADIAZOLES LIPOFILICOS	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]

MEMORIA DESCRITIVAResumo

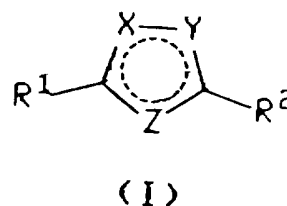
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma classe de oxadiazoles substituidos num dos átomos de carbono do anel por um sistema de anel azacíclico ou a azabicclico não-aromático, e no outro por um grupo hidrocarboneto saturado facultativamente substituido por pelo menos três átomos de carbono, ou por um grupo hidrocarboneto insaturado possuindo pelo menos seis átomos de carbono, os quais têm propriedades selectivas particularmente vantajosas para utilização no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas.

=====

MERCK SHARP & DOHME LIMITED

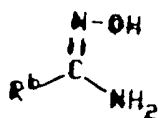
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE OXADIAZOLES LIPOFILICOS"

Os compostos preparados de acordo com o invento apresentam a fórmula (I):

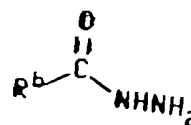


em que um de X, Y e Z é oxigênio e os outros dois são azoto; R^1 é um sistema de anel não-aromático azacíclico ou azabicíclico; e R^2 representa um grupo hidrocarboneto como atrás referido.

O processo de preparação consiste em ~~se fazer reagir~~ um derivado reactivo de um ácido carboxílico de fórmula R^a-CO_2H com um composto de fórmula IIIA ou IIIB, ou com um seu sal:

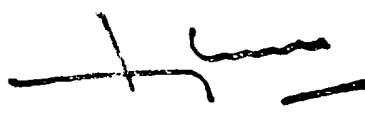


(IIIA)



(IIIB)

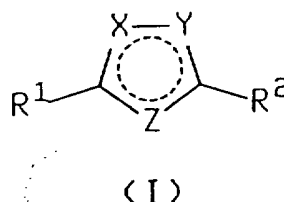
em que um de R^a e R^b é R^1 e o outro é R^2 .



O presente invento refere-se a uma classe de compostos de exadiazole substituído que estimulam os recptores de acetilcolina muscarínicas centrais e por isso são úteis para o tratamento de doenças neurológicas e mentais cujas manifestações únicas são devidas a deficiência colinérgica. Tais doenças incluem a demência pré-senil e senil (também conhecidas como 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 perturbação neurológica de progressão lenta caracterizada por perdas acentuadas das funções cognitivas incluindo as capacidades da memória, de atenção de linguagem e de percepção visual.

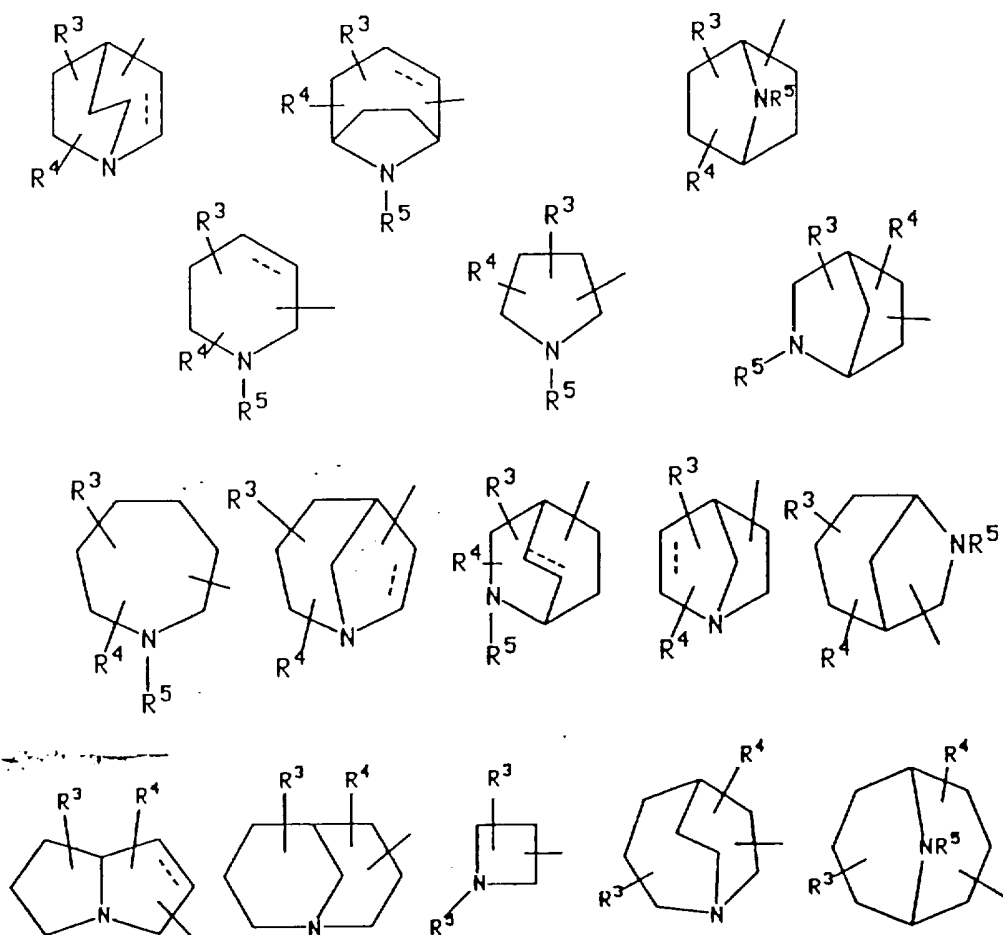
O pedido de Patente Europeia já publicado Nº. 239309 divulga uma classe de compostos de oxadiazole com um substituinte de baixa lipofilicidade, que são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Descobriu-se agora que uma outra classe de oxadiazoles com substituintes diferentes também estimulam a transmissão colinérgica, mas além disso têm propriedades selectivas particularmente vantajosas para utilização no tratamento de doenças neurodegenerativas. Os compostos do presente invento estimulam a transmissão colinérgica muscarínica no cortex e por isso tendem a diminuir a deficiência colinérgica, da mesma forma que a classe dos compostos da PE-A-0239309, mas fazem-se por meio de um mecanismo selectivo para o córtex. Isto é, os presentes compostos não estimulam a transmissão colinérgica nos tecidos periféricos tais como o coração, o músculo liso e os tecidos glandulares. Os compostos deste invento têm por isso uma acção mais selectiva, conduzindo a efeitos secundários indesejáveis menores tais como as complicações cardiovasculares, diarreia e salivação.

Deste modo, o presente invento proporciona um composto de fórmula I, ou um seu sal ou prodroga:



na qual um de X, Y e Z é um átomo de oxigênio e os outros dois são átomos de azoto, e o círculo a tracejado representa aromaticidade (duas ligações duplas), formando assim um núcleo 1,3,4-oxadiazole ou 1,2,4-oxadiazole; R^1 representa um sistema de anel azacíclico ou azabicíclico; R^2 representa um grupo de hidrocarbonetos saturado opcionalmente substituído possuindo pelo menos três átomos de carbono, ou um grupo de hidrocarbonetos insaturados possuindo pelo menos seis átomos de carbono.

O sistema de anel azacíclico ou azabicíclico é o sistema de anel não-aromático heteroátomo. Appropriadamente, o sistema de anel contém desde 4 a 10 átomos de anel, de preferência desde 5 a 8 átomos de anel. Os sistemas bicíclicos podem ser fundidos, spiro ou em ponte. Exemplos de sistemas de anel adequados são os seguintes:



nos quais as linhas quebradas representam uma ligação química opcional;

os substituintes R^3 e R^4 podem estar presentes em qualquer posição, incluindo o ponto de ligação ao anel de oxadiazol, e representam independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-4} , halo, alcoxi C_{1-4} , hidroximetilo, amino, hidroxí ou carboxi; ou R^3 e R^4 em conjunto representam carbonilo; e R^5 representa hidrogénio ou alquilo C_{1-4} .



Será visto que o átomo de azoto do anel azacíclico ou azabicíclico suporta um par isolado de electrões.

O anel de oxadiazole é um 1,2,4-
-oxadiazole.

Convenientemente, o grupo R^3 é hidrogénio ou metilo; e R^4 é hidrogénio, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} ou hidroxi, preferivelmente metoxi, metilo ou hidroxi. Preferivelmente um ou ambos de R^3 e R^4 é hidrogénio.

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

Convenientemente, o sistema de anel azacíclico ou azabicíclico é pirrolidina, piperidina, tetrahidropiridina, 1- ou 2-azanorbornano, quinuclidina, isoquinuclidina, ou 2-azabiciclo[2.2.2]octeno, em que qualquer um deles pode ser facultativamente substituído por metilo ou hidroxi.

Os grupos de hidrocarbonetos R^2 pode ser alquilo C_{3-15} , alquenilo C_{6-15} , alquinilo C_{6-15} , arilo, aralquilo, aralquenilo ou heteroarilalquilo. Os grupos alquilo, alquenilo ou alquinilo podem ser grupos lineares, ramificadas ou cíclicas. Convenientemente, o grupo alquilo compreende desde 3 a 6 membros ou átomos de carbono. O grupo de hidrocarbonetos pode suportar um ou mais substituintes. Grupos substituintes adequados para o grupo de hidrocarbonetos R^2 podem ser halogénio, $-OR^6$, $-CF_3$, $-NR^6R^7$, $-NO_2$, metilo, etilo, vinilo, arilo facultativamente substituído, heteroarilo facultativamente substituído, ceto $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-CO_2R^6$ e $-CONR^6R^7$; em que R^6 e R^7 representam independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou $-COCH_3$.

[Handwritten signature]

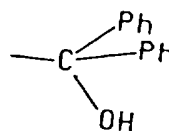
Grupos arilo adequados são fenilo e naftilo. Grupos heteroarilo adequados são furilo, tiofenilo, piridilo e pirrolilo.

Substituintes preferidos para o grupo de hidrocarbonetos R^2 são metilo, vinilo, fenilo, naftilo, piridilo, metilcarboniloxi, hidróxi e metoxi.

Os substituintes mais adequados para os grupos arilo e heteroarilo são flúor, cloro, bromo, metoxi, alquilo C_{1-6} , metoxicarbonilo, trifluorometilo, nitro e $-NR^6R^7$.

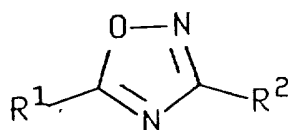
Definições particulares para o grupo R^2 são fenilalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{3-6} e adamantilo.

Uma classe de grupos R^2 compreende n-propilo, isopropil, ciclopropilo, n-butilo, benzilo, fenil-etenilo ou piridilmetilo, facultativamente substituídos por um ou mais substituintes seleccionados entre metilo, etilo, vinilo, fenilo, naftilo, piridilo, acetoxi, ceto, flúor, hidróxi e metóxi. Um grupo R^2 preferido tem a estrutura:



Uma sub-classe de compostos dentro do âmbito do presente invento é representada pela fórmula II:

~~_____~~



(II)

na qual R^1 e R^2 são como definidos anteriormente; em particular, em que R^1 representa pirrolidina, quinuclidina, tetrahidropiridina, piperidina, desidrotropano, pirrolidina, azanorbornano, isoquinuclidina ou 2-azabicyclo[2.2.2]octeno, podendo qualquer dos grupos R^1 ser facultativamente substituído por qualquer alquilo C_{1-3} , ou hidróxi; e R^2 representa n-propilo, isopropil, ciclopropilo, n-butilo, 4-clorofenilo, benzilo, 1-feniletilo, ~~adamantilo~~, 1-hidróxi-1-fenilmetilo, 1-acetoxi-1-fenilmetilo, benzoilo, 1-hidroxi-1-feniletilo, 1,1-difenilo-1-hidroximetilo, 2-metoxi-1-feniletenilo, 1-hidroxi-1-fenilpropilo, 1,1-difenilmetilo, 1-hidróxi-1-fenilprop-2-enilo, 1-hidroxi-1-(2-naftilo)-1-fenilmetilo, 1-(4-fluorofenilo)-1-hidroxi-1-fenilmetilo, 1-hidroxi-1-(4-metoxifenilo)-1-fenilmetilo, 1-hidroxi-1-(pirid-2-ilo)metilo ou 1-hidroxi-1-fenilo-1-(pirid-2-ilo)metilo.

Os compostos específicos do presente invento compreendem:

- 3-[5-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-(1-fenil)etil-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-(1-adamantil)-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;

3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)il]-1-azabicciclo-[2.2.1]heptano;

3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)il]-1,2,5,6-tetrahidropiridina;

3-[5-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol)il]-1,2,5,6-tetrahidropiridina;

3-[5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol)il]-1,2,5,6-tetrahidropiridina;

3-ciclopropil-5-(5-etil-1,2,5,6-tetrahidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;

3-isopropil-5-(5-etil-1,2,5,6-tetrahidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;

3-ciclopropil-5-(5-metil-1,2,5,6-tetrahidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;

3-isopropil-5-(5-metil-1,2,5,6-tetrahidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;

3-[3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1-acetoxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

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

3-[3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1,1-difenil-1-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(2-metoxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[5-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]quinuclidina;

3-[3-(1,1-difenil-1-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,5,6-tetrahidropiridina;

3-[3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,5,6-tetrahidropiridina;

3-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,5,6-tetrahidropiridina;

5-hidroxi-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-hidroxi-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

5-hidroxi-3-(3-n-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-(3-n-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-[3-(1-feniletal)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-[3-(1-hidroxi-1-fenilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1,1-difenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1-hidroxi-1-fenilprop-2-enil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1-hidroxi-1-(2-naftil)-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;

3-[3-(1,1-difenil-1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;

3-[3-(1-hidroxi-1-(pirid-2-il)metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]qui-
nuclidina;

3-[3-(1-hidroxi-1-fenil-1-(pirid-2-il)metil-1,2,4-oxadiazol-
-5-il]quinuclidina;

6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]oc-
tano;

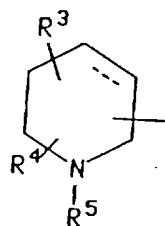
6-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octa-
no;

6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-2-azabicyclo-
[2.2.2]octano;

6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-
7-eno;

3-(3-n-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
e os seus sais e prodrogas.

A Patente Europeia 259621, deposi-
tada em 7 de Agosto de 1987, divulga compostos que se asseme-
lham parcialmente aos do presente invento, quando a fórmula I
anterior representa um 1,2,4-exadiazole; R^1 representa:



na qual R^3 , R^4 e R^5 são como definidos anteriormente; e R^2 re-
presenta alquilo C_{3-8} , de cadeia linear ou ramificada, ciclo-
propilo ou fenilo.

A maioria dos compostos deste invento têm pelo menos um centro assimétrico e frequentemente mais do que um; e podem por isso existir quer como enantiómeros quer como diastereoisómeros. Em particula, os compostos que possuem um sistema de anel azabíclico assimétrico podem existir como isómeros exo e endo. Deve ficar claro que o invento cobre todos estes isómeros e suas misturas.

Estão também incluídos dentro do âmbito do presente invento os sais dos novos compostos. Ver-se-á que os sais dos compostos para utilização em medicina são sais farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos. Outros sais podem, contudo, ser úteis para a preparação dos compostos do invento ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos. Os sais de adição de ácido, por exemplo, podem ser formados por mistura de uma solução do composto com uma solução aceitável tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ~~ácido~~ ácido carbónico ou ácido fosfórico. Quando o novo composto suporta um grupo de ácido carboxílico, o invento também contempla os seus sais, preferivelmente os seus sais farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos, tais como os sais de sódio, de potássio e de cálcio.

Os sais de grupos amina podem também compreender os sais de amónio quaternário nos quais o átomo de azoto amino suporta um grupo alquilo, alquenoilo, alquínio ou aralquilo. Estes derivados de amónio quaternário central e são por isso úteis como agentes muscarínicos selectivos periféricos, úteis por exemplo como agentes antipasmódicos, agentes para reduzir a secreção de ácido gástrico, agentes para bloqueamento das acções muscarínicas dos inibidores de acetilcolinesterase no tratamento de myasthenia gravis e como agentes para co-administrar em simultâneo com agonistas muscarínicos na doença de Alzheimer.

Acredita-se que o aumento de selectividade da transmissão colinérgica central demonstrado pelos compostos deste invento é obtido por um de dois mecanismos alternativos. Um mecanismo possível é a potenciação da libertação de acetilcolina pressináptica especificamente no cortex. Os compostos antagonizam receptores pressinápticos que são responsáveis pela regulação da libertação de acetilcolina. Dado que estes compostos falham na acção de estimular os receptores localizados nos tecidos periféricos, os efeitos secundários naqueles tecidos são reduzidos.

Um outro mecanismo possível envolve a activação selectiva directa de um ou mais dos subtipos de receptores muscarínicos localizados no córtex sem afectar aqueles subtipos presentes nos tecidos periféricos, o que leva novamente a compostos com efeitos secundários indesejáveis muito reduzidos.

Os compostos de acordo com o invento demonstraram possuir uma afinidade relativamente ao receptor muscarínico, e a sua selectividade relativamente aos tecidos foi estabelecido de acordo com três modelos funcionais, designadamente (i) gânglio cervical superior da ratazana; (ii) átrio da ratazana; (iii) íleo do porquinho da índia. Estes modelos funcionais foram descritos em J. Med. Chem., 1987, 30, 969. Alguns dos compostos demonstraram uma acção estimulante selectiva no receptor muscarínico ganglionar em relação aos receptores do átrio e íleo. Outros compostos, no entanto, pareceram antagonizar selectivamente zonas do átrio e íleo, e, portanto, podem actuar por estimulação da libertação de acetilcolina no córtex.

O método de tratamento deste invento compreende 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 doente com necessidade desse tratamento

de uma quantidade eficaz de um ou mais dos novos compostos.

Este invento, por isso, também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto do invento e um veículo farmacêuticamente aceitável.

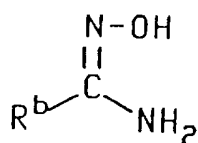
Os compostos do invento podem ser administrados oral, parentéricamente ou rectalmente, com uma dose diária de cerca de 0,01 a 10 mg/kg por peso corporal, de preferência cerca de 0,1 a 1 mg/kg, e podem ser administrados sob um regime de 1 a 4 vezes por dia.

As formulações farmacêuticas deste invento apresentam-se preferivelmente sob formas de dosagens unitárias tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parentéricas esterilizadas, ou supositórios, para administração oral, parentérica ou rectal. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um veículo farmacêutico, p.e. ingredientes utilizados normalmente na preparação de comprimidos, tais como amido de milho, lactose, sucrose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, p.e. água, para formar uma composição de pré-formação sólida contendo uma mistura homogénea de um composto do presente invento, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável não tóxico. Quando nos referimos a estas composições de pre-formulação homogéneas, pretendemos dizer que o ingrediente activo está disperso uniformemente por toda a composições de modo que a composição possa ser prontamente sub dividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de préformulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito atrás contendo desde 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou tratados de outra forma para se obter uma forma de dosagem que proporciona a vantagem da acção pro-

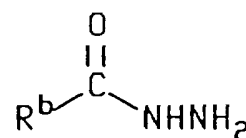
longada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interior e um componente de dosagem exterior, em que o último está na forma de um revestimento sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interior passe intacto dentro do duodeno, ou que serve para atrasar a sua libertação. Podem-se utilizar uma série de materiais nestas camadas ou revestimentos entéricos, tais como uma série de ácidos poliméricos ou misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas onde as novas composições do presente invento podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção podem ser soluções aquosas emulsões e xaropes adequadamente aromatizados com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de seşamo, óleo de coco e óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes dispersantes ou de suspensão adequados para suspensões aquosas podem ser gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona e gelatina.

Os compostos deste invento podem ser preparados por um processo que compreende a reacção de um derivado activo de um ácido carboxílico de fórmula R^a-CO_2H com um composto quer de fórmula IIIA, quer de fórmula IIIB, ou com um seu sal:



(IIIA)

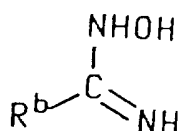


(IIIB)

na qual um de R^a e R^b é um anel azacíclico ou azabíclico, não-aromático, e o outro é um grupo de hidrocarbonetos saturado facultativamente substituído, possuindo pelo menos três átomos de carbono, ou um grupo de hidrocarbonetos insaturado com pelo menos 6 átomos de carbono.

Derivados reactivos adequados do ácido $R^a\text{-CO}_2\text{H}$ podem ser ésteres, por exemplo ésteres alquílicos C_{1-4} ; tioésteres, por exemplo piridiltioésteres; anidridos ácido, por exemplo $(R^a\text{CO})_2\text{O}$; haletos ácidos, por exemplo cloratos ácidos; artoésteres; e amidas primárias, secundárias e terciárias.

Quando o composto de fórmula IIIA é utilizado, o produto da reacção é um 1,2,4-oxadiazole. Poder-se-á constatar que o composto IIIA pode também ser considerado como a forma tautomérica alternativa:



Se R^a representar um grupo azacíclico ou azabíclico e R^b na fórmula IIIA representar o substituinte de hidrocarboneto, produzir-se-á então um composto 3-substituído-1,2,4-oxadiazole-5-ilo. Neste caso um derivado reactivo preferido do ácido $R^a\text{CO}_2\text{H}$ é um éster alquílico C_{1-4} . A reacção é efectuada convenientemente em tetrahydrofurano, dimetilformamida ou num alanol inferior tal como etanol, propanol ou isopropanol, a cerca de 20° a 100°C durante cerca de

1 a 6 horas.

Quando R^a representa um substituinte de hidrocarboneto e R^b representa o grupo azacíclico ou azabíclico, produz-se então um composto 5-substituído-1,2,4-oxadiazole-3-ilo pelo processo deste invento. Um derivado reactivo adequado para esta reacção é o cloreto ácido ou o anidrido ácido $(R^aCO)_2O$. A reacção pode ser afectuada por tratamento do composto IIIA, ao frio, p.e. desde cerca de -5° até $+10^\circ C$, com o derivado reactivo, seguido por aquecimento a cerca de 80° a $120^\circ C$ durante cerca de 1 a 6 horas.

Quando se empregar o composto de fórmula IIIB, o produto do processo deste invento é 1,3,4-oxadiazole. Neste caso, um derivado reactivo preferido do ácido R^aCO_2H é um ortoéster de fórmula $R^aC(OR^8)_3$ onde R^8 representa alquilo C_{1-3} . O processo é convenientemente efectuado por aquecimento da hidrazida IIIB com o ortoéster num solvente tal como metanol, à temperatura de refluxo durante cerca de 2 a 8 horas. Pode-se isolar o intermediário de fórmula $R^b.CO.NH.N=C(R^a)OR^8$ por evaporação do solvente. O intermediário é então tratado com uma base forte tal como t-butoxido de potássio ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, em butanol durante cerca de 10 a 24 horas a cerca de 90° a $150^\circ C$.

Depois do processo anterior estar completo, um substituinte sobre o grupo de hidrocarboneto, ou o anel azabíclico ou azacíclico, podem ser convertidos um no outro. Por exemplo, um grupo amino pode ser convertido em cloro, ou hidrazo, $-NHNH_2$, através do intermediário, de diazónio, $-N_2^+$. Igualmente, um substituinte cloro pode ser convertido em metoxi por reacção com um nucleófilo tal como metóxido; grupos alcóxicarbonilo podem ser convertidos, via carboxi, num substituinte amino, $-NH_2$; e composto ceto podem ser convertidos, por reacção com um reagente organometálico, tal como um reagente de Grignard, em derivados alcólicos terciários.

Em qualquer das reacções anteriores, pode ser necessário e/ou desejável proteger quaisquer grupos sensíveis dos compostos. Por exemplo, se R^a e/ou R^b incluírem grupos amino, carboxi, hidróxi, ou tiol, estes podem ser protegidos da maneira convencional. Deste modo, grupos de protecção adequados para grupos hidróxi incluem grupos sililo tais como trimetilsililo ou t-butildimetilsililo, e grupos de ete-rificação tais como tetrahidropiranilo; e, para grupos amino, incluem benziloxicarbonilo e t-butiloxicarbonilo. Os grupos carboxi são preferivelmente protegidos numa forma reduzida tal como na forma dos seus álcoois protegidos correspondentes, os quais podem ser subsequentemente oxidados. Os grupos tiol po-dem ser protegidos por formação de disulfureto, quer com o pró-prio tiol quer com o outro tiol, para formar um disulfureto misto. Os grupos protectores podem ser removidos em qualquer fase convenientemente da síntese do composto desejado de acor-do com técnicas convencionais.

Os seguintes exemplos ilustram o preparação de compostos de acordo com o invento. Os compostos demonstram uma afinidade relativamente ao receptor muscaríni-co, possuindo uma CI_{50} (concentração necessária para deslocar 50% da ligação específica de $[^3H]$ -N-metilscopolamina da prepa-ração de membrana cortical da ratazana) superior a $10 \mu M$.

Os compostos de cada um dos Exemplos anexos apresentam penetrabilidade no sistema nervoso central, conforme constatado por um deslocamento mensurável de ligação radioligado utilizando-se técnicas de ligação "ex-vivo" (Ref.: J. Neurosurg., 1985, 63, 589-592)

EXEMPLO 1

Hemi-oxalato de 3[5-(3-benzilo-1,2,4-oxadiazole)il]7quinuclidina

Adicionou-se hidreto de sódio (1,8 g de uma dispersão em óleo, 60 mmoles) a uma solução agitada de oxima de fenilacetamina (9,0 g, 60 mmoles) em tetrahidrofurano anidro (200 ml) e a mistura de reacção foi aquecida ao refluxo durante 0,5 horas. Adicionou-se 3-metoxicarbonil quinuclidina (6,1 g, 36 mmoles) e a reacção foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Adicionou-se água (50 ml), depois de se deixar a reacção arrefecer até à temperatura ambiente, e o produto foi extraído em diclorometano (4 x 150 ml). Os extractos combinados foram secos (sulfato de sódio), o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre alumina eluindo-se com acetato de etilo para produzir a base livre do composto do título (2,8 g) que foi cristalizada a partir de etanol/éter como o sal hemi-oxalato, p.f. 163-165°C;

Encontra-se C. 65,15. H. 6,38. N. 13,45. $C_6H_{19}N_3O$ (COOH) ^{do:} requer C. 64,95. H. 6,41. N. 13,36%; m/e 270 (M^+ de base livre): δ (D_2O , 360MHz) 1,60-2,00 e 2,09-2,16 (cada 2H, cada m. 5-CH₂ e 8-CH₂), 2,59-2,62 (1H, m, 4-CH) 3,32-3,49 (4H, m, 6-CH₂ e 7-CH₂); 3,75-3,90 (3H, m, 3-CH e 2-CH₂), 4,17 (2H, s, CH₂Ph) e 7,35-7,44 (5H, m, Ph).

Os seguintes exemplos foram preparados pelo mesmo método descrito no Exemplo 1, mas utilizou-se o éster e a oxima de amida apropriadas.

EXEMPLO 2

Cloridrato de 3-[5-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)ilo]quinuclidina

Este composto foi preparado a partir de oxima de carboxamida de ciclopropilo e de 3-metoxycarbonil quinuclidina e foi recristalizado a partir de álcool isopropílico/éter, p.f. 175-177°C;

(Encontrado: C. 56,34; H. 7,12; N. 16,26.
C₁₂H₁₇N₃O. HCl requer C. 56,36. H. 7,05; N. 16,44%); m/e 219 (M⁺ de base livre); δ (CDCl₃, 360MHz) 0,95-1,05 (4H. m. 2x ciclopropilo CH₂). 1,38-1,42 (1H. m. ciclopropilo CH). 1,58-1,70 (3H. m. 5-CH₂ e um de 8-CH₂). 2,00-2,30 (2H. m. 4-CH e um de 8-CH₂). 2,80-3,40 (7H. m. 6-CH₂, 7-CH₂, 2-CH₂ e 3-CH).

EXEMPLO 3

Hidrogeno oxalato de 3-[5-(3-(1-fenil)etil-1,2,4-oxadiazol)ilo]quinuclidina

Este composto foi preparado a partir de 3-metoxycarbonil quinuclidina com oxima de propionamida de 2-fenilo e foi cristalizado a partir de éter dietílico, p.f. 102-103°C;

[Handwritten signature]

(Encon- C. 60,9; H. 6,0;
trado
N. 11,0. $C_{17}H_{21}N_3O \cdot (COOH)_2$ requer C. 61,1,
M. 6,2; N. 11,3%); m/e 283 (M^+ de base livre); δ
(D_2O , 360MHz) 1,67 (3H, d, J = 7Hz, CH_3),
1,66-1,79 (1H, m) com 1,83-1,96 (1H, m) e
2,05-2,21 (2H, m) para 5- CH_2 e 8- CH_2 , 2,56-2,62
(1H, m, 4-CH), 3,28-3,48 (4H, m, 6- CH_2 e
7- CH_2), 3,74-3,88 (3H, m, 2- CH_2 e 3-CH), 4,37
(1H, q, J = 7Hz, $CHCH_3$) e 7,30-7,42 (5H, m, Ph).

EXEMPLO 4

3-[5-(3-(1-Adamantanilo)-1,2,4-oxadiazol)ilo]quinuclidina

Este composto foi preparado a partir de 3-metóxicarbonil quinuclidina com oxima de carboxamida de 1-adamantano e foi cristalizado a partir de etanol, p.f. 205-206°C;

(Encon- C. 71,6; H. 8,7; N.
trado:
13,3. $C_{19}H_{27}N_3O \cdot 0.25H_2O$ requer C. 71,8; H.
8,7; N. 13,2%); m/e 313 ($[M+1]^+$ de base livre); δ
($CDCl_3$, 360MHz) 1,37-1,48 (1H, m) com 1,56-1,76
(3H, m) (5- CH_2 e 8- CH_2), 1,79 (6H, bs, 3x
adamantilo CH_2), 2,02 (6H, bs, 3x adamantilo CH_2),
2,08 (3H, bs, 3x adamantilo CH), 2,20-2,25 (1H, m,
4-CH), 2,82-3,07 (4H, m, 6- CH_2 e 7- CH_2),
3,14-3,34 (3H, m, 2- CH_2 e 3-CH).

EXEMPLO 5

Cloridrato de 3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Este composto foi preparado a partir de 3-metoxicarbonil-1-azabicyclo[2.2.1]heptano e oxima de carboxamida de ciclopropilo e foi cristalizado a partir de álcool isopropílico/éter, p.f. 157-159°C;

(Encontrado: C. 54,44; H. 6,63; N. 17,24.
C₁₁H₁₅N₃O. HCl requer C. 54,66; H. 6,67; N. 17,38%); m/e 205 (M⁺ de base livre); δ (D₂O, 360MHz) 0,96-1,01 (2H, m, ciclopropilo CH₂), 1,12-1,19 (2H, m, ciclopropilo CH₂), 1,98-2,32 (3H, m, ciclopropilo CH e 5-CH₂) e 3,29-3,86 (8H, m, remanescente de bicycloheptano H).

EXEMPLO 6

Cloridrato de 3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Este composto foi preparado a partir de oxima de carboxamida de ciclopropilo e 3-metoxicarbonil-1-viniloxycarbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (R.A. Olofson et al, Tet. Letts. 1977, 1567) e foi recristalizado a partir de álcool isopropílico/éter dietílico, p.f. 177-178°C;

Encon-: C.
trado
52,82; H. 6,27; N. 17,92. $C_{10}H_{13}N_3O \cdot HCl$
requer C. 52,75; H. 6,20; N. 18,45%; m/e 190
($(M-H)^+$ de base livre); δ (D_2O , 360MHz)
0,98-1,03 e 1,13-1,19 (cada 2H. cada m. 2 x
ciclopropilo CH_2). 2,09-2,17 (1H. m. ciclopropilo
CH). 2,71-2,77 (2H. m. 5- CH_2). 3,46 (2H. dd. J =
6Hz. 6- CH_2). 4,12-4,14 (2H. m. 2- CH_2). 7,27-7,30
(1H. m. 4-CH).

EXEMPLO 7

Cloridrato de 3-[5-(3-benzilo-1,2,4-oxadiazol)ilo]-1,2,5,6-
-tetrahidropiridina

Este composto foi preparado a partir de oxima de fenilacetamida e 3-metoxycarbonil-1-viniloxi-carbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridina e foi recristalizada a partir de metanol/éter dietílico. p.f. 154-158°C, Rf = 0,63 em diclorometano/metanol (20:1) sobre alumina.

EXEMPLO 8

Cloridrato de 3-[5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazole)ilo]-1,2,5,6-
-tetrahidropiridina

Este composto foi preparado a partir de oxima de carboxamida de isopropilo e 3-metoxycarbonil-1-viniloxi-carbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridina e foi recristalizado a partir de metanol/éter dietílico, p.f. 112°C, Rf= 0,28 em diclorometano/metanol (20:1) sobre sílica.

EXEMPLO 9

3-[3-(1-Hidróxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-quinuclidina. Hidrogeno oxalato

a) Oxima de amida de α -(tetrahidropiriraniloxi)benzilo

A uma solução de sódio (6,9 g, 300 mmoles) em metanol (1 litro) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (20,8 g, 300 mmoles) seguida por cianeto de α -(tetrahidropiriraniloxi)benzilo (43,4 g, 200 mmoles); J.R. Anderson R.L. Edwards e A.J.S. Whalley, J.C.S. Perkin I, 215, (1982). Após agitação durante 16 horas, a reacção foi filtrada, evaporada e dissolvida em éter seco (1 litro). No dia seguinte formou-se um precipitado branco (35,4 g, 71%); p.f. 90-92°C; Rf= 0,47 em diclorometano/metanol (9:1) sobre sílica;

(Encon- C. 62,2; H. 7,2; N. 11,2; $C_{13}H_{18}N_2O_3$
trado: requer : C. 62,3; H. 7,2; N. 11,2%); m/e 251
(M+H)⁺; δ (360MHz, d_6 -DMSO) 1,46-1,82 (6H. m. 3
x CH_2); 3,25-3,32 e 3,40-3,46 (0,33H e 0,67H.
cada m.um de CH_2O); 3,64-3,71 e 3,78-3,84
(0,67H e 0,33H, cada m.um de CH_2O); 4,49
4,71 (0,33H e 0,67H, cada t. cada J = 3Hz, CHO-);
5,01 e 5,03 (0,67H e 0,33H, cada s. PhCH); 5,22
e 5,26 (0,67H e 1,33H, cada s. NH_2); 7,25-7,46
(5H. m. C_6H_5); 9,10 e 9,24 (0,33H e 0,67H.
cada s. (=NOH).

b) 3-[3-(1-Fenil-1-tetrahidropirani-oximetilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo]-quinuclidina

A oxima de amida anterior (15,5 g, 60 mmoles) foi agitada em tetrahydrofurano seco (200 ml) com crivos moleculares 4A em pó (5 g) sob uma atmosfera de azoto seco durante 1 hora. Adicionou-se hidreto de sódio (2,4 g de uma dispersão a 60% em óleo, 60 mmoles) e a reacção foi aquecida a 50°C e durante 0,5 horas. Adicionou-se uma solução de quinuclidina-3-carboxilato de metilo (8,0 g, 48 mmoles) em tetrahydrofurano (50 ml) e a mistura de reacção foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. O óleo obtido após filtração e evaporação do solvente foi purificado por cromatografia de coluna sob sílica utilizando-se diclorometano/metanol (20:1) para produzir o composto do título sob a forma de um óleo amarelo pálido (12,7 g, 72%); $R_f=0,34$ em diclorometano/metanol (9:1) sobre sílica;



m/e 370 (M+H)⁺; δ (360MHz, CDCl₃)
 1,36-1,93 (10H, m, 5 x CH₂); 2,21-2,23 (1H, m,
 4-CH); 2,83-3,54 (8H, m, 3 x CH₂N e CH₂O);
 3,75-3,82 e 3,91-3,97 (1H, cada m, 3-CH); 4,69-4,71
 e 4,85-4,86 (1H, cada m, CH); 5,96 e 6,01 (1H,
 cada m, PhCH) e 7,27-7,55 (5H, m, C₆H₅).

Uma pequena porção do produto anterior foi precipitada como o sal de hidrogeno oxalato, p.f. 95-100°C;

(Encontrado: C, 58,2; H, 6,5; N, 8,7; C₂₁H₂₇N₃O₃·C₂H₂O₄·H₂O requer C, 57,9; H, 6,5; N, 8,8%).

c) 3-(3-(1-Hidroxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo)-quinuclidina. Hidrogeno oxalato

Tratou-se o tetrahidropiraniléter anterior (11,0 g, 29,8 mmoles) em metanol (250 ml) com ácido clorídrico aquoso (2N, 30 ml, 60 mmoles), durante 1 hora. O resíduo após evaporação dos sólidos solventes foi recolhido em diclorometano e água, foi arrefecido e então basificado com carbonato de potássio. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi re-extraída várias vezes com diclorometano. A evaporação dos extractos orgânicos combinados produzir o produto do título como a sua base livre (8,1 g, 95%); R_f = 0,5 em diclorometano/metanol (9:1) sobre alumina, a partir do qual se preparou o sal de hidrogeno oxalato, p.f. 105-107°C;

~~_____~~

(Encon- C. 54,1; H. 5,6; N. 10,1; $C_{16}H_{19}N_3O_2$.
trado:
 $C_2H_2O_4$. 1,5 H_2O requer C. 54,0; H. 5,5; N.
10,5%); m/e 286 $(M+H)^+$; δ (360MHz, D_2O) 1,6-1,8
(1H. m. um de CH_2); 1,85-1,96 (1H. m. um de
 CH_2); 2,06-2,22 (2H. m. CH_2CH_2); 2,10-2,14 (1H.
m. 4-CH); 3,34-3,43 (4H. m. 2 x CH_2N); 3,77-3,79
(2H. m. CH_2N); 3,88-3,89 (1H. m. 3-CH); 6,06 (1H.
s. PhCH); 7,43-7,49 (5H. m. C_6H_5).

EXEMPLO 10

3-[3-(1-Acetoxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-quinu-
clidina. Hidrogeno oxalato

Tratou-se 3-[3-(1-tetrahidropirani-
loxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-quinuclidina (360
mgs., 1 mmoles) em ácido acético (10 ml) com cloreto de aceti-
lo (1 ml) à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se
tolueno seco (100 ml) e os solventes foram removidos sob vácuo.
O residuo foi basificado com uma solução saturada fria de car-
bonato de potássio e foi extraído em diclorometano. O mate-
rial isolado a partir dos extractos orgânicos (170 mgs, 52%)
foi cristalizado como o sal de hidrogeno oxalato, p.f. 80-82°C
 $R_f = 0,66$ em diclorometano/metanol (20:1) sobre alumina;

m/e 328

(M+H)⁺; (Encon- C. 57,4; H. 5,6; N. 10,2;
trado:
C₁₈H₂₁N₃O₃ · C₂H₂O₄ requer C. 57,6; H.
5,6; N. 10,1%); δ (360MHz, D₂O 1,66-1,80 (m, 1H,
um de CH₂); 1,82-1,92 (1H, m, um de CH₂);
2,04-2,22 (2H, m, CH₂); 2,22 (3H, s, CH₃O);
2,60-2,64 (1H, m, 4-CH); 3,32-3,42 (4H, m, 2 x
CH₂N); 3,77-3,80 (2H, m, CH₂N); 3,89-3,94 (1H, m,
3-CH); 6,95 (1H, s, PhCH) e 7,47-7,54 (5H, m,
C₆H₅).

EXEMPLO 11

3-(3-Benzoil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-quinuclidina.
Sesquioxalato

Agitou-se 3-[3-(1-hidróxi-1-fenil-
metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina (8,1 g, 28,4 mmoles)
em diclorometano (500 ml) com dióxido de manganésio activado
(50 g). Após 0,5 horas, a mistura de reacção foi filtrada e o
dióxido de manganésio foi lavado repetidamente com diclorome-
tano. A solução obtida foi novamente filtrada através de Flo-
risil (100-120 mesh) e foi evaporada para produzir o composto
do título na forma da sua base livre (6,1 g, 75%); R_f = 0,18
em diclorometano/metanol (99:1) sobre alumina. Este material
em éter foi cristalizado como o sal sesquioxalato, p.f. 82 -
-85°C;

(Encon-: C, 53,1; H, 4,8; N, 10,2;
trado
 $C_{16}H_{17}N_3O_2 \cdot 1,5 C_2H_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$
requer C, 53,4; H, 4,9; N, 9,8%); δ (360MHz,
 D_2O) 1,90-1,97 (2H, m, CH_2); 2,16-2,23 (2H, m,
 CH_2); 2,73-2,76 (1H, m, 4-CH); 3,40-3,52 (4H, m, 2

x CH_2N); 3,79-3,92 (2H, m, CH_2N); 4,10-4,11 (1H,
m, 3-CH); 7,6 (2H, t, $J = 8Hz$, 3-H e 5-H de
 C_6H_5); 7,84 (1H, t, $J = 7Hz$, 4-H de C_6H_5) e
8,20-8,22 (2H, dd, $J = 7$ e $1Hz$, 2-H e 6-H de
 C_6H_5).

EXEMPLO 12

3-[3-(1-Hidróxi-1-feniletil)-1,2,4-oxadiaeol-5-il]-quinuclidina. Hidrogeno oxolato

Tratou-se 3-(3-benzoil-1,2,4-oxa-
diazol.-5-il)-quinuclidina (1,0 g, 3,5 mmoles) em THF seco
sob uma atmosfera de azoto seco com cloreto de magnésio de me-
tilo à temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de se tem-
perar com uma solução saturada de cloreto de amônio. A camada
orgânica foi separada e a aquosa foi extraída várias vezes com
diclorometano. Os extractos combinados foram filtrados através
de Florisil e foram evaporados para produzirem um sólido bran-
co (1,0 g, 97%), p.f. 114-117°C; $R_f = 0,1$ em diclorometano /
/metanol (9:1) sobre sílica. O sólido em éter foi tratado com
uma solução oxálica etérica para produzir o sal de hidrogeno
oxalato, p.f. 55-60°C;

[Handwritten signature]

Encon-
trado: C. 56,5; H. 6,1; N.
10,0 C₁₇H₂₁N₃O₂ · C₂H₂O₄ · 0,9 H₂O
requer C. 56,3; H. 6,2; N. 10,4%); δ (360MHz,
D₂O) 1,73-2,14 (4H, 2 x CH₂); 1,99 (3H, s,
CH₃); 2,61-2,62 (1H, m, 4-CH); 3,35-3,42 (4H, m, 2
x CH₂N); 3,75-3,79 (2H, m, CH₂N); 3,84-3,88 (1H,
m, 3-CH) e 7,37-7,50 (5H, m, C₆H₅).

EXEMPLO 13

3-[3-(1,1-Difenil-1-hidroximetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-
-quinuclidina. Hidrogeno oxalato

Tratou-se 3-(3-benzoilo-1,2,4-oxa-
diazole-5-ilo)-quinuclidina (566 mgs, 2 mmoles) em THF seco
sob uma atmosfera de azoto seco com brometo de fenil magnésio
(2 ml de uma solução 3M, 6 mmoles) à temperatura ambiente du-
rante 0,5 horas. Adicionou-se cloreto de amônio saturado e a
mistura foi dividida e extraída duas vezes com diclorometano.
O material isolado a partir dos extractos orgânicos combinados
foi purificado por cromatografia de coluna utilizando-se alu-
mina neutra com diclorometano/metanol (99:1) para produzir a
base livre do composto do título sob a forma de um óleo amare-
lo pálido (361 mgs, 58%); R_f = 0,86 em diclorometano/metanol
(9:1) sobre alumina. O óleo anterior foi cristalizado como o
sal de hidrogeno oxalato, p.f. 65-70°C;

(Encontrado: C, 61,0; H, 5,4; N, 8,8;

$C_{22}H_{23}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1,1 H_2O$ requer

C, 61,2; H, 5,8; N, 8,9%; m/e 362 (M + H)⁺;

δ (360 MHz, D_2O). 1,72 - 2,24 (4H, m, 2 x CH_2);

2,63 - 2,64 (1H, m, 4-CH); 3,35 - 3,42 e 3,77 -

3,82 (6H, m, 3 x CH_2N); 3,92 - 3,94 (1H, m, 3-CH)

e 7,36 - 7,44 (10H, m, 2 x C_6H_5)

EXEMPLO 14

3-[3-(2-Metoxi-1-feniletênio)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-quinuclidina. Hidrogênio cloreto

Tratou-se cloreto de fosfônio de trifênio de metoximetilo (2,9 g, 8,5 mmoles) com fenil lítio (1,7M, 5 ml, 8,5 mmoles) em tetrahydrofurano (200 ml) à temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura de reação foi arrefecida até -60°C e adicionou-se gota a gota 3-(3-benzoilo-1,2,4-oxadiazole-5-ilo)-quinuclidina (1,6 g, 5,6 mmoles) em tetrahydrofurano (50 ml). A reação foi mantida a -60°C durante 0,5 horas, e depois foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O resíduo após filtração e evaporação foi triturado com éter para precipitar o óxido de trifênil fosfina e o subrenadante foi tratado com cloreto de hidrogênio étereo em excesso. Este foi recristalizado a partir de propano-2-ol/éter dietílico para proporcionar o produto do título sob a forma de um sólido branco (900 mg, 35%);

[Handwritten signature]

p.f. = 199 - 200°C (Encon- : C.
trado
61,7; H. 6,4; N. 12,0; C₁₈H₂₁O₂ · HCl. 0,1.
H₂O requer C. 61,8; H. 6,4; N. 12,0%.); m/e 312
(M + H)⁺; δ (360 MHz. D₂O) 1,92 - 2,18 (4H. m.
2 x CH₂); 2,65 - 2,67 (1H. m. 4-CH); 3,38 - 3,46
(4H. m. 2 x CH₂N); 3,81 - 3,96 (3H. m. 1 x CH₂N
e 3-CH); 3,89 e 3,96 (3H. cada s. OCH₃); 7,08
e 7,56 (1H. cada s. CH = C) e 7,35 - 7,50 (5H. m.
C₆H₅).

EXEMPLO 15

3-[5-(1-Hidróxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-3-ilo]-quinu-
clidina. Hidrogeno oxalato

a) Oxima de quinuclidina-3-carboxamida

Dissolveu-se metal de sódio (1,46 g, 53 mmoles) em metanol seco (500 ml) e adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (4,4 g, 64 mmoles) seguido por quinuclidina-3-carbonitrilo (7,2 g, 53 mmoles). Após agitação durante 16 horas, a mistura de reacção foi filtrada e evaporada. O produto de amida foi purificado por cromatografia sobre alumina para produzir o composto do título sob a forma de um óleo amarelo pálido (5,2 g, 58%); p.f. 160-162°C; R_f = 0,15 em diclorometano/metanol (9:1) sobre sílica:

[Handwritten signature]

(Encon-
trado: C. 56,0; H. 8,7; N. 24,0;
C₈H₁₅N₃O_{0,15}H₂O requer C. 55,9; H. 8,8;
N. 24,4 %); m/e 170 (M + H)⁺; δ (360 MHz,
d₆-DMSO) 1,19 - 1,95 (4H, m. 2 x CH₂); 2,26 -
2,32 (1H, m. 4-CH); 2,49 - 2,73 (6H, m. 3 x CH₂N);
3,11 (1H, ddd, J = 2, 7 e 8 Hz, 3-CH); 3,35 (2H,
amplo s. (troca D₂O), NH₂); 9,0 (1H, amplo s.
(troca D₂O), NOH).

b) 3-[5-(1-Fenilo-1-tetrahidropirani-oximetilo)-1,2,4-oxadiazole-3-ilo]-quinuclidina

A oxima de amida anterior (95 g, 29,6 mmoles) foi agitada em THF seco (200 ml) com crivos moleculares em pó (5 g) sob uma atmosfera de azoto seco durante 0,5 horas. Adicionou-se hidreto de sódio (1,18 g de uma dispersão a 60% em óleo, 29,6 mmoles), a solução foi aquecida até ao refluxo durante 15 minutos e depois adicionou-se éster metílico de ácido α-tetrahidropirani-oxi-fenilacético (7,25 g, 29,6 mmoles) em THF seco (100 ml) e a reacção foi aquecida até ao refluxo durante 2 horas. A reacção foi filtrada e evaporada e o resíduo foi cromatografado sobre sílica utilizando-se diclorometano/metanol (9:1) para produzir a base livre do oxadiazole do título, (3,5 g, 36%) R_f = 0,35 em diclorometano/metanol sobre sílica;

m/e 370 (M + H)⁺; δ(360 MHz, CDCl₃) 1,32 - 1,93 (10H, m. 5 x CH₂); 2,26 - 2,3 (1H, m. 4-CH); 2,96 - 3,24 (8H, m. 3 x CH₂H e 1 x CH₂O); 3,69 - 3,75 e 3,80 - 3,90 (1H, cada m. 3-CH); 4,69 - 4,70 e 4,85 - 4,87 (1H, cada m. CH (OCH)OCH₂); 5,99 e 6,01 (1H, cada s. PhCH) e 7,22 - 7,56 (5H, m. C₆H₅).

Para análise de uma pequena porção do produto anterior, este foi precipitado sobre a forma do sal de sesqui oxalato, p.f. 78-89°C; (Encontrado: C, 56,8; H, 6,3; N, 8,0; $C_{21}H_{27}N_3O_3 \cdot 1,5 (C_2H_2O_4)$ requer C, 57,1; H, 6,0; N, 8,3%).

c) 3-[5-(1-Hidróxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-3-ilo]-quinuclidina. Hidrogeno oxalato

O éter de tetrahidropiraniolo anterior (3,2 g, 8,7 mmoles) em metanol (100 ml) foi tratado com ácido clorídrico aquoso (2N, 10 ml, 20 mmoles). Após agitação durante 1,5 horas, o solvente foi extraído por evaporação e o resíduo foi basificado com carbonato de potássio saturado e foi extraído com diclorometano. A evaporação dos extractos orgânicos produziu o produto do título, (2,2 g, 89%); $R_f = 0,53$ em diclorometano/metanol (9:1) sobre alumina. Este material em éter, foi tratado com um excesso de ácido oxálico de i-propanol para produzir o sal de hidrogeno oxalato, p.f. = 75°C (dec);

(Encontra^{do} C, 55,7; H, 5,8; N, 10,4; $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75 H_2O$ requer C, 55,6; H, 5,8; N, 10,8%; m/e 286 ($M + H$)⁺; δ (360 MHz, D_2O); 1,8 - 2,2 (4H, m, 2 x CH_2); 2,50 - 2,53 (1H, m, 4-CH); 3,28 - 3,45 (4H, m, 2 x CH_2N); 3,62 - 3,78 (3H, m, 3-CH e CH_2N); 6,18 (1H, s, PhCH) e 7,45 - 7,52 (5H, m, C_6H_5).

EXEMPLO 16

3-[3-(1,1-Difenil-1-hidroximetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina. Hidrogeno oxalato

a) 1-t-Butiloxicarbonilo-3-metoxicarbonilo-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Foi deixado em repouso em cloreto de hidrogênio metanólico saturado (600 ml) durante 16 horas. A mistura de reação foi evaporada in vacuo e o resíduo foi seco sobre pentóxido de fósforo durante 16 horas. O sólido obtido foi suspenso em diclorometano seco (1 litro), adicionou-se trietilamina (92 ml, 0,66 moles) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Adicionou-se di-t-butildicarbonato (96,0 g, 0,44 moles) durante 15 minutos, depois a reação foi agitada durante 6 horas à temperatura ambiente, foi filtrada, e foi lavada com HCl 0,5 M (2 x 500 ml), água (2 x 500 ml) e finalmente bicarbonato de sódio saturado (1 x 500 ml). A camada orgânica resultante foi seca (sulfato de sódio) e depois foi evaporada para produzir um óleo cor de laranja que foi destilado sob pressão reduzida para produzir a tetrahidropiridina requerida, como um óleo amarelo pálido (65,2 g, 82%); p.e. 134-136°C (1,5 mm Hg); Rf = 0,75 em acetato de etilo sobre sílica;

(Encontra C, 59,5; H, 7,9; N,

5,7; $C_{12}H_{19}NO_4$ requer C, 59,7; H, 7,9; N, 5,8%; m/e 240 (M-H)⁺; δ (360MHz, $CDCl_3$) 1,48 (9H, s, C_4H_9); 2,26-2,36 (2H, m, =CHCH₂); 3,48 (2H, dd, J = 6Hz, CH₂N); 3,76 (3H, s, OCH₃); 4,08-4,14 (2H, m, CH₂N); 7,02-7,10 (1H, m, =CH).

b) 1-t-Butiloxicarbonilo-3-[3-(1-fenil-1-tetrahidropiraniloxi-metilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Agitou-se oxima de amida de -tetrahidropiraniloxi)benzilo (7,5 g, 30 mmoles) em tetrahidrofurano seco (100 ml) com crivo moleculares 4A em pó (5 g) sob uma atmosfera de azoto seco durante (1,2 g de uma dispersão de 60% em óleo, 30 mmoles) e a reacção foi aquecida até ao refluxo durante 0,5 horas. A reacção foi arrefecida e adicionou-se uma solução do éster anterior (7,2 g, 30 mmoles) em tetrahidrofurano seco (50 ml) e a mistura de reacção foi aquecida até ao refluxo durante 2 horas. O óleo obtido após filtração e evaporação do solvente foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica, utilizando-se diclorometano/metanol (99:1) para produzir um óleo (4,3 g, 32%); $R_f = 0,49$ em diclorometano/metanol sobre sílica; este foi utilizado directamente na etapa seguinte.

c) 1-t-Butiloxicarbonilo-3-[3-(1-hidróxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina

O oxadiazole anterior (4 g, 9,1 mmoles) em etanol (100 ml) e água (0,5 ml) foi tratado com p-tolueno sulfonato de piridina (500 mg, 2 mmoles) e a mistura de reacção foi agitada a 55°C durante 16 horas. O resíduo, após evaporação do solvente, foi dividido entre acetato de etilo e água. A evaporação dos extractos orgânicos combinados e a purificação por cromatografia de coluna sobre sílica utilizando-se diclorometano/metanol (98:2) produziu um óleo (2,0 g, 62%); $R_f = 0,15$ em diclorometano/metanol (99:1) sobre sílica;

m/e 358

(M+H)⁺: δ (360MHz, CDCl₃) 1,23-2,0 (10H, m. 5 x
CH₂): 1,48 (9H, s. C₄H₉): 2,32-2,41 (2H, m.
CH₂C=): 3,52-3,57 e 3,76-4,02 (4H, cada m. CH₂O

e CH₂N): 4,32 (2H, amplo s. =CCH₂N): 4,71 e
4,84 (1H, cada t. cada J = 3Hz, OCHO): 5,97 e 6,03
(1H, cada s. PhCH): 7,16 (1H, amplo s. CH=) e
7,26-7,56 (5H, m. C₆H₅).

d) 1-t-Butiloxicarbonilo-3-(3-benzoilo-1,2,4-oxadiazole-5-
-ilo)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

O produto anterior (1,9 g, 5,3 mmoles) em diclorometano (100 ml) foi tratado a 20°C com dióxido de magnésio (10 g) durante 0,5 horas. A filtração e a evaporação do solvente orgânico produziu um óleo (1,9 g, 100%); Rf= 0,46 em diclorometano/metanol (99:1) sobre sílica.

e) 1-t-Butiloxicarbonilo-3-[3-(1,1-difenilohidroximetilo)-
-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina

O produto anterior (1,8 g, 5,1 mmoles) em tetrahidrofurano (50 ml), sob uma atmosfera de azoto seco, foi tratado com brometo de fenil magnésio (3 ml de uma solução 3M em éter, 9 mmoles) durante 1 hora antes do temperamento com cloreto de amônio saturado. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída várias vezes com diclorometano. Os extractos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia de co-

luna para produzir o composto do título sob a forma de um óleo (1,0 g, 48%); $R_f = 0,22$ em diclorometano/metanol (99:1) sobre sílica

(Encon- C. 67,3; H. 6,2; N. 9,1;
trado:
 $C_{25}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,6H_2O$ requer C. 67,6; H.
6,4; N. 9,5%); m/e 416 ($M-OH$)⁺; δ (360MHz,

$CDCl_3$) 1,48 (9H, s, C_4H_9); 2,36-2,44 (2H, m, $CH_2CH=$); 3,56 (2H, dd, $J = 6Hz$, CH_2N); 4,37 (2H, amplo s, $NCH_2C=$) e 7,3-7,6 (11H, m, 2 x C_6H_5 e $CH=$).

f) 3-[3-(1,1-Difenilo-1-hidroximetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina. Hidrogeno oxalato

A tetrahidropiridina N-protegida anterior (0,9 g, 2,1 mmoles) foi agitada em diclorometano (50 ml) e foi tratada com ácido trifluoroacético (2,85 g, 25 mmoles) durante 16 horas. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dividido entre carbonato de potássio saturado frio e diclorometano. O material isolado da camada orgânica (560 mg, 80%; $R_f = 0,18$ em diclorometano/metanol (99:1) sobre alumina) foi tratado com uma solução oxálica etérea para produzir o sal de hidrogeno oxalato, p.f. 118-120°C (dec);

(Encon- C.
trado:
58,9; H. 5,1; N. 8,70; $C_{20}H_{19}N_3O_2 \cdot 1,5$
($C_2H_2O_4$) requer C. 59,0; H. 4,7; N. 9,0%);
 m/e 334 ($M+H$)⁺; δ (360MHz, D_2O) 2,6-2,8 (2H, m, $=CHCH_2$); 3,42-3,45 (2H, m, NCH_2); 4,1-4,16 (2H, m, $NCH_2C=$) e 7,32-7,44 (11H, m, 2 x C_6H_5 e $=CH$).

EXEMPLO 17

3-[3-(1-Hidróxi-1-fenilmetilo)-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina. Trifluoroacetato

O derivado de 1-t-butiloxicarboni-
lo-1,2,5,6-tetrahidropiridina preparado no Exemplo 16c (250 mg)
em diclorometano (2 ml) foi tratado a 20° durante 16 horas com
ácido trifluoroacético (1 ml). A evaporação dos solventes seguiu
da por trituração exaustiva com éter anidro produziu uma goma
que solidificou sob a forma de uma espuma branca após secagem;

p.f. 45-47°; δ (250MHz,
d₆-DMSO) 2,42-2,55 (2H, m, CH₂); 3,08-3,22 (2H,
m, CH₂CH₂N); 3,82-3,98 (2H, m, NCH₂C=);
5,76-5,84 (1H, s, PhCH); 6,24-6,56 (1H, amplo s, OH);
7,06-7,15 (1H, m, CH=) e 7,16-7,40 (5H, m,
C₆H₅).

EXEMPLO 18

Cloridrato de 3-[5-(3-[4-clorofenil]-1,2,4-oxadiazol)-ilo]-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Adicionou-se hidreto de sódio (0,68
g de uma dispersão a 55% em óleo, 16 mmoles) a uma suspensão
agitada de oxima de 4-clorôfenilcarboxamida (3,62 g, 21 mmoles)
e de crivos moleculares 4A (30 g) em tetrahidrofurano anidro

(60 ml) sob uma atmosfera de nitrogénio, e a mistura de reacção foi aquecida a 50°C durante 0,75 horas. Adicionou-se 3-metoxi-carbonilo-1-viniloxicarbonilo-1,2,5,6-tetrahidropiridina (R.A. Olofson *et al*, *Tet Letts*. 1977, 1567, 3,0 g, 14 mmoles) e a mistura de reacção foi agitada ao mesmo tempo que se mantinha o aquecimento sob refluxo durante 2 horas. A mistura de reacção foi arrefecida adicionou-se água e recolheu-se a camada orgânica. Extrauiu-se o extracto aquoso com diclorometano (5 vezes) e os orgânicos combinados foram secos (sulfato de sódio) e evaporados para produzirem um sólido cor de laranja. O produto foi purificado por cromatografia de coluna alumina neutra utilizando-se diclorometano/metanol (gradiente, 100:1 para 10:1). Uma segunda coluna sobre eluente produziu a base livre do composto do título. O sal cloridrato tinha um p.f. de 292°C (metanol/éter diétilico);

(Encon-
trado: C, 51,92; H, 4,46; N, 13,76.
C₁₃H₁₂ClN₃O.HCl requer C, 52,36; H, 4,39; N,
14,09%); m/e 260 (M-H)⁺ de base livre); δ (D₂O,
360MHz) 2,76-2,85 (2H, m, 5-CH₂), 3,48 (2H, dd, J =
6Hz, 6-CH₂), 4,18-4,28 (2H, m, 2-CH₂), 7,40-7,46
(1H, m, 4-CH), 7,56-7,66 e 7,94-8,02 (cada 2H, cada
m, 4 x fenilo . H).

EXEMPLO 19

Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol)-
-ilo]-endo-5-hidroxi-1-azabicciclo[2.2.1]heptano

a) trans-3,4-Dimetoxicarbonilpirrolidina

Este foi preparado a partir de glicina e dimetilfumarato pelo processo referido por Joucla et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1985), 1566.

b) 1-Metoxicarbonilmetilo-trans-3,4-dimetoxicarbonilo pirrolidona

Uma solução de trans-3,4-dimetoxicarbonilo pirrolidina (4,1 g, 22 mmoles) em xileno (30 ml) foi adicionada a uma suspensão agitada rapidamente de carbonato de potássio (7 g) em xileno (150 ml), a 120°C. Após 0,25 horas, adicionou-se gota a gota uma solução de metilbromoacetato (3,45 g, 22,5 mmoles) em xileno (30 ml) e a mistura foi agitada rapidamente a 140°C durante 2 horas. A solução foi decantada do resíduo inorgânico que foi recolhido em água (100 ml) e que foi extraído em diclorometano (3 x 150 ml). Os orgânicos combinados foram secos (sulfato de sódio) e o solvente foi removido sobre vácuo para produzir o triéster do título sob a forma de um líquido amarelo (6 g);

δ (360MHz, CDCl_3) 2,96-3,11 (4H, m, 2CH_2 e 5CH_2), 3,31 (1H, d, $J = 16,5\text{Hz}$, um de NCH_2), 3,38 (1H, d, $J = 16,5\text{Hz}$, um de NCH_2), 3,46-3,52 (2H, m, 3CH e 4CH), 3,74 (9H, s, $3 \times \text{CH}_3$).

c) 3-Metoxicarbonilo-5,5-dimetoxi-1-azabicciclo[2.2.1]heptano

Adicionou-se gota a gota uma solução de 1-metoxycarbonilmetilo-trans-3,4-dimetoxycarbonilpirrolidina (5 g, 19,31 mmoles) em tolueno (75 ml) durante um período de 1 hora a uma solução agitada rapidamente de potássio-t-butóxido (0 g, 80 mmoles) em tolueno (250 ml) a 130°C. A mistura foi submetida ao refluxo durante 4 horas, foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionou-se gota a gota ácido clorídrico concentrado (75 ml) e agitou-se durante 0,25 horas. A fase orgânica foi extraída com mais porções de ácido clorídrico (3 x 50 ml) e o aquoso combinado foi aquecido a 110°C durante 16 horas. O solvente foi então removido in vacuo e o resíduo foi seco e recolhido em metanol (saturado com cloreto de hidrogénio, 150 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (50 ml), foi basificado para pH>10 com carbonato de potássio e foi extraído com diclorometano (5 x 150 ml). Os extractos combinados foram secos (sulfato de sódio) e o resíduo remanescente após remoção dos solventes foi cromatografado através de sílica-gel, utilizando-se diclorometano/metanol (93:7) como eluente, para produzir o éster do título sob a forma de um líquido amarelo (0,5 g). Preparou-se uma amostra analítica na forma do sal de hidrogeno oxalato,

p.f. 134,5-136,5°C (propan-2-ol); (Encontrado
C, 47,04; H, 6,20; N, 4,50. $C_{10}H_{17}NO_4$.
(CO_2H)₂ requer C, 47,21; H, 6,27; N, 4,59%);
δ (360MHz, $CDCl_3$) 2,44 (1H, dd, J = 9,8 e
3,2Hz), 2,63 (1H, dd, J = 12,7 e 3,2Hz), 2,77 (1H,
d, J = 12,7Hz), 2,80-3,10 (5H, m), 3,11 (3H, s,
 OCH_3), 3,24 (3H, s, OCH_3), 3,71 (3H, s,
 CO_2CH_3).

d) exo-3-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazole)ilo]-5,5-dimetoxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Adicionou-se hidreto de sódio (0,34 g de uma dispersão a 55% em óleo, 7,7 mmoles) a uma suspensão agitada de oxima de isopropilcarboxamida (0,714 g, 7,0 mmoles) e de crivos moleculares 4A (10 g) em tetrahidrofurano anidro (50 ml) sob uma atmosfera de azoto. A mistura de reacção foi agitada a 55°C durante 1,5 horas. O éster precedente (1,0 g, 4,65 mmoles) foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada ao mesmo tempo que se aquecida sob refluxo durante 3 horas, tendo-se depois arrefecido até à temperatura ambiente. Adicionou-se água (30 ml) seguida por diclorometano (50 ml) e a mistura foi agitada durante 10 minutos e depois foi filtrada. A camada orgânica foi separada e o aquoso foi re-extraído com diclorometano. Os orgânicos combinados foram secos (sulfato de sódio) e depois evaporados até à secura. O resíduo foi dissolvido numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se metóxido de sódio (0,27 g, 5 mmoles). Após agitação durante 2 horas, o metanol foi evaporado e o resíduo foi recolhido em diclorometano, foi lavado com água, foi seco (sulfato de sódio) e foi evaporado até à secura para produzir um óleo cor de laranja que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica utilizando-se diclorometano/metanol (50:1). O composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo pálido

(0,34g, 27%); m/e 252 (M-CH₃)⁺;
 CI⁻, m/e 266 (M-H)⁻. (Encontrado: CI⁻, (M-H)⁻,
 266,1524. C₁₃H₂₀N₃O₃ requer 266,1505); δ
 (CDCl₃, 250MHz) 1,33 (6H, d, J = 7Hz, 2 x CH₃),
 2,45 (dd, J = 2,15Hz), 2,77 (dd, J = 2,10Hz) e
 2,90-3,20 (total 8H, m, isopropil-CH, 2-CH₂, 4-CH,
 6-CH₂ e 7-CH₂), 3,23 (3H, s, OCH₃), 3,27 (3H,
 s, OCH₃), 3,46-3,56 (1H, m, 3-CH).

e) exo-3-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ona

Adicionou-se ácido perclórico arrefecido em gelo (solução a 70% em água, 8 ml) ao cetil precedente (0,33 g, 1,24 mmoles) com agitação e aqueceu-se a 85°C durante 0,5 horas. A solução foi arrefecida, adicionaram-se água (40 ml) e diclorometano (60 ml) e o aquoso foi basificado para pH 10 com carbonato de potássio. A mistura foi filtrada através de hyflo e a camada orgânica foi separada. O aquoso foi re-extraído com diclorometano/2 vezes) e os orgânicos combinados foram (sulfato de sódio) e depois foram evaporados para produzirem um óleo amarelo que foi cristalizado por precipitação

(0,26g.
95%). p.f 51-52°C. Rf = 0,24 em diclorometano /
meta nol (9:1) sobre sílica; m/e 222 (M+H)⁺; (Encontrado
(M+H)⁺, 222, 1229. C₁₁H₁₆N₃O₂ requer

222, 1242); $\nu_{\max}$ (nujol) 1750cm⁻¹; δ (CDCl₃,
360MHz) 1,34 (6H, d, J = 7Hz, 2 x CH₃), 2,93 (dd, J
= 4,18Hz) e 3,02-3,32 (total 8H, m, isopropil-CH,
2-CH₂, 4-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂), 3,40-3,55 (1H,
m, 3-CH).

f) Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-endo-5-hidróxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Adicionou-se borohidreto de sódio (79 mg, 2 mmoles) a uma solução arrefecida em gelo de cetona precedente (230 mg, 1 mmole) em etanol (30 ml) e agitou-se durante 0,5 horas e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 0,5 horas. O solvente foi eva

porado e o resíduo foi recolhido em diclorometano. Adicionou-se água e basificou-se para pH 10 com carbonato de potássio. A camada orgânica foi separada e o aquoso foi re-extraído com diclorometano (três vezes). Os orgânicos combinados foram secos (sulfato de sódio) e evaporados para produzirem um óleo amarelo (200 mg, 90%). O sal de hidrogeno oxalato tinha um p.f. de 174-178°C (metanol).

(Encon- C, 49,75; H, 6,11; N, 13,36. $C_{11}H_{17}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ requer C. 49,84; H, 6,11; N, 13,41); m/e 223 (M^+ de base livre base); (Encon- M^+ (base livre), 223,1308. trado: $C_{11}H_{17}N_3O_2$ requer 223,1321); δ (D_2O , 360MHz) 1,29 (6H, d, J = 7Hz, 2 x CH_3), 2,96 (1H, dt, J = 3,12Hz, 6-CH), 3,12 (1H, septet, J = 7Hz, isopropil-1-CH), 3,40 (1H, d, J = 4,5Hz, 4-CH), 3,45 (1H, d, J = 10Hz, 7-CH), 3,51 (1H, dd, J = 2,5, 10Hz, 7-CH), 3,76-3,98 (3H, m, 2- CH_2 e 6-CH), 4,35 (1H, dd, J = 6,8Hz, 3-CH), 4,77-4,86 (1H, m, 5-CH).

EXEMPLO 20

Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-endo-5-hidróxi-1-azabicciclo[2.2.1]heptano

a) exo-3-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-5,5-dimetóxi-1-azabicciclo[2.2.1]heptano

O composto do título foi obtido (0,76 g, 62%) a partir de 3-metoxicarbonilo-5,5-dimetoxi-1-

-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,0 g, 4,56 mmoles) e oxima de ciclopropilcarboxamida (0,70 g, 7 mmoles) conforme descrito no Exemplo 19d: Rf = 0,55 em diclorometano/metanol (8:1) sobre sílica;

m/e 266 (M+H)⁺; (Encontrado: (M+H)⁺, 266,1530. C₁₃H₂₀N₃O₃ requer 266,1505); δ (CDCl₃, 360MHz) 1,00-1,07 (4H, m, 2 x ciclopropil 1-CH₂), 2,01-2,12 (1H, m, ciclopropil -CH), 2,42 (dd, J = 3,13Hz), 2,72 (dd, J = 3,10Hz), 2,89-3,02 (m) e 3,03-3,18 (total 7H, m, 2-CH₂, 4-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂), 3,21 (3H, s, OCH₃), 3,26 (3H, s, OCH₃), 3,40-3,45 (1H, m, 3-CH).

b) exo-3-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-ona

O composto do título foi obtido (115 mg, 22%) a partir de ácido perclórico (solução a 70%, 15 ml) e do cetal anterior (0,64 g, 2,4 mmoles) conforme descrito no Exemplo 19e excepto que a mistura de reacção foi aquecida durante 1,5 horas e o produto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica utilizando-se diclorometano/metanol (50:1). Rf = 0,25 em diclorometano/metanol (10:1) sobre sílica;

1760cm⁻¹; m/e. Cl⁺, 220 (M+H)⁺; (Encontrado: (M+H)⁺, 220,1078. C₁₁H₁₄N₃O₂ requer 220,1086); δ (CDCl₃, 250MHz) 0,94-1,14 (4H, m, 2 x ciclopropil -CH₂), 1,92-2,18 (1H, m, ciclopropil -CH), 2,90 (dd, J = 4,17Hz) e 3,02-3,64 (total 8H, m, 2-CH₂, 3-CH, 4-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂).



c) Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-endo-5-hidróxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

A base livre do composto do título foi obtida (50 mg, 45%) a partir de cetona precedente (110 mg, 0,5 mmoles) e de borohidreto de sódio (38 mg, 1 mmoles), conforme descrito no Exemplo 19f. O sal de hidrogeno oxalato tinha um p.f. de 190-192°C (metanol).

(Encon-
trado: C. 49,91; H. 5,56; N.
13,31. $C_{11}H_{15}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ requer C.
50,16; H. 5,50; N. 13,50); m/e 221 (M^+ de base
livre); (Encon-
trado: M^+ (base livre). 221,1149.
 $C_{11}H_{15}N_3O_2$ requer 221,1164); δ (D_2O ,
360MHz) 0,95-1,00 (2H, m, ciclopropil $-CH_2$).
1,10-1,17 (2H, m, ciclopropil $-CH_2$). 2,07-2,15 (1H,
m, ciclopropil $-CH$). 2,94 (1H, dt. J = 3,5. 12,5Hz.
6-CH). 3,37 (1H, d, J = 5Hz. 4-CH). 3,43 (1H, d, J =
10Hz. 7-CH). 3,50 (1H, dd, J = 3,10Hz. 7-CH).
3,76-3,94 (3H, m, 2- CH_2 e 6-CH). 4,31 (1H, dd, J
= 5,5. 8,5Hz. 3-CH). 4,76-4,85 (1H, m, 5-CH).

EXEMPLO 21

Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-n-propilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-endo-5-hidróxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

a) exo-3-[5-(3-n-propilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-5,5-dimetóxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

O composto do título foi obtido (0,14 g, 20%) a partir de 3-metoxycarbonilo-5,5-dimetóxi-1-azabicyclo/2.2.1/heptano (0,58 g, 2,7 mmoles) e de oxima de butanamida (0,413 g, 4,0 mmoles), conforme descrito no Exemplo 19d. Rf = 0,48 em diclorometano/metanol (8:1) sobre sílica;

m/e

268 (M+H)⁺; δ (CDCl₃, 250MHz) 0,99 (3H, t, J = 7,5Hz, CH₃), 1,75 (2H, sextet, J = 7,5Hz, CH₂CH₂CH₃), 2,68 (2H, t, J = 7,5Hz, CH₂CH₂CH₃), 2,44 (dd, J = 4, 12,5Hz), 2,75 (dd, J = 4,10Hz) e 2,92-3,20 (total 7H, 2-CH₂, 4-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂), 3,22 (3H, s, OCH₃), 3,27 (3H, s, OCH₃), 3,46-3,54 (1H, m, 3-CH).

b) exo-3-[5-(3-n-propilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-ona

O composto do título foi obtido (55 mg, 56%) a partir de ácido perclórico (solução a 70%, 3 ml) e do cetal anterior (120 mg, 0,45 mmoles) conforme descrito no Exemplo 19e.

m/e 222 (M+H)⁺: (Encon- (M+H)⁺, 222,1260. ^{trado:} 222,1243); δ (CDCl₃, 250MHz) 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz, CH₃), 1,77 (2H, sextet, J = 7,5Hz, CH₂CH₂CH₃), 2,69 (2H, t, J = 7,5Hz, CH₂CH₂CH₃), 2,91 (dd, J = 4,5, 18Hz) e 3,08-3,54 (total 8H, m, 2-CH₂, 3-CH, 4-CH, 6-CH₂ e 7-CH₂).

c) Hidrogeno oxalato de exo -3-[5-(3-n-propilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-endo-5-hidróxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

A base livre do composto do título foi obtida (36 mg, 70%) a partir da cetona precedente (52 mg, 0,23 mmoles) e de borohidreto de sódio (18 mg, 0,47 mmoles), conforme descrito no Exemplo 19f. O sal de hidrogeno de oxalato tinha um p.f. de 165-168°C (metanol

(Encontrado: C, 49,84; H, 6,15; N, 13,33. $C_{11}H_{17}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ requer C, 49,84; H, 6,11; N, 13,41%); m/e 224 (M+H)⁺ de base livre: (Encontra do: (M+H)⁺ base livre, 224,1407. $C_{11}H_{18}N_3O_2$ requer 224,1399); δ (D₂O, 250MHz) 0,93 (3H, t, J = 7Hz, CH₃), 1,73 (2H, sexteto, J = 7Hz, CH₂CH₂CH₃), 2,74 (2H, t, J = 7Hz, CH₂CH₂CH₃), 2,97 (1H, dt, J = 3,9Hz, 6-CH), 3,40 (1H, d, J = 4,5Hz, 4-CH), 3,45 (1H, d, J = 10,5Hz, 7-CH), 3,50 (1H, dd, J = 3,10.5Hz, 7-CH), 3,76-3,95 (3H, m, 2-CH₂ e 6-CH), 4,35 (1H, dd, J = 7,8,5Hz, 3-CH), 4,79-4,85 (1H, m, 5-CH).

EXEMPLO 22

Cloridrato de exo-3-[5-(3-n-propilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Foi preparado a partir de 3-metoxi-carbonilo-1-azabicyclo[2.2.1]heptano e de oxima de butanamida,

conforme descrito no Exemplo 1. O sal cloridrato tinha um p.f. de 119-120,3°C (propano-2-ole/éter dietílico); Rf = 0,35 em metanol a 10%/diclorometano sobre sílica.

(EncontraC,
do:
52,75; H, 7,51; N, 16,68. $C_{11}H_{17}N_3O$.
HCl.0.4H₂O requer C. 52,65; H, 7,55; N, 16,75%);
m/e 207 (M^+ de base livre); δ (D₂O, 360MHz) 0,94
(3H, t, J = 7,2Hz, CH₃), 1,74 (2H, sexteto, J =
7,2Hz, CH₂CH₂CH₃), 1,97-2,06 (1H, m, 5-CH),
2,23-2,34 (1H, m, 5-CH), 2,75 (2H, t, J = 7,2Hz,
CH₂CH₂CH₃), 3,31-3,45 (4H, m), 3,51-3,60 (1H,
m) e 3,76-3,86 (3H, m, 2-CH₂, 3-CH, 4-CH, 6-CH₂
e 7-CH₂).

EXEMPLO 23

Cloridrato de endo-3-[5-(3-n-propilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Este foi obtido a partir da mistura de reacção durante a preparação do isómero exo, Exemplo 22. O sal cloridrato tinha um p.f. de 181,4-183,2°C.

(Encontra $C, 54,11; H, 7,36; N, 17,00. C_{11}H_{17}N_3O$.
 HCl requer $C, 54,21; H, 7,44; N, 17,24\%$); m/e 207
 $(M^+$ de base livre.); δ ($D_2O, 360MHz$) 0,94 (3H, t,
 $J = 7,2Hz, CH_3$), 1,58-1,66 (1H, m, 5-CH), 1,75 (2H,
sexteto, $J = 7,2Hz, CH_2CH_2CH_3$), 2,06-2,17 (1H,
m, 5-CH), 2,77 (2H, t, $J = 7,2Hz, CH_2CH_2CH_3$),
3,33-3,60 (5H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 3,92-4,00 (1H,
m) e 4,15-4,20 (1H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 4-CH, 6- CH_2
e 7- CH_2).

EXEMPLO 24

Cloridrato de endo-3-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)ilo]-
-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Uma solução acabada de preparar de diisopropilamida de lítio (preparada a partir de 1,98 ml de uma solução 1,6M de n-butilítio e diisopropilamina (0,23 ml, 3,17 mmoles) em tetrahydrofurano anidro (10 ml), arrefecida até $-50^\circ C$) foi arrefecida até $-78^\circ C$ e adicionada gota a gota a uma solução agitada arrefecida ($-78^\circ C$) de exo-3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazole)ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (0,26 g, 1,26 mmoles, Exemplo 5) em tetrahydrofurano anidro (50 ml), sob azoto. Após agitação a $-78^\circ C$ durante 2 horas, a mistura de reacção foi temperada com uma solução arrefecida (-78°) de ácido acético glacial (0,19 g, 3,17 mmoles) em tetrahydrofurano anidro (10 ml). A mistura de reacção foi arrefecida ao mesmo tempo que se aquecia até à temperatura ambiente e se agitava

durante mais 0,5 horas. Adicionou-se água (20 ml), basificou-se para pH 10 com carbonato de potássio e extraíu-se com diclorometano (100 ml). Os orgânicos foram separados e o aquoso foi re-extraído com diclorometano (4 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram secos (sulfato de sódio) e depois evaporados até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica utilizando-se diclorometano/metanol (95:5) para produzir o isômero endo (70 mg). O sal cloridrato tinha um p.f. de 178,7-180°C (propano-2-ole); Rf = 0,25 em diclorometano/metanol (9:1) sobre sílica.

(Encontra-^{do} C, 53,94; H, 6,64; N, 17,09. $C_{11}H_{15}N_3O \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$ requer C, 54,25; H, 6,71; N, 17,26%); m/e 205 (M^+ de base livre); δ (D_2O , 360MHz) 0,98-1,03 (2H, m, ciclopropil CH_2), 1,13-1,19 (2H, m, ciclopropil CH_2), 1,58-1,66 (1H, m, 5-CH), 2,04-2,18 (2H, m, ciclopropil CH e 5-CH), 3,35-3,55 (5H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 3,88-3,96 (1H, m) e 4,09-4,15 (1H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 4-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2).

EXEMPLO 25

Cloridrato de exo-3-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Preparado a partir de 3- metoxicarbonilo-1-azabicyclo[2.2.1]heptano e oxima de carboxamida de isopropilo conforme descrito no Exemplo 1. O sal cloridrato

tinha um p.f. de 122-125,9°C (acetato de etilo.

(Encontra C. 51,82; H. 7,44; N. 16,07. $C_{11}H_{17}N_3O \cdot HCl \cdot 0,7H_2O$ ^{do:} requer C. 51,54; H. 7,63; N. 16,39%); m/e 207 (M^+ de base livre.); δ (D_2O , 360MHz) 1,31 (6H, d, J = 7Hz, 2 x CH_3), 1,98-2,06 (1H, m, 5-CH), 2,24-2,34 (1H, m, 5-CH), 3,13 (1H, septeta J = 7Hz, isopropil CH), 3,31-3,47 (4H, m), 3,51-3,60 (1H, m) e 3,75-3,87 (3H, m, 2- CH_2 , 3-CH, 4-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2).

EXEMPLO 26

Cloridrato de endo-3-[5-(3-isopropilo-1,2,4-exadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

A base livre do composto do título foi obtida (110 mg, 48%) a partir do isômero exo conforme descrito no Exemplo 24. O sal cloridrato tinha um p.f. de 196,3-196,5°C (propan-2-ol/éter dietílico)

[Handwritten signature]

(Encontrado C. 54,07; H. 7,36; N. 17,23. $C_{11}H_{17}N_3O.HCl$ requer C. 54,21; H. 7,44; N. 17,24%); m/e 207 (M^+ de base livre); δ (D_2O , 360MHz) 1,32 (6H. d. $J = 7Hz$, 2 x CH_3), 1,58-1,67 (1H. m, 5-CH), 2,07-2,16 (1H. m, 5-CH), 3,15 (1H. septeto $J = 7Hz$, isopropil CH), 3,36-3,58 (5H. m, 4-CH, 6- CH_2 e 7- CH_2), 3,70-3,76 (1H. m, 2-CH), 3,92-4,00 (1H. m, 2-CH), 4,14-4,20 (1H. m, 3-CH).

EXEMPLO 27

Sesquioxalato de exo-3-[5-(3-(1-fenilo)etilo-1,2,4-oxadiazol)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano e hidrogeno oxalato de endo-3-[5-(3-(1-fenilo)etilo-1,2,4-oxadiazole)ilo]-1-azabicyclo[2.2.1] heptano

Foram preparados a partir de 3-metoxicarbonilo-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (465 mg, 3 mmoles) com oxima de propionamida de 2-fenilo (492 mg, 3 mmoles) pelo mesmo método do Exemplo 1. A cromatografia de coluna sobre alumina neutra (grau III) utilizando-se diclorometano/éter de petróleo (7:3) produziu exo-3-[5-(3-(1-fenilo)etilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (268 mg), como a fracção menos polar.

Este foi tratado com ácido oxálico étereo para produzir a sesquioxalato como um sólido higroscópico.

(Encon-
trado: C,

55,5; H. 5,5; N. 10,0. $C_{16}H_{19}N_3O \cdot 1.5(COOH)_2$
0.5 H_2O requer C. 55,2; H. 5,6; N. 10,2%; m/e
270 $(M+H)^+$ de base livre; δ (D_2O , 360MHz) 1,66
(3H, d, J = 7Hz, CH_3), 1,90 - 2,04 (1H, m, 5-CH),
2,20 - 2,32 (1H, m, 5-CH), 3,22 - 3,44 (4H, m, 2x
 NCH_2), 3,45 - 3,56 (1H, m, 4-CH), 3,71 - 3,76 (3H,
m, 3-CH e NCH_2), 4,36 (1H, q, J = 7Hz, $CHCH_3$),
7,32 - 7,44 (5H, m, C_6H_5).

A fracção mais polar produziu endo-
-3-[5-(3-(1-fenilo)etilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicclo.
[2.2.1]heptano (49,1 mg). Este foi tratado com ácido oxálico
étereo para produzir o sal de hidrogeno oxalato sob a forma de
um sólido, (Encontrado: C, 59,6; H, 6,0; N, 11,4
 $C_{16}H_{19}N_3 \cdot (COOH)_2 \cdot 0,25H_2O$ requer C, 59,4; H, 6,0; N, 11,5%);

...; m/e 270 $(M+H)^+$ de base livre ; δ
(D_2O , 360MHz) 1,44 - 1,60 (m, 1H, 5-CH), 1,67 (3H,
d, J = 7Hz, CH_3), 1,98 - 2,14 (1H, m, 5-CH), 3,25 -
3,95 (7H, m, 3x NCH_2 e 4-CH), 4,04 - 4,18 (1H, m,
3-CH), 4,36 (1H, q, J = 7Hz, $CHCH_3$), 7,32 - 7,43
(5H, m, C_6H_5).

EXEMPLO 28

Dihidrogeno oxalato de 3-[5-(3-(1,1-difenilmetilo)-1,2,4-oxa-
diazole)-ilo]-quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3-metoxycarbonilo quinuclidina (0,820 g, 4,9 mmoles) com oxima de carboxamida de 1,1-difenil-metilo (1,08 g, 4,8 mmoles) pelo mesmo método do Exemplo 1. A cromatografia de coluna sobre alumina neutra (grau III) utilizando-se diclorometano produziu um óleo que foi tratado com um excesso de ácido oxálico étereo e o precipitado resultante foi cristalizado a partir de metanol/éter dietílico para produzir o produto do título (1,06 g),

p.f. 149-150°C. (Encontrado: C. 59,4; H. 5,2; N. 8,0. $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2 (COOH)_2$ requer C. 59,4; H. 5,2; N. 8,0%); m/e 346 $(M+H)^+$ de base livre; δ (D_2O , 360MHz) 1,72-1,76 (1H, m) e 1,84-1,90 (1H, m) e 2,04-2,20 (2H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂). 2,60-2,61 (1H, m, 4-CH). 3,32-3,40 (4H, m, 6-CH₂ e 7-CH₂). 3,76-3,90 (3H, m, 2-CH₂ e 3-CH). 5,75 (1H, s, CHPh). 7,32-7,43 (10H, m, 2xC₆H₅).

EXEMPLO 29

Hidrogeno oxalato de 3-[5-(3-(1-hidróxi-1-fenilpropilo)-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3-[3-benzoilo-1,2,4-oxadiazole-5-ilo]-quinuclidina (650 mg, 2,3 mmoles) e brometo de magnésio de etilo (3,2 ml de uma solução 1,4M em éter, 4,5 mmoles) pelo mesmos método do Exemplo 12. A cromatografia de coluna sobre alumina neutra produziu um óleo (263 mg) que foi tratado com uma solução de ácido oxálico étere-

reo em excesso para produzir o composto do título sob a forma de um sólido,

p.f. 59-60°C. (Encon-
trado: C. 56,9; H. 6,2; N. 9,7.
 $C_{18}H_{23}N_3O_2 \cdot (COOH)_2 \cdot H_2O$ requer C. 57,0; H. 6,5; N. 10,0%); m/e 314 (M+H)⁺ de base livre, δ
(D₂O, 360MHz) 0,88 (3H, t, J = 7Hz, CH₂CH₃),
1,60 - 1,75 (1H, m) e 1,80 - 1,95 (1H, m) e 2,10 -
2,13 (2H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂), 2,31 - 2,44 (2H,
m, CH₂CH₃), 2,60 - 2,62 (1H, m, 4-CH), 3,31 -
3,47 (4H, m, 6-CH₂ e 7-CH₂), 3,75 - 3,89 (3H,
m, 2-CH₂ e 3-CH), 7,36 - 7,66 (5H, m, C₆H₅).

EXEMPLO 30

Sesquioxalato de 3-[5-(3-(1-hidróxi-1-fenilprop-2-enil)-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3-(3-benzoilo-1,2,4-exadiazole-5-ilo)-quinuclidina (650 mg, 2,3 mmoles) e brometo de vinil magnésio (4,6 ml de uma solução 1M em tetrahidrofurano) pelo mesmo método do Exemplo 12. A cromatografia de coluna sobre alumina neutra produziu um óleo (254 mg) que foi tratado com um excesso de uma solução de ácido oxálico étereo para produzir o composto do título sob a forma de um sólido

mp 62-65°C. (Encon- trado: C. 56,2; H. 5,6; N. 9,2.
 $C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot 1.5 (COOH)_2$ requer C. 56,5; H.
 5,4; N. 9,4%). m/e 312 (M+H)⁺ de base livre δ
 (D₂O, 360MHz) 1,76-1,82 (1H. m) e 1,84-1,98 (1H.

m) e 2,04-2,20 (2H. m. 5-CH₂ e 8-CH₂).
 2,62-2,63 (1H. m. 4-CH). 3,35-3,42 (4H. m. 6-CH₂
 e 7-CH₂) 3,76-3,91 (3H. m. 2-CH₂ e 3-CH).
 5,29-5,41 (2H. m. CH₂=CH). 6,45 (1H. dd, J = 10 e
 17Hz. CH₂=CH). 7,41-7,46 (5H. m. C₆H₅).

EXEMPLO 31

Dihidrogeno oxalato de 3-[5-(3-(1-hidróxi-1-(2-naftilo)-1-feni-
 lo) metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3-
 -(3-benzoilo-1,2,4-oxadiazole-5-ilo)-quinuclidina (283 mg, 1
 mmole) e do reagente de Grignard formado entre 2-bromonaftale-
 no (207 mg, 1 mmole) e magnésio (24 mg, 1 mmole), pelo mesmo
 método do Exemplo 12. A cromatografia de coluna sobre alumina
 neutra (grau III) utilizando-se diclorometano produziu um óleo
 que foi tratado com um excesso de ácido oxálico étereo, para
 produzir um sólido,

[Handwritten signature]

, mp 55-56°C. (Encon- C.
trado:
60,9; H, 5,1; N, 7,4. $C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot 2(COOH)_2$
requer C, 60,9; H, 4,9; N, 7,1); m/e 412 (M+H)⁺
de base livre δ (D_2O , 360MHz) 1,67-1,80 (1H, m)
e 1,81-1,96 (1H, m) e 2,04-2,22 (2H, m, 5-CH₂
e 8CH₂). 2,61-2,68 (1H, m, 4-CH), 3,27-3,45 (4H,
m, 6-CH₂ e 7-CH₂), 3,72-3,98 (3H, m, 2-CH₂
e 3-CH), 7,38-7,98 (12H, m, C_6H_5 e $C_{10}H_7$).

EXEMPLO 32

Sesquioxalato-de 3-[5-(3-(1-Hidróxi-1-(4-metoxifenilo)-1-fenilo)-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3-(3-benzoilo-1,2,4-oxadiazole-5-ilo)-quinuclidina (566 mg, 2 mmoles) e do reagente de Grignard formado entre 4-bromoanisola (374 mg, 2 mmoles) e magnésio (48,6 mg, 2 mmoles) pelo mesmo método do Exemplo 12. A cromatografia de coluna sobre alumina neutra (Grau III) utilizando-se diclorometano produziu um óleo que foi tratado com ácido oxálico étereo em excesso para produzir um sólido (175 mg),

p. f 43-45°C.

Encon- C. 55,8; H. 5,5; N. 7,4. $C_{23}H_{25}N_3O_3$
 trado:
 $1,5 (COOH)_2 \cdot 2H_2O$ requer C. 55,5; H. 5,7; N.
 7,5%; m/e 392 (M+H)⁺ de base livre δ (D_2O ,
 360MHz) 1,64- 2,28 (4H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂),
 2,60-2,64 (1H, m, 4-CH), 3,28-4,03 (7H, m, 2-CH₂,
 7-CH₂, 6CH₂ e 3-CH), 3,83 (3H, s, OCH₃),
 6,98-7,44 (9H, m, C₆H₅ e C₆H₄(OCH₃)).

EXEMPLO 33

Sesquioxalato de 3-[5-(3-(1-fluorofenilo)-1-hidróxi-1-fenilo)-
 -metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina

Este foi preparado a partir de 3-(3-benzoilo-1,2,4-oxadiazole-5-ilo)-quinuclidina (566 mg, 2 mmoles) e do reagente de Grignard formado entre 1-bromo-4-fluorobenzene (350 mg, 2 mmoles) e magnésio (48,6 mg, 2 mmoles) pelo mesmo método do Exemplo 12. A cromatografia de coluna sobre alumina neutra (grau III) utilizando-se diclorometano produziu um óleo que foi tratado com ácido oxálico em excesso para produzir o composto do título sob a forma de um sólido (235 mg),

[Handwritten signature]

p.f. 55-56°C. (Encon- C.
trado: C.
56,4; H. 5,1; N. 7,9. $C_{22}H_{22}N_3O_2F$ 1,5
(COOH) $_2 \cdot H_2O$ requer $C_{22}H_{22}N_3O_2F$ 56,5; H. 5,1; N. 7,8);
m/e 380 (M+H) $^+$ de base livre; δ (D $_2$ O. 360MHz)

1,64-1,78 (1H. m) e 1,82-1,96 (1H. m), e 2,04-2,24
(2H. m. 5-CH $_2$ e 8-CH $_2$), 2,62-2,65 (1H. m.
4-CH), 3,32-3,43 (4H. m. 6-CH $_2$ e 7-CH $_2$),
3,74-3,82 (2H. m. 2CH $_2$), 3,90-3,93 (1H. m. 3-CH).
7,12-7,45 (9H. m. C $_6$ H $_4$ F e C $_6$ H $_5$).

EXEMPLO 34

Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-(1,1-difenilo-1-hidróxi)-me-
tilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

a) Oxima de 2,2-difenilo-2-tetrahidropiraniloxiacetamida

Este foi preparado a partir de 2,2-
-difenilo-2-tetrahidropiraniloxi-acetonitrilo (5,14 g, 20 mmoles)
com cloridrato de hidroxilamina (2,1 g, 30 mmoles) e sódio (690
mg, 30 mmoles) da mesma maneira que no Exemplo 9a. A cromatogra-
fia de coluna sobre sílica e a cristalização a partir de gaso-
lina (40-60°C) produziu o produto (2,9 g), p.f. 130-132°C.

(Encon- C, 69,9; H, 6,8; N, 8,4.
trado: C, 69,9; H, 6,8; N,
C₁₉H₂₂N₂O₃ requer 8,6%); δ (D6-DMSO, 360MHz) 1,40-1,83 (6H, m, 3 x
CH₂). 3,16-3,18 e 3,80-3,85 (cada 1H, cada m,
CH₂O). 4,58 (1H, t, J = 4Hz, CHO). 5,25 (2H, bs,
NH₂). 7,21-7,50 (10H, m, 2 x C₆H₅). 9,36 (1H,
s, OH).

b) exo-3-[5-(3-(1,1-Difenilo-1-tetrahidropiranoxi)-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano

Este foi preparado a partir de 3-metoxicarbonilo-1-azabicciclo[2.2.1]heptano (465 mg, 3 mmoles) e de, ~~oxima de~~ 2,2-difenilo-2-tetrahidropiranilóxi-acetamida (978 mg, 3 mmoles) utilizando-se o método do Exemplo 1. A cromatografia de coluna sobre sílica utilizando-se diclorometano/gasolina (7:3) produziu 535 mg sob a forma de um óleo.

(Encon-
trado: C, 71,9; H,
6,9; N, 9,3. C₂₆H₂₉N₃O₃·0,25 (H₂O) requer
C, 71,6; H, 6,8; N, 9,6%). (Encon- M⁺ 431,2194
C₂₆H₂₉N₃O₃ requer 431,2200); δ (trado;
CDC1₃,
360MHz) 1,06-1,68 (6H, m, 3 x CH₂). 1,68-1,88 (1H,
m, 5-CH). 1,72-2,07 (1H, m, 5-CH). 2,38-2,46 (1H, m)
e 2,47-2,58 (1H, m) e 2,76-3,18 (7H, m, 4-CH,
2-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂, OCH₂) 3,74-3,85 (1H, m,
3-CH). 4,98 (1H, t, J = 3Hz, CHO). 7,22-7,64 (10H, m,
2 x C₆H₅).

c) Hidrogeno oxalato de exo-3-[5-(3-(1,1-difenilo-1-hidróxi)-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano

Este foi preparado a partir de exo-3-[5-(3-(1,1-difenilo-1-tetrahidropirani-oxi)-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-azabicyclo[2.2.1]heptano (500 mg) da mesma forma que no Exemplo 9c para produzir um óleo. Este foi precipitado com uma solução em excesso de ácido oxálico étereo para produzir um sólido,

mp 189-190°C. (Encontrado: C, 62,8; H, 5,3; N, 9,6.
 $C_{21}H_{21}N_3O_2 \cdot (COOH)_2$ requer C, 63,1; H, 5,3; N, 9,6%); δ (D_2O , 360MHz) 1,94-2,04 (1H, m, 5-CH), 2,18-2,32 (1H, m, 5-CH), 3,24-3,44 (4H, m, 2 x NCH_2), 3,44-3,58 (1H, m, 4-CH), 4,72-4,86 (3H, m, 3-CH e NCH_2), 7,35-7,44 (10H, m, 2 x C_6H_5).

EXEMPLO 35

3-[5-(3-(1-Hidróxi-1-(2-piridilo)-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo)-quinuclidina]

a) Oxima de 2-(2-piridilo)-2-tetrahidropirani-oxiacetamida

Esta foi preparada a partir de acetonitrilo de 2-(2-piridilo)-2-tetrahidropirani-oxi (12,6 g, 0,058 mole) com cloridrato de hidroxilamina (4,0 g, 0,058 mole) e sódio (1,33 g, 0,058 mmole) da mesma maneira que no Exemplo 9a. A cromatografia de coluna sobre sílica utilizando-se diclorometano/metanol (95:5) seguida por cristalização a partir de acetato de etilo/gasolina (40:60) produziu um sólido branco,

[Handwritten signature]

(6.4g) p.f. 149-150°C. (Encon-
trado

C. 57,2; H. 6,8; N. 16,6. $C_{12}H_{17}N_3O_3$ requer
C. 57,4; H. 6,8; N. 16,7%; m/e 252 ($M+H$)⁺; δ
(D-6. DMSO, 360MHz) 1,22-1,90 (6H. m. 3 x CH_2),
3,36-3,50 e 3,58-3,72 e 3,80-3,86 (2H. m.
 CH_2O). 4,49 (0,7H. t. J = 5Hz) e 4,77 (0,3H. t. J
= 5Hz. CHO). 5,04 (0,3H. s) e 5,10 (0,7H. s.
 C_5H_4NCH). 5,27 (2H. bs. NH_2). 7,28-7,33 (1H. m.
piridina 5-CH). 7,51-7,70 (1H. m. piridina 3-CH).
7,76-7,83 (1H. m. piridina 4-CH). 8,51-8,52 (1H. m.
piridina 6-CH). 9,20 (0,7H. s. OH). 9,24 (0,3H. s.
OH).

b) 3-~~5~~-(3-(1-(2-piridilo)-1-tetrahidropiraniloxi)-metilo-1,2,4-
-oxadiazole)-iloquinuclidina

Esta foi preparada a partir de oxi-
ma de 2-(2-piridilo)-2-tetrahidropiraniloxi-acetamida (3,3 g,
9 mmoles) da mesma forma que no Exemplo 9c para produzir o pro-
duto sob a forma de um óleo (3,3 g) Rf = 0,2 sobre alumina uti-
lizando-se diclorometano/metanol (99:1).

(Encon-
trado: M^+ 370,2033.

$C_{20}H_{26}N_4O_3$ requer M^+ 370,2005); δ
($CDCl_3$, 250MHz) 1,26-2,18 (10H. m. 5- CH_2 e
8- CH_2 e 3 x CH_2). 2,20-2,23 (1H. m. 4-CH).

3,10-3,62 (8H, 6-CH₂, 7-CH₂, 2-CH₂ e OCH₂),
 3,66-4,04 (1H, m, 3-CH), 4,83 (0,5H, t, J = 3Hz) e
 4,91 (0,5H, t, J = 3Hz, CHO), 6,09 e 6,13 (cada
 0,5H, cada s, C₅H₄NCH), 7,22-7,26 (1H, m,
 piridina 5-CH), 7,68-7,79 (2H, m, piridina 3-CH e
 4-CH), 8,53-8,58 (1H, m, piridina 6CH).

c) 3-[5-(3-(1-Hidróxi-1-(2-piridilo))-metilo-1,2,4-oxadiazole)-
 -ilo]quinuclidina

Esta foi preparada a partir de 3-
 -[5-(3-(1-(2-piridilo)-1-tetrahidropiranióxi)-metilo-1,2,4-
 -oxadiazole)-ilo]quinuclidina (3,3 g, 9 mmoles) da mesma forma
 que no Exemplo 9c para produzir um óleo (2,5 g).

(Encon^{trado} M⁺ 286,1443
 C₁₅H₁₈N₄O₂ requer M⁺ 286,1430): δ
 (CDCl₃, 250MHz) 1,32-1,46 (1H, m) e 1,50-1,60
 (1H, m) e 1,62-1,72 (2H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂),
 2,20-2,23 (1H, m, 4-CH), 2,78-2,97 (6H, m, 2-CH₂,
 6-CH₂, 7-CH₂), 3,14-3,42 (1H, m, 3-CH), 5,98 (1H,
 s, C₅H₄NCH), 7,28 (1H, ddd, J = 2,5 e 8Hz,
 piridilo 4-CH), 7,46 (1H, dd, J = 2 e 8Hz, piridilo
 3-CH), 7,74 (1H, dt, J = 2 e 8Hz, piridilo 5-CH),
 8,62 (1H, d, J = 5Hz, piridilo 6-CH).

EXEMPLO 36

Dihidrogeno oxalato de 3-[5-(3-(1-hidróxi-1-fenilo-1-(2-piridilo))-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina

a) 3-[5-(3-(2-Piridoil)-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina

Esta foi preparada a partir de 3-[5-(3-(1-hidróxi-1-(2-piridilo))-metilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina (2,0 g, 6,9 mmoles) e dióxido de manganésio (5,0 g) da mesma forma que no Exemplo 11 para produzir 1,6 g de um óleo, Rf = 0,1 sobre alumina utilizando-se acetato de etilo/metanol (99:1);

ν_{max} (filme líquido) 1695cm^{-1} ; δ (CDCl_3 , 250MHz) δ 1,40-1,53 (1H, m) e 1,63-1,88 (3H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂, 2,31-2,35 (1H, m, 4-CH), 2,82-3,12 (4H, m) e 3,32-3,60 (3H, m, 2-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂ e 3-CH), 7,59 (1H, ddd, J = 2,5 e 8Hz, piridilo 5-CH), 7,95 (1H, dt, J = 2 e 8Hz, piridilo 4-CH), 8,24 (1H, dt, J = 1 e 8Hz, piridilo 3-CH), 8,84 (1H, ddd, J = 1,2 e 8Hz, piridilo 6-CH).

b) Dihidrogeno oxalato de dioxalato de 3-[5-(3-(1-hidróxi-1-fenilo-1-(2-piridilo))-metilo-1,2,4-exadiazole)-ilo]quinuclidina

Esta foi preparada a partir de 3-[5-(3-(2-piridoil)-1,2,4-oxadiazole)-ilo]quinuclidina (1,0 g, 3,5 mmoles) e de brometo de fenilo magnésio solução 3M em THF,

5 ml, 15 mmoles) da mesma forma que no Exemplo 12 para produzir o produto do título sob a forma de um sal de dihidrogeno oxalato (455 mg), p.f. 40-42°C.

(Encontrado: C, 51,8; H, 4,9; N, 9,4.

$C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot 2(COOH)_2 \cdot 2H_2O$ requer C,

51,9; H, 5,2; N, 9,7%; δ (D_2O , 360MHz) 1,62-2,24

(4H, m, 5-CH₂ e 8-CH₂), 2,52-2,72 (1H, m,

4-CH), 3,24-3,56 (4H, m, 6-CH₂ e 7-CH₂),

3,76-3,84 (2H, m, 2-CH₂), 3,98-4,04 (1H, m, 3-CH),

7,41-7,51 (5H, m, C₆H₅), 8,03-8,50 (2H, m,

piridilo 3-CH e 4-CH), 8,50-8,60 (1H, m, piridilo

5-CH), 8,68-8,92 (1H, m, piridilo 6-CH).

EXEMPLO 37

Hidrogeno oxalato de 1R*, 6R* e 1R*, 6S*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

a) Metilo 2-t-butiloxycarbonilo-2-azabicyclo[2.2.2]octano-6-carboxilato

Adicionou-se gota a gota di-t-butil dicarbonato (21,8 g, 0,10 mole) em diclorometano seco (50 ml) a uma solução agitada e arrefecida (0°C) de 2-azabicyclo[2.2.2]octano-6-carboxilato de metilo (18,2 g, 0,09 mole, mistura dos isômeros endo e exo, preparados da forma descrita no Exemplo 21a PE 0239309) em diclorometano seco (100 ml). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas,

adicionou-se água (100 ml) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A camada orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico 0,5M (100 ml), água (100 ml), solução saturada de hidrógeno carbonato de sódio, água (100 ml), e depois foi seca (sulfato de sódio) e evaporada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica por eluição com acetato de etilo/éter de petróleo (60:80) [1:40] para produzir o isômero A sob a forma de um óleo incolor que cristalizou por precipitação

(12,0g) p.f. 44-45°C, Rf = 0,35 em acetato de etilo/
éter de petróleo (60-80) [1:1] sobre sílica

(Encon-C. 62,59, H. 8,55; N. 5,10. $C_{14}H_{23}NO_4$
trado:
requer C. 62,43; H. 8,61; N. 5,20%); m/e 269

(M^+); ν_{max} (película) 1740 e 1695 cm^{-1} (C=O);

δ ($CDCl_3$, 360MHz) 1,47 (9H, s, $C(CH_3)_3$); e

1,55-2,20 (7H, m, 4-CH, 5-CH₂, 7-CH₂ e

8-CH₂); 2,86-3,00 (1H, m, 6-CH); 3,30 (2H, amplo s,

3-CH₂); 3,69 e 3,72 (total 3H, cada s amplo,

CO_2CH_3 , rotâmeros); 4,21 e 4,38 (total 1H, cada s

amplo 1-CH, rotâmeros). As fracções misturadas foram

recolhidas (mistura 1:1, 4,80 g) seguidas pelo isômero

B sob a forma de um óleo, Rf = 0,32 em acetato de etilo,
incolor (6,80 g)

/éter de petróleo (60-80) [1:1] sobre sílica m/e

269 (M^+); δ ($CDCl_3$, 360MHz) 1,42 e 1,43

(total 9H, cada s, $C(CH_3)_3$, rotâmeros); 1,52-2,20

(7H, m, 4-CH, 5-CH₂, 7-CH₂ e 8-CH₂);

2,63-2,73 (1H, m, 6-CH); 3,19-3,25 (1H, m, 3-CH);

3,36-3,42 (1H, m, 3-CH); 3,66 e 3,69 (total 3H,

cada s, CO_2CH_3 , rotâmeros); 4,27-4,30 e

4,36-4,38 (total 1H, cada m, 1-CH, rotâmeros).

b) 2-t-Butoxicarbonilo-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-
-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

Adicionou-se hidreto de sódio (1,82 g de uma dispersão a 55% em óleo, 41,7 mmoles) a uma suspensão agitada de oxima de carboxamida de ciclopropano (3,86 g, 38,6 mmoles) em tetrahidrofurano seco (135 ml) contendo crivos moleculares 4A (4 g), e a mistura foi aquecida a 50°C durante 1,5 horas. A solução do éster anterior, como uma mistura de diastereoisómeros, (5,0 g, 18,6 mmoles) em tetrahidrofurano (20 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Adicionou-se água (50 ml) à mistura de reacção arrefecida e o produto foi extraído com diclorometano (4 x 50 ml). Os extractos combinados foram secos (sulfato de magnésio), os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica em diclorometano/acetato de etilo (98:2) para produzir o isómero A puro, (1,2 g), que cristalizou por precipitação, fracções misturadas (1,32 g) e o isómero puro B (2,58 g) sob a forma de um óleo. O isómero A é o isómero 1R*, 6R* (anti)

p.f.

78-79°C, m/e 319,1877 (M^+). $C_{17}H_{25}N_3O_3$
 requer m/e 319,1896; δ ($CDCl_3$, 360MHz)
 0,98-1,06 (4H, m, ciclopropilo CH_2CH_2); 1,48 e
 1,58 (total 9H, cada s, $C(CH_3)_3$, rotâmeros);
 1,50-1,80 (5H, m, 7- CH_2 e 8- CH_2 ciclopropilo
 CH); 2,00-2,15 (4H, m, 4-CH, 5- CH_2 e 6-CH);
 3,36-3,48 (2H, m, 3- CH_2); 4,25 e 4,42 (total 1H,
 cada s amplo, 1-CH, rotâmeros). Isómero B é o isómero
 1R*, 6S* (sin) m/e 319,1882 (M^+);
 $C_{17}H_{25}N_3O_3$ requer m/e 319,1896; δ
 ($CDCl_3$, 360MHz), 0,97-1,02 (4H, m, ciclopropilo
 CH_2CH_2); 1,30 e 1,37 (total 9H, cada s,
 $C(CH_3)_3$, rotâmeros); 1,58-1,76 (4H, m, 7- CH_2 e
 8- CH_2); 1,94-2,28 (5H, m, 4-CH, 5- CH_2 , 6-CH e
 ciclopropilo CH); 3,21-3,30 e 3,48-3,53 (total 2H,
 m, 3- CH_2 , rotâmeros); 4,20-4,23 e 4,29-4,31 (total
 1H, m, 1-CH, rotâmeros).

c) Hidrogeno oxalato de 1R*, 6R*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

Adicionou-se ácido trifluoroacético (5,88 ml, 76,4 mmoles) a uma solução arrefecida em gelo da amina de t-butoxicarbonilo anterior do isômero A, (1,18 g, 3,70 mmoles) em diclorometano (15 ml). O banho de gelo foi removido, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se carbonato de potássio aquoso (2M, 30 ml) e o produto foi extraído com diclorometano (4 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas para produzirem o produto em bruto (0,81 g, 100%), o qual foi convertido no sal de hidrogeno oxalato e foi recristalizado a partir de etanol

p.f. 180-185°C. (Encontrado: C. 53,96; H. 6,20; N. 13,25.
 $C_{12}H_{17}N_3O.C_2H_2O_4$ requer C. 54,36; H.
 6,19; N. 13,58%); m/e 219 (M^+ de base livre: 8
 (D_2O , 360MHz) 0,95-0,98 e 1,10-1,16 (cada 2H.
 cada m. ciclopropilo CH_2CH_2): 1,68-1,86 (3H. m.
 7- CH_2 e 8-CH): 1,93-2,02 (1H. m. 8-CH): 2,06-2,21
 (3H. m. 4-CH, 5-CH e ciclopropilo $CHCH_2$):
 2,27-2,35 (1H. m. 5-CH): 3,32 (2H. amplo s. 3- CH_2):
 3,75-3,81 (1H. m. 6-CH): 3,88 (1H. amplo s. 1-CH).

d) Hidrogeno oxalato de 1R*, 6S*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

A amina de t-butoxicarbonilo, isômero B, (453 mg, 1,42 mmoles) foi tratada como anteriormente para produzir a base livre de amina desprotegida, que foi purificada por cromatografia de coluna sobre alumina em diclorometano

no/metanol (99:1) (236 mg, 76%), sendo depois convertida em sal de hidrogeno oxalato e recristalizada a partir de etanol (recolha de 272 mg),

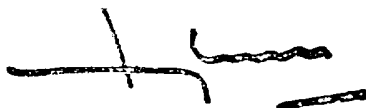
p f. 129-131°C (Encontrado: C, 52,86; H, 6,01; N, 12,89. $C_{12}H_{17}N_3O$. 1,2 $C_2H_2O_4$ requer : C, 52,84; H, 5,97; N, 12,84%); m/e 219 (M^+ de base livre); δ (D_2O , 360MHz) 0,96-1,01 e 1,10-1,16 (cada 2H, cada m. ciclopropilo CH_2CH_2); 1,78-1,86 (2H, m. 8- CH_2); 1,96-2,19 (5H, m. 4-CH, 5-CH, 7- CH_2 e ciclopropilo CH); 2,38 (1H, dt, J = 1Hz e 12Hz, 5-CH); 3,28 (2H, s, 3- CH_2); 3,67 (1H, ddd, J = 1Hz, 6Hz e 12Hz, 6-CH); 3,94 (1H, amplo s, 1-CH).

EXEMPLO 38

Hidrogeno oxalato de 1R*, 6R* e 1R*, 6S*-6-[5-(3-Isopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-t-Butoxicarbonilo-6-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

Foi preparado da maneira descrita no Exemplo 37 utilizando-se oxima de isobutiramida para produzir o isômero A, o isômero 1R*, 6R* (anti)



. m/e 321,2047 (M^+);

$C_{17}H_{27}N_3O_3$ requer m/e 321,2052; δ .
($CDCl_3$, 360MHz) 1,31-1,35 (6H, dupletos de sobre-
posição. $CH(CH_3)_2$, rotâmeros; 1,48 (9H, s.
 $C(CH_3)_3$; 1,54-1,78 (4H, m, 7- CH_2 e 8- CH_2);
2,02-2,25 (3H, m, 4-CH e 5- CH_2); 3,04-3,10 (1H,
m, $CH(CH_3)_2$, rotâmeros; 3,39 (2H, amplo s.
3- CH_2); 3,42-3,54 (1H, m, 6-CH); 4,27 e 4,46
(total 1H, cada s amplo, 1-CH, rotâmeros; e isômero

B.o isômero $1R^*, 6S^*$ (sin) . m/e 321,2055 (M^+);

$C_{17}H_{27}N_3O_3$ requer m/e 321,2052; δ .
($CDCl_3$, 360MHz) 1,29 e 1,38 (total 9H, cada s.
 $C(CH_3)_3$, rotâmeros 1,29-1,34 (6H, sobreposição d.
 $CH(CH_3)_2$, rotâmeros; 1,62-1,86 (4H, m, 7- CH_2
e 8- CH_2); 1,94-2,35 (3H, m, 4-CH e 5- CH_2);
2,99-3,09 (1H, m, $CH(CH_3)_2$, rotâmeros; 3,26-3,38
(2H, m, 3- CH_2); 3,49-3,56 (1H, m, 6-CH); 4,29 e
4,34 (total 1H, cada s amplos, 1-CH, rotâmeros).

b) Hidrogeno oxalato de $1R^*$, $6R^*$ -6-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxa-
diazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano

O carbamato de t-butilo anterior, isômero A, (615 mg, 1,92 mmoles) foi tratado conforme descrito no Exemplo 37 (c) para proteger a base livre de amina desprotegida (420 mg, 99%), que foi convertida no sal de hidrogeno oxalato e cristalizada a partir de etanol (recolha de 253 mg) R.f. 160-161°C (Encontrado: C, 54,06; H, 6,82; N, 13,40.

[Handwritten signature]

$C_{12}H_{19}N_3O.C_2H_2O_4$ requer : C. 54,01; H. 6,80; N. 13,50%; m/e 221 (M^+ de base livre); δ (D_2O , 360MHz) 1,30 (6H, d, $J = 7Hz$, $CH(CH_3)_2$); 1,70-1,85 (3H, m, 7-CH e 8-CH₂); 1,94-2,02 (1H, m, 7-CH); 2,16-2,25 (2H, m, 4-CH e 5-CH); 2,30-2,40 (1H, m, 5-CH); 3,12 (1H, septeto, $J = 7Hz$, $CH(CH_3)_2$); 3,34 (2H, s, 3-CH₂); 3,79-3,88 (1H, m, 6-CH); 3,91 (1H, amplo s, 1-CH).

c) Hidrogeno oxalato de 1R*, 6S*-6-[5-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo-2-azabicciclo[2.2.2]octano

O carbamato de t-butilo anterior, isômero B, (872 mg, 2,72 mmoles) foi tratado como anteriormente para produzir a amina desprotegida (571 mg, 95%), que foi convertida num sal de hidrogeno oxalato e foi cristalizado a partir de etanol (recolha de 350 mg)

p.f. 124-125°C. (Encontrado: C. 53,85; H. 6,81; N. 13,34. $C_{12}H_{19}N_3O.C_2H_2O_4$ requer : C. 54,01; H. 6,80; N. 13,50%; m/e 221 (M^+ de base livre); δ (D_2O , 360MHz) 1,30 (6H, d, $J = 7Hz$, $CH(CH_3)_2$); 1,80-1,88 (2H, m, 8-CH₂); 2,00-2,14 (3H, m, 5-CH e 7-CH₂); 2,17-2,20 (1H, m, 4-CH); 2,37-2,45 (1H, m, 5-CH); 3,12 (1H, septeto, $J = 7Hz$, $CH(CH_3)_2$); 3,29 (2H, s, 3-CH₂); 3,71 (1H, ddd, $J = 1Hz$, 6Hz e 12Hz, 6-CH); 3,96-4,00 (1H, m, 1-CH).

EXEMPLO 39

Sesquioxalato de 1R*, 6S*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-metilo-2-azabicyclo[2.2.2]octano e hidrogeno oxalato de 1R*, 6R*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-metilo-2-azabicyclo[2.2.2]octano

Aqueceu-se sob refluxo durante uma hora uma solução agitada de 1R*, 6S*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]octano do Exemplo 37(d) (681 mg, 3,11 mmoles) em formaldeído aquoso (35%, 5 ml) e ácido fórmico (5 ml). A solução arrefecida foi evaporada até à secura e dividida entre carbonato de potássio aquoso e diclorometano. A camada orgânica foi seca (carbonato de potássio) e evaporada para produzir uma mistura de diastereoisômeros que foram separados por cromatografia de coluna sobre sílica em diclorometano/metanol (95:5) para produzir o isômero A (o isômero 1R*, 6S*) (241 mg) e o isômero B (o isômero 1R*, 6R*) (262 mg). O isômero A foi convertido no sesquioxalato e foi cristalizado a partir de etanol (197 mg)

134-135°C. (Encontra^{do} E. 52,26; H. 6,10; N. 11,46.
 $C_{13}H_{19}H_3O$ 1.5 $C_2H_2O_4$ requer : C. 52,17;
 H. 6,02; N. 11,41%); m/e 233 (M^+ de base livre); δ
 (D_2O , 360MHz) 0,96-1,01 e 1,10-1,18 (cada 2H,
 cada m, ciclopropilo $\underline{CH_2CH_2}$); 1,74-2,02 (4H, m,
 7- CH_2 e 8 CH_2); 2,08-2,16 (1H, m, ciclopropilo
 $\underline{CH}$); 2,18-2,22 (1H, m, 4-CH); 2,25-2,34 (1H, m,
 5-CH); 2,41-2,53 (1H, m, 5-CH); 2,94 (3H, s, NCH_3);
 2,99 (1H, d, J = 12Hz, 3-CH); 3,59 (1H, dt, J = 1Hz e
 12Hz, 3-CH); 3,73 (1H, dd, J = 7Hz e 12Hz,
 6-CH); 3,91 (1H, amplo s, 1-CH). O isômero B foi con-
 vertido no hidrogeno oxalato e foi cristalizado a partir
 de etanol (165mg) p f 127-128°C. (Encon-
 trado. C. 55,56; H. 6,53; N. 12,93. $C_{13}H_{19}N_3O$.
 $C_2H_2O_4$ requer : C. 55,72; H. 6,54; N. 13,00%);
 m/e 233 (M^+ de base livre); δ (D_2O , 360MHz)
 0,95-1,00 e 1,10-1,16 (cada 2H, cada m, ciclopropilo
 $\underline{CH_2CH_2}$); 1,62-1,96 (3H, m, 7-CH e 8- CH_2);

2,02-2,41 (5H, m, 4-CH, 5- CH_2 , 7-CH e ciclopropilo
 $\underline{CH}$); 3,01 (3H, s, CH_3); 3,05 (1H, d, J = 13Hz,
 3-CH); 3,62-3,71 (1H, m, 6-CH); 3,76-3,81 (1H, m,
 1-CH); 3,80-3,86 e 3,96-4,02 (total 1H, cada m,
 3-CH, invertômeros em N).

EXEMPLO 40

Cloridrato de 1R*, 6R* e 1R*, 6S*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-
 -oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-eno

a) 2-t-Butiloxicarbonilo-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-eno-6-carboxilato de metilo

Z-Benziloxicarbonilo-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-eno-6-carboxilato de metilo (3,6 g, 12,0 mmoles) mistura dos isômeros exo e endo (preparados da maneira descrita na PE 0239309, Exemplo 21A), foi tratado com brometo de hidrogênio em ácido acético (48%, 16 ml) a 22°C durante 30 minutos, a solução foi diluída com éter (150 ml) e o sobrenadante foi deitado fora. Adicionou-se carbonato de potássio aquoso (20 ml) ao resíduo e extraiu-se com diclorometano (4 x 50 ml). A evaporação das camadas orgânicas combinadas produziu a amina desprotegida (1,16 g, 6,9 mmoles) que foi imediatamente tratada com di-t-butildicarbonato (1,56 g, 7,14 mmoles) em diclorometano (4 ml). Após agitação durante 4 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica em diclorometano/acetato de etilo (95:5) para produzir o isômero A (532 mg) e o isômero B (178 mg) conjuntamente com frações misturadas (450 mg). O isômero A (o isômero 1R*, 6S*) cristalizou por precipitação, p.f. 107-108°C. (Encontrado: C, 62,67; H, 7,90;

N. 5,18. $C_{14}H_{21}NO_4$ requer C. 62,90; H. 7,92; N. 5,24%; m/e (Cl^+) 268 ($M+H^+$); δ ($CDCl_3$, 360MHz) 1,44 e 1,48 (total 9H, cada s. $C(CH_3)_3$, rotâmeres); 1,80-1,88 (2H, m. 4-CH e 6-CH); 2,76-2,83 (1H, m. 5-CH); 2,87-2,93 (1H, m. 3-CH); 3,00-3,09 (1H, m. 5-CH); 3,21 (1H, d, J = 10Hz, 3-CH); 3,64 e 3,66 (total 3H, cada s. CO_2CH_3 , rotâmeres); 4,93 e 5,13 (total 1H, cada s amplo 1-CH); 6,31-6,37 e 6,40-6,45 (cada 1H, cada m. 7-CH e 8-CH). O Isômero B é o isômero 1R*, 6S* óleo.
(Encontrado: C. 62,60; H. 7,90; N. 5,22. $C_{14}H_{21}NO_4$ requer : C. 62,90; H. 7,92; N. 5,24%; δ ($CDCl_3$, 360MHz) 1,41 e 1,43 (total 9H, cada s. $C(CH_3)_3$, rotâmeros); 2,07-2,13 (1H, m. 6-CH); 2,49-2,58 (1H, m. 5-CH); 2,71-2,80 (1H, m. 4-CH); 2,88-2,97 (1H, m. 3-CH); 3,34 (1H, t, J = 12Hz, 5-CH); 3,64-3,69 (1H, m. 3-CH); 3,68 e 3,72 (total 3H, cada s. CO_2CH_3 , rotâmeros); 4,89 e 5,00 (total 1H, cada s amplos, 1-CH); 6,40-6,49 (2H, m. 7-CH e 8-CH).

b) 2-t-Butoxicarbonilo-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-
-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-eno

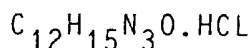
O éster anterior, como uma mistura de diastereómeros (3,0g, 11,2 mmoles) foi tratado com oxima de carboxamida de ciclopropano (2,3 g, 23,3 mmoles) e hidreto de sódio (1,1 g de uma dispersão a 55% em óleo, 25,2 mmoles) em tetrahydrofurano, exactamente da maneira descrita no Exemplo

37b. A purificação do produto em bruto por cromatografia de coluna sobre sílica em diclorometano/acetato de etilo (98:2) produziu o isômero A puro (993 mg), (primeiro a ser eluído), e o isômero B puro (1,24 g) conjuntamente com fracções misturadas (620 mg). O isômero A, o isômero 1R*, 6S* (anti) cristalizou por precipitação

(Encontro: C. 64,23; H. 7,34; N. 13,11. p.f. 96-97°C
trado: C₁₇H₂₃N₃O₃ requer : C. 64,33; H. 7,30; N. 13,24%); m/e (CI⁺) 318 (M+H⁺); δ (CDCl₃, 360MHz) 0,96-1,04 (4H, m, ciclopropilo CH₂CH₂); 1,45 e 1,49 (total 9H, cada s, C(CH₃)₃); 1,89-1,96 (1H, m, ciclopropilo CH); 1,96-2,08 (1H, m, 4-CH); 2,13 (1H, t, J = 12Hz, 5-CH); 2,82-3,02 (2H, m, 3-CH e 5-CH); 3,30 (1H, d, J = 10Hz, 3-CH); 3,50-3,62 (1H, m, 6-CH); 5,03 e 5,24 (total 1H, cada s amplo s, 1-CH, rotâmeros); 6,21-6,32 e 6,38-6,50 (cada 1H, cada m, 7-CH e 8-CH). O Isômero B é o Isômero 1R*, 6S* óleo δ (CDCl₃, 360MHz) 0,98-1,04 (4H, m, ciclopropilo CH₂CH₂); 1,31 e 1,38 (total 9H, cada s, C(CH₃)₃, rotâmeros); 1,78-1,86 (1H, m, ciclopropilo CH); 2,02-2,08 (1H, m, 4-CH); 2,22-2,28 (1H, m, 5-CH); 2,80-2,92 (1H, m, 3-CH); 2,95-2,99 (1H, m, 3-CH); 3,06-3,14 (1H, m, 3-CH); 3,45 (1H, dt, J = 1Hz e 10Hz, 6-CH); 4,81-4,84 e 4,91-4,95 (total 1H, cada m, 1-CH, rotâmeros); 6,46-6,55 (2H, m, 7-CH e 8-CH).

c) Cloridrato de 1R*, 6R*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-eno

O carbamato de t-butilo anterior, isômero A, (917 mg, 2,89 mmoles) foi tratado da maneira descrita no Exemplo 37(c) para produzir a base livre de amina desprotegida (573 mg, 91%), que foi convertida no sal cloridrato e foi recristalizada a partir de etanol (recolha de 534 mg, 73%) p.f. 175-177°C. (Encontrado: C, 56,56; H, 6,37; N, 16,49.



Requer : c. 56,80; H. 6,36; N. 16,56%; m/e (Cl^+) 218 ($M+H^+$); δ (D_2O , 360MHz) 0,92-0,97 e 1,09-1,16 (cada 2H, cada m. ciclopropilo $\underline{CH_2CH_2}$); 1,83-1,91 (1H, m, 5-CH, sin paraoxadiazole); 2,03-2,11 (1H, m, ciclopropilo $\underline{CH}$); 2,38 (1H, ddd, J = 3Hz, 10Hz e 13Hz, 5-CH, anti paraoxadiazole); 2,87 (1H, dt, J = 3Hz e 13Hz, 3-CH); 3,16-3,22 (1H, m, 4-CH); 3,31 (1H, dd, J = 2Hz e 13Hz, 3-CH); 3,89-3,95 (1H, m, 6-CH); 4,70-4,79 (1H, m, 1-CH, parcialmente ocultado pelo pico de sol-); 6,32 (1H, t, J = 6Hz, 8-CH); 6,87 (1H, t, $J_{ante} = 6Hz$, 7-CH).

d) Cloridrato de 1R*, 6S*-6-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-eno

O carbamato de t-butilo anterior (1,18 g, 3,72 mmoles) foi tratado da maneira descrita atrás para produzir a base livre de amina desprotegida (740 mg, 92%) que foi convertida no sal cloridrato e foi recristalizada a partir de etanol (recolha de 542 mg)

p. f. 180-181°C. (Encon- C. 56,79; H. 6,34; N. 16,51. $C_{12}H_{15}N_3O.HCl$ requer^{trado}: C. 56,80; H. 6,36; N. 16,56); m/e (Cl^+) 218 ($M+H^+$); δ (D_2O , 360MHz) 1,00-1,06 e 1,12-1,19 (cada 2H, cada m. ciclopropilo CH_2CH_2); 2,00-2,19 (3H, m, 5- CH_2 e ciclopropilo CH); 2,91 (1H, dt. $J = 3Hz$ e 11Hz, 3-CH); 3,12-3,19 (1H, m, 4-CH); 3,33 (1H, dd, $J = 2Hz$ e 11Hz, 3-CH); 3,48 (1H, ddd, $J = 2Hz$, 5Hz e 12Hz, 6-CH); 4,61-4,64 (1H, m, 1-CH); 6,56 (1H, dt, $J = 1Hz$ e 7Hz, 8-CH); 6,86 (1H, t, $J = 7Hz$, 7-CH).

EXEMPLO 41

exo-3-[5-(3-n-Butilo-1,2,4-oxadiazole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

Este composto foi preparado a partir de oxima de pentanamida e 3-metoxicarbonilo-1-azabicyclo[2.2.1]heptano da maneira descrita no Exemplo 1

[Handwritten signature]

.(Encontra: M^+ , 221,1514.
 $C_{12}H_{19}N_3O$ requer 221,1528); δ (CDCl₃,
 360MHz) 0,94 (3H, t, J = 7Hz, CH₃); 1,26-1,35 (1H,
 m, 5-CH); 1,39 (2H, sexteto, J = 7Hz, CH₂CH₃);
 1,67-1,76 (3H, m, 5-CH e CH₂CH₂CH₃); 2,44
 (1H, d, J = 10Hz), 2,50-2,58 (1H, m), 2,70 (2H, t, J
 = 7Hz), 2,76-3,02 (5H, m) e 3,13 (1H, ddd, J = 2,5,
 5, 12Hz, 2-CH₂, 3-CH, 4-CH, 6-CH₂, 7-CH₂ e
 CH₂CH₂CH₂CH₃).

EXEMPLO 42

Preparação de Comprimidos

Preparam-se comprimidos contendo
 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 e 100,0 mg, respectivamente, do se-
 guinte composto, da maneira referida a seguir:

3-[5-(3-ciclopropilo-1,2,4-oxadia-
 zole)-ilo]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano.

1-25 mg do Composto Activo

Comprimido para Doses Contendo Desde

	Quantidade-mg		
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

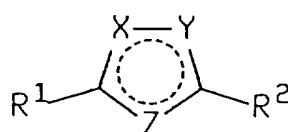
Comprimido para Doses Contendo Desde
26-100mg do Composto Activo

	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, toda a lactose e uma parte do amido de milho são misturados e granulados de forma a obter-se uma pasta de amido de milho a 10%. A granulação resultante é crivada, seca e misturada com o remanescen- te do amido de milho e com o estearato de magnésio. A granula- ção resultante é então comprimida de forma a formar comprimidos contendo 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg, e 100,0 mg do ingrediente activo por comprimido.

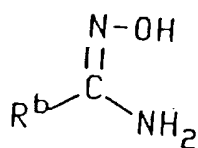
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula I, ou de um seu sal ou prodroga:

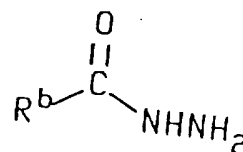


(I)

na qual um de X, Y e Z é um átomo de oxigênio e os outros dois são átomos de azoto, e o círculo a tracejado representa aromaticidade (duas ligações duplas) formando deste modo um núcleo de 1,3,4-oxadiazole ou 1,2,4-oxadiazole; R^1 representa um sistema de anel azacíclico ou azabíclico não-aromático; e R^2 representa um grupo hidrocarboneto saturado facultativamente substituído possuindo pelo menos três átomos de carbono, ou um grupo hidrocarboneto insaturado possuindo pelo menos 6 átomos de carbono; caracterizado por compreender a reacção de um derivado reactivo de um ácido carboxílico de fórmula R^a-CO_2H com um composto quer de fórmula IIIA, quer de fórmula IIIB, ou com um seu sal:



(IIIA)



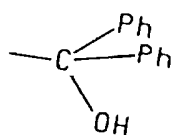
(IIIB)

na qual um de R^a e R^b é um anel azacíclico ou azabíciclico não-aromático e o outro é um grupo hidrocarboneto saturado facultativamente substituído tendo pelo menos três átomos de carbono, ou um grupo hidrocarboneto insaturado tendo pelo menos seis átomos de carbono.

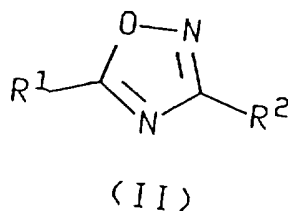
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto onde R^1 representa pirrolidina, piperidina, tetra-hidropiridina, 1- ou 2-azanorbornano, quinuclidina, isoquinuclidina ou 2-azabíciclo[2.2.2]octeno, em que qualquer um deles pode ser facultativamente substituído por metilo ou hidróxi.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por se preparar um composto onde R^2 representa n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, ~~benzilo~~, fenileténilo ou piridilmetilo, facultativamente substituído por um ou mais substituintes seleccionados de entre metilo, atilo, vinilo, fenilo, naftilo, piridilo, acetoxi, ceto, flúor, hidróxi e metoxi.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por se preparar um composto onde R^2 representa um grupo de estrutura:



5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula II



onde R¹ e R² são como definidos na reivindicação 1.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto selecionado de entre:

- 3-[5-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-(1-fenil)etil-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-(1-adamantil)-1,2,4-oxadiazol)il]quinuclidina;
- 3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)il]-1-azabicciclo-[2.2.1]heptano;
- 3-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol)il]-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;
- 3-[5-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol)il]-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;
- 3-[5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol)il]-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;
- 3-ciclopropil-5-(5-etil-1,2,5,6-tetra-hidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;

- 3-isopropil-5-(5-etil-1,2,5,6-tetra-hidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;
- 3-ciclopropil-5-(5-metil-1,2,5,6-tetra-hidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;
- 3-isopropil-5-(5-metil-1,2,5,6-tetra-hidropirid-3-il)-1,2,4-oxadiazole;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina;
- 3-[3-(1-acetoxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina;
- 3-(3-benzoil-1,2,4-oxadiazol-5-il)quinuclidina;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-feniletal)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina;
- 3-[3-(1,1-difenil-1-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina;
- 3-[3-(2-metoxi-1-feniletal)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina;
- 3-[5-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-quinuclidina;
- 3-[3-(1,1-difenil-1-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;
- 3-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,5,6-tetra-hidropiridina;
- 5-hidroxi-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo [2.2.1]heptano;
- 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.1]heptano;
- 5-hidroxi-3-(3-n-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo [2.2.1]heptano;

- 3-(3-n-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo-[2.2.1]heptano;
- 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;
- 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicciclo-[2.2.1]heptano;
- 3-[3-(1-feniletíl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-fenilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 3-[3-(1,1-difenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-quinuclidina;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-fenilprop-2-enil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-(2-naftil)-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 3-[3-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1-fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 3-[3-(1,1-difenil-1-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-(pirid-2-il)metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 3-[3-(1-hidroxi-1-fenil-1-(pirid-2-il)metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]quinuclidina;
- 6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-azabicciclo[2.2.2]octano;
- 6-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-azabicciclo-[2.2.2.]octano;
- 6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-2-azabicciclo[2.2.2]octano;

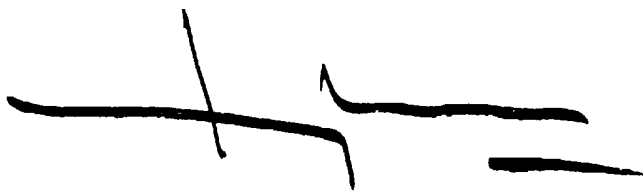
6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-eno;

3-(3-n-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
e os seus sais e prodrogas.

7ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por compreender a mistura de um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

8ª. - Método para o tratamento e/ou prevenção de perturbações neurológicas e mentais, caracterizado por se administrar a um paciente um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, sendo a gama de dosagem diária de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal de preferência de 0,1 e 1 mg/kg de peso corporal.

Lisboa, 3 de Janeiro de 1989



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