

PATENTE Nº. 88 993

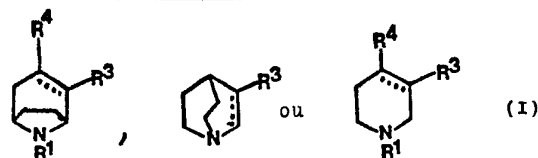
"Processo de preparação de compostos azacíclicos e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

A/S FERROSAN, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

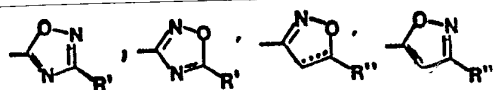
O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos azacíclicos de fórmula I seleccionados a partir do grupo constituído por



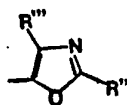
em que

$R^1$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$

$R^3$  é



$-CH=N-O-R'''$  ou



em que  $R'$  é alquilo  $C_{3-8}$ , ciclopropilo, cicloalquilo  $C_{4-8}$ , benzi-  
lo que pode ser substituído, ou alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , e  
 $R''$  é H ou alquilo  $C_{1-8}$  ou alcoxi  $C_{1-6}$  ou alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$

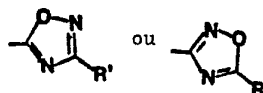
ou arilo, e

R<sup>''</sup> é H ou alquilo C<sub>1-6</sub> ou cicloalquilo C<sub>4-8</sub>; e

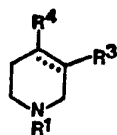
R<sup>4</sup> é H, alquilo C<sub>1-8</sub> ou Cl; e



desde que R<sup>3</sup> não seja

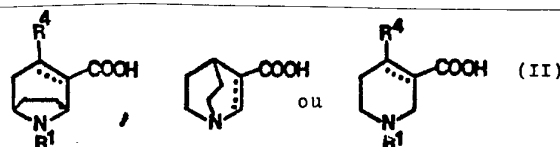


em que R' é alquilo C<sub>3-8</sub>, ciclopropilo ou alcoxi C<sub>1-3</sub>-metilo e desde que R<sup>3</sup> não seja -CH=N-OR<sup>''</sup>, em que R<sup>''</sup> é H ou alquilo C<sub>1-6</sub>, quando os compostos de fórmula (I) são

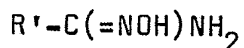


e um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por

a) se fazer reagir um derivado reactivo do composto seleccionado a partir do grupo constituído por



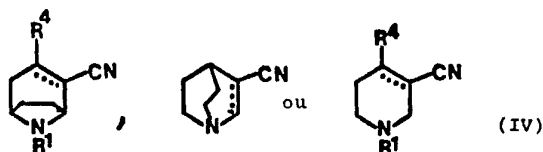
com um composto de fórmula III



III

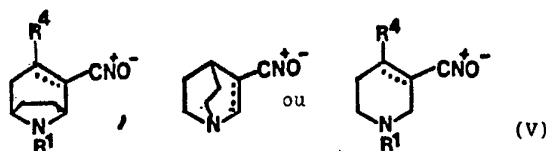
para formar um composto de fórmula geral I, ou

b) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por



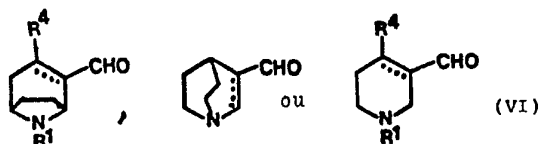
com  $\text{NH}_2\text{OH}$ , e fazer reagir o composto assim formado com  $\text{R}'\text{-COCl}$  ou  $(\text{R}'\text{CO})_2\text{O}$ , para formar um composto de fórmula I, ou

c) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por



com um alceno, alcino ou um seu equivalente, para formar um composto de fórmula geral I, ou

d) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por

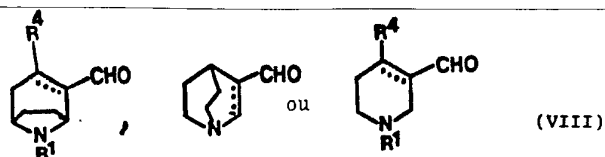


com um composto de fórmula VII

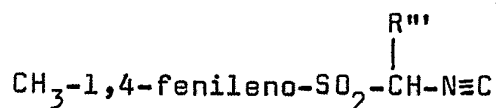


para formar um composto de fórmula geral I,

e) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por

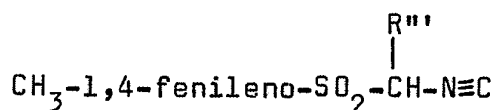


com um composto de fórmula

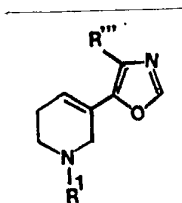


para formar um composto de fórmula geral I

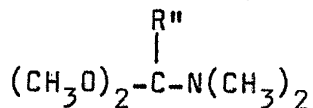
f) fazer reagir piridina-3-carbaldeído com um composto de fórmula



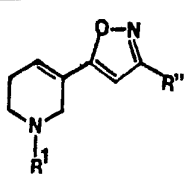
seguido pela reacção com  $\text{R}^1$ -halo e fazer reagir o composto assim formado com  $\text{NaBH}_4$  para formar um composto de fórmula geral



g) fazer reagir 3-acetilpiridina com um composto de fórmula



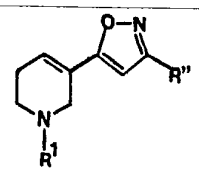
seguido pela reacção com  $\text{NH}_2\text{-OSO}_3\text{H}$  e  $\text{R}^1$ -halo e fazer reagir o composto assim formado com  $\text{NaBH}_4$  para formar um composto de fórmula geral



h) fazer reagir 3-etinilpiridina com um composto de fórmula



seguido pela reação com  $R^I$ -halo e fazer reagir o composto assim formado com  $NaBH_4$  para formar um composto de fórmula geral



O presente invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os novos compostos preparados, úteis na melhoria das funções cognitivas do prosencéfalo e hipocampo de mamíferos, e no tratamento da doença de Alzheimer.

-6-

## MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos azacíclicos terapeuticamente activos e de composições farmacêuticas que contêm os compostos. Os novos compostos são úteis como estimulantes da função cognitiva do prosencéfalo e hipocampo de mamíferos e especialmente no tratamento da doença de Alzheimer.

Devido à melhoria da situação sanitária, em geral, no mundo ocidental, as doenças relacionadas com idosos são muito mais comuns agora do que no passado e provavelmente serão mais comuns no futuro.

Um dos sintomas relacionados com idosos é a redução das funções cognitivas. Este sintoma é pronunciado especialmente na doença patofisiológica conhecida como doença de Alzheimer. Esta doença está relacionada com, e muito provavelmente é causada por uma degeneração de até 90% dos neurónios colinérgicos muscarínicos no nucleus basalis, que faz parte da substância innominata. Estes neurónios projectam-se no córtex pré-frontal e hipocampo e têm um efeito estimulante geral nas funções cognitivas do prosencéfalo as sim como do hipocampo, nomeadamente aprendizagem, associação, consolidação e reconhecimento.

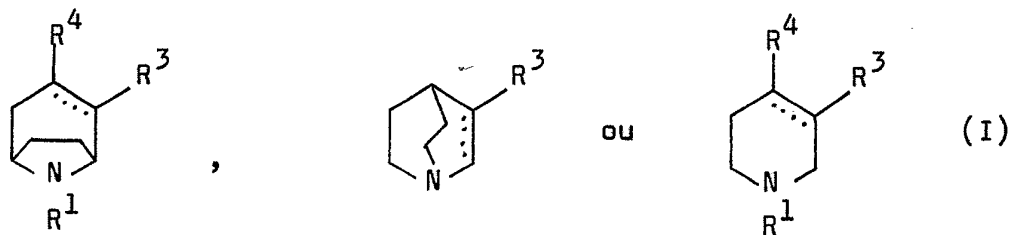
É uma característica da doença de Alzheimer que apesar da degeneração dos neurónios colinérgicos, ainda existam os receptores muscarínicos pós-sinápticos no prosencéfalo e hipocampo. Por isso os agonistas colinérgicos muscarínicos são úteis no tratamento da doença de Alzheimer e no melhoramento das funções cognitivas de pessoas idosas.

É bem sabido que a arecolina (1-metil-1,2,5,6-tetra-hidro piridina-3-carboxilato de metilo) é um desses agonistas colinérgicos.

A arecolina tem contudo uma semi-vida biológica muito curta e uma pequena separação entre os efeitos muscarínicos centrais e periféricos. Além disso a arecolina é um composto relativamente tóxico.

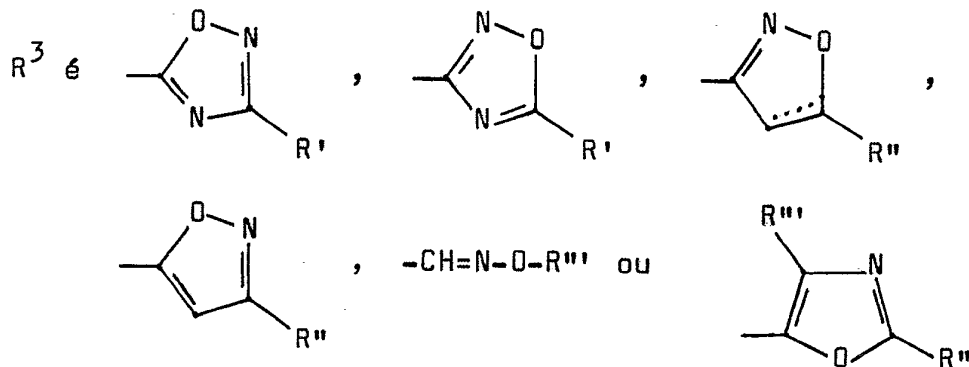
Em consequência o invento tem como objectivo fornecer novos compostos colinérgicos muscarínicos.

Os novos compostos de fórmula I deste invento são compostos heterocíclicos seleccionados a partir do grupo constituído por:



em que

$R^1$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$

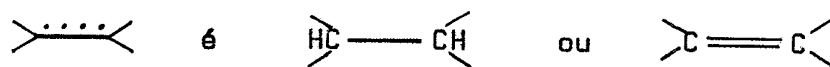


em que  $R'$  é alquilo  $C_{3-8}$ , ciclopropilo, cicloalquilo  $C_{4-8}$ , benzilo que pode estar substituído, ou alcóxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , e

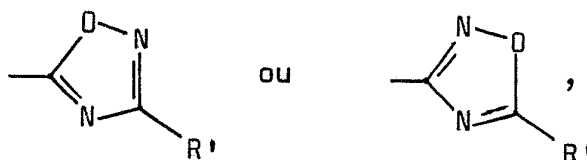
$R''$  é H ou alquilo  $C_{1-8}$  ou alcóxi  $C_{1-6}$  ou alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo- $C_{1-4}$  ou arilo, e

$R'''$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$  ou cicloalquilo  $C_{4-8}$ ; e

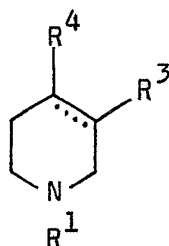
$R^4$  é H, alquilo  $C_{1-8}$  ou Cl; e



desde que  $R^3$  não seja



em que R<sup>1</sup> é alquilo C<sub>3-8</sub>, ciclopropilo ou (alcóxi C<sub>1-3</sub>)metilo e desde que R<sup>3</sup> não seja -CH=N-OR<sup>''</sup>, em que R<sup>''</sup> é H ou alquilo C<sub>1-6</sub>, quando os compostos de fórmula I são

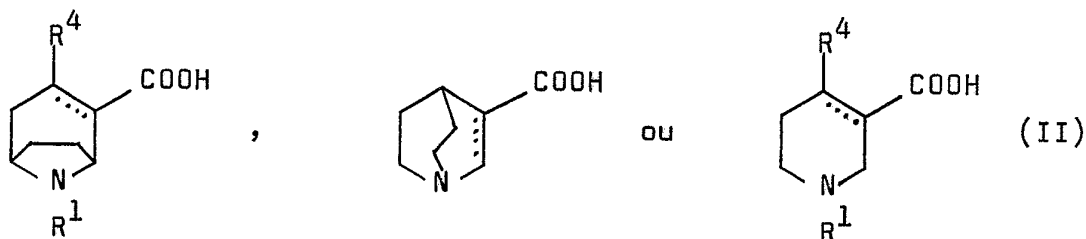


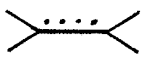
e um seu sal com um ácido farmacêuticamente aceitável.

Exemplos destes sais incluem sais de adição de ácido inorgânico e orgânico, tais como, cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartarato, oxalato ou sais similares farmacêuticamente aceitáveis de adição de ácido inorgânico ou orgânico.

O invento também se refere a um processo de preparação dos compostos acima mencionados. Este processo compreende

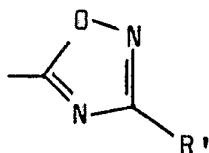
a) a reação de um derivado reactivo de um composto selecionado a partir do grupo constituído por



em que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> e  têm os significados acima definidos, com um composto de fórmula III

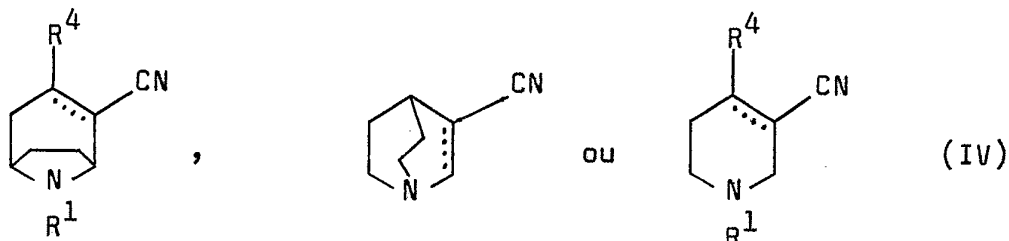


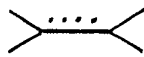
em que R' tem o significado acima definido para formar um composto de fórmula geral I, em que R<sup>3</sup> é

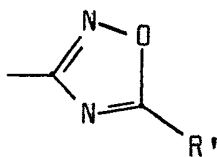


em que R' tem o significado acima definido, ou

b) a reacção de um composto seleccionado a partir do grupo constituído por

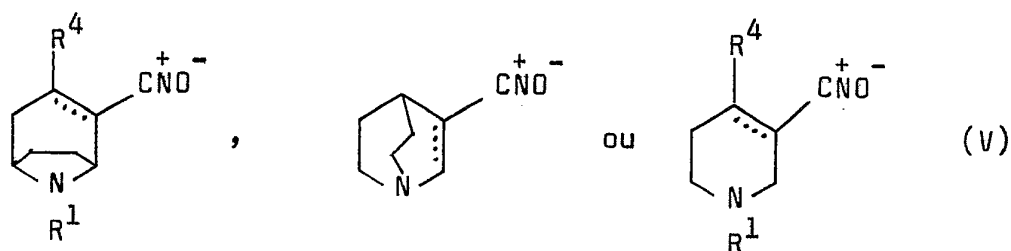


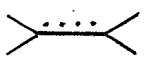
em que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> e  tem os significados acima definidos, com NH<sub>2</sub>OH, e a reacção do composto assim formado com R'-COCl ou (R'CO)<sub>2</sub>O, em que R' tem o significado acima estabelecido, para formar um composto de fórmula I, em que R<sup>3</sup> é

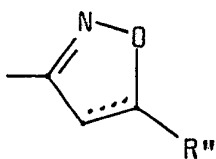


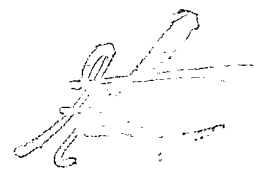
em que R' tem o significado acima definido, ou

c) a reacção de um composto seleccionado a partir do grupo constituído por



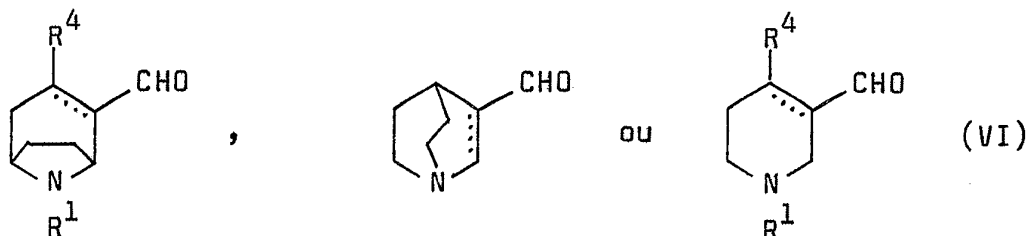
em que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> e  têm os significados acima definidos, com um alceno, alcino ou um seu equivalente, para formar um composto de fórmula geral I, em que R<sup>3</sup> é






em que R<sup>''</sup> tem o significado acima definido, ou

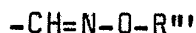
d) a reacção de um composto seleccionado a partir do grupo constituido por



em que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> e  têm os significados acima definidos, com um composto tendo a fórmula VII

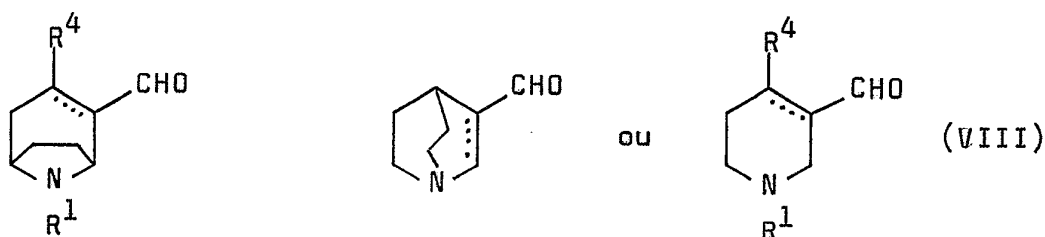



em que R<sup>'''</sup> tem o significado acima estabelecido, para formar um composto de fórmula geral I, em que R<sup>3</sup> é

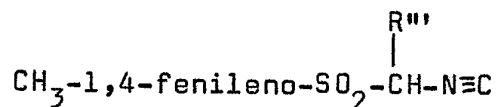


em que R<sup>'''</sup> tem o significado acima definido,

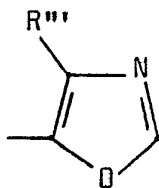
e) a reacção de um composto seleccionado a partir do grupo constituido por



em que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> e  têm os significados acima definidos, com um composto tendo a fórmula

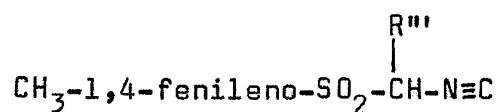


em que R<sup>'''</sup> tem o significado acima estabelecido para formar um composto de fórmula geral I em que R<sup>3</sup> é

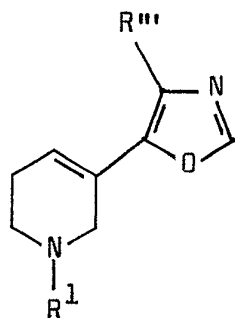


em que R''' tem o significado acima definido,

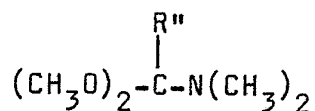
f) a reacção do piridina-3-carbaldeído com um composto de fórmula



em que R''' tem o significado acima estabelecido, seguida pela reacção com R<sup>1</sup>-halo em que R<sup>1</sup> tem o significado acima definido, e a reacção do composto assim formado com NaBH<sub>4</sub> para formar um composto de fórmula geral

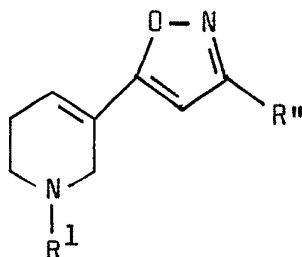


g) a reacção da 3-acetilpiridina com um composto tendo a fórmula



em que R'' tem o significado acima estabelecido seguida pela reacção com NH<sub>2</sub>-OSO<sub>3</sub>H e R<sup>1</sup>-halo em que R<sup>1</sup> tem o significado acima definido e reacção do composto assim formado com NaBH<sub>4</sub> para formar um composto de fórmula geral

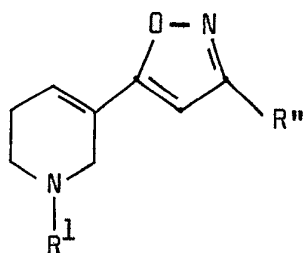
-12-



h) a reacção da 3-etinilpiridina com um composto tendo a fórmula



em que R'' tem o significado acima estabelecido, seguida pela reacção com R¹-halo em que R¹ tem o significado acima definido e reacção do composto assim formado com NaBH<sub>4</sub> para formar um composto de fórmula geral



As propriedades farmacológicas dos compostos do invento podem ser ilustradas pela determinação da sua capacidade para inibir a 50% a ligação específica do <sup>3</sup>H-QNB (benzilato de <sup>3</sup>H-quinuclidinilo). O efeito inibidor de uma substância na ligação do <sup>3</sup>H-QNB às membranas cerebrais reflecte a afinidade da substância para os receptores muscarínicos da acetilcolina. (Yamamura, H.I. e Snyder, S.H., Proc. Natl. Acad. Sci. 71, 1725-29 (1979)). O teste é realizado como se segue:

o prosencéfalo inteiro, fresco, de uma ratazana macho "Wistar" (200-250 g) é homogeneizado por um homogeneizador "Ultra-Turrax" (5-10 s) em volumes de sacarose 0,32 M. O homogeneizado é centrifugado a 4 300 x g por 5 minutos. A pelota é rejeitada e o sobrenadante centrifugado a 40 000 x g por 15 minutos. A pelota final é re-homogeneizada em KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM, pH 7,1 (1000 ml por g do tecido original) e esta preparação de membrana bruta é usada

para ensaios de ligação. A 2,5 ml de suspensão de tecido são adicionados 25  $\mu$ l da solução teste (\*) e 25  $\mu$ l de  $^3$ H-QNB (concentração final 1 nM). As amostras são inteiramente misturadas e incubadas a 37°C por 20 minutos, depois da incubação as amostras são vertidas directamente para dentro de filtros de fibra de vidro GF/C sob sucção e imediatamente lavadas 2 vezes com 10 ml de tampão a 0°C. A ligação não-específica é determinada em duplicado usando atropina (concentração final, 1  $\mu$ g/ml) como substância de teste. As quantidades de radioactividade nos filtros são determinadas pela contagem convencional da cintilação de líquido. A ligação específica é a ligação total menos a ligação não específica.

(\*) O composto de teste é dissolvido em 10 ml de etanol a 96% (se necessário acidificado com 25  $\mu$ l de HCl 1N e aquecido num banho de vapor por menos de 5 minutos) a uma concentração de 0,22 mg/ml. São feitas três diluições em etanol a 48% (1,1  $\mu$ g/ml, 11  $\mu$ g/ml e 110  $\mu$ g/ml). Concentrações de 10, 100 e 1000 ng/ml (concentração final) são adicionadas a ensaios duplicados. Deve ser obtida 25-75% de inibição da ligação específica, antes do cálculo da IC<sub>50</sub>.

O valor do teste será dado como IC<sub>50</sub> (a concentração/ $\mu$ g/ml) da substância de teste que inibe a 50% a ligação específica do  $^3$ H-QNB.

$$IC_{50} = (\text{conc. da substância aplicada no teste}) \times \frac{1}{\left[ \frac{C_0}{C_x} - 1 \right]} \mu\text{g/ml}$$

em que C<sub>0</sub> é a ligação específica nos ensaios de controlo e C<sub>x</sub> é a ligação específica no ensaio teste (o cálculo pressupõe interacção normal massa-acção).

O composto do invento, juntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencional, e se desejado na forma de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, pode ser colocado na forma de composições farmacêuticas e suas dosagens unitárias, e nesta forma podem ser empregues como sólidos, tais como compri-



midos ou cápsulas cheias, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias com os mesmos, todos para uso oral; na forma de supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções estéreis injectáveis para uso parentérico (incluindo subcutâneo). Tais composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais e tais formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade de agonista colinérgico muscarínico eficaz, adequada, do ingrediente activo comensurado com a variação da dosagem diária pretendida a ser empregue. Comprimidos contendo dez (10) miligramas do ingrediente activo ou, mais amplamente, uma (1) a cem (100) miligramas, por comprimido, são por consequência formas de dosagem unitária representativas e adequadas.

Os compostos deste invento podem assim ser usados para a formulação de preparações farmacêuticas, por exemplo para administração oral e parentérica a mamíferos, incluindo humanos, de acordo com os métodos convencionais da farmácia galénica.

Excipientes convencionais são substâncias veículo, orgânicas ou inorgânicas, farmacêuticamente aceitáveis, adequadas para aplicação parentérica ou entérica que não reagem deletoriamente com os compostos activos.

Exemplos de tais veículos são: a água, soluções salinas, álcoois, polietileno-glicóis, óleo de rícino poli-hidroxietoxilado, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, monoglicéridos e diglicéridos de ácido gordo, ésteres de pentaeritritol de ácido gordo, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.

As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e misturadas, se desejado, com agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias colorantes e semelhantes que não reagem deletoriamente com os compostos activos.

Para aplicação parentérica, são particularmente adequadas soluções ou suspensões injectáveis, preferivelmente soluções aquo

sas com o composto activo dissolvido em óleo de rícino poli-hidro  
xilado.

As âmpolas são formas de dosagem unitária convenientes.

Comprimidos, drageias ou cápsulas contendo talco e/ou um  
veículo ou ligante de hidrato de carbono ou semelhantes, sendo  
preferencialmente o veículo lactose e/ou amido de milho e/ou ami-  
do de batata, são particularmente adequados para aplicação oral.  
Um xarope, elixir ou semelhante pode ser usado nos casos em que  
um veículo adoçado pode ser empregue.

Geralmente, os compostos deste invento são distribuídos  
em formas unitárias compreendendo 1-100 mg num veículo farmaceuti-  
camente aceitável por dosagem unitária.

A dosagem dos compostos de acordo com este invento é 1-  
-100 mg/dia, preferivelmente 10-70 mg/dia, quando administrada a  
pacientes, por exemplo humanos, como uma droga.

Um comprimido típico, que pode ser preparado pelas técni-  
cas convencionais de fabricação de comprimidos, contém:

composto activo	5,0 mg
Lactose	67,8 mg Ph. Eur.
"Avicel <sup>®</sup> "	31,4 mg
"Amberlite <sup>®</sup> IRP 88"	1,0 mg
Estearato de magnésio	0,25 mg Ph. Eur.

Devido à elevada actividade agonista dos receptores coli-  
nêrgicos muscarínicos, os compostos do invento são extremamente  
úteis no tratamento dos sintomas relacionados com a redução das  
funções cognitivas do cérebro de mamíferos, quando administrados  
numa quantidade eficaz para estimular as funções cognitivas do  
prosencéfalo e do hipocampo. A importante actividade estimulante  
dos compostos do invento inclui as actividades tanto contra a do-  
ença patofisiológica, doença de Alzheimer, como contra a degenera-  
ção normal da função cerebral. Os compostos do invento podem em  
consequência ser administrados a um sujeito, por exemplo, um orga-  
nismo animal vivo, incluindo um humano, com necessidade de estimu-  
lação das funções cognitivas do prosencéfalo e hipocampo e se de-  
sejado na forma de um seu sal de adição de ácido farmaceticamen-  
te aceitável (tais como o bromidrato, cloridrato ou sulfato, em

-16-

qualquer circunstância preparado de maneira usual ou convencional, por exemplo, evaporação até à secura da base livre em solução juntamente com o ácido), normal, concorrente e simultaneamente ou em conjunto com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável, especial e preferivelmente na forma de uma sua composição farmacêutica, quer por via oral, rectal ou parentérica (incluindo subcutânea), numa quantidade eficaz estimulante do prosencéfalo e hipocampo, e em qualquer circunstância numa quantidade que é eficaz para melhorar a função cognitiva de mamíferos devido à sua actividade agonista dos receptores colinérgicos muscarínicos. Gamas de dosagem adequadas são 1-100 miligramas diários, 10-100 miligramas diários, e especialmente 30-70 miligramas diários dependendo, como de costume, do modo exacto de administração, forma em que é administrada, a indicação para que a administração é dirigida, o sujeito envolvido e o peso do corpo do sujeito envolvido, e a preferência e experiência do médico ou veterinário encarregado.

O invento será agora descrito mais detalhadamente com referência aos seguintes exemplos:

#### EXEMPLO 1

Oxalato de 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

Foi dissolvido sódio (56,6 mg, 2,46 mmol) em etanol absoluto (12 ml). Foram adicionados peneiros moleculares (Tipo 4A, 1,3 g) e ciclopropanocarboxamida oxima (330 mg, 3,30 mmol) e a mistura resultante foi vigorosamente agitada por 15 min. antes da adição de cloridrato de cocaína (280 mg, 0,82 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 80° por 20 horas. A solução foi então filtrada separando-se os peneiros moleculares e o solvente foi removido in vacuo. Foi adicionado éter (75 ml) ao resíduo, seguido por água (20 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter (2x75 ml) e as fases de éter combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas.

O composto do título foi isolado como oxalato, que foi recristalizado a partir do etanol absoluto/éter. P.f. 117°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira o seguinte com-

posto:

oxalato de 2-(3-n-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno. P.f. 174°C.

#### EXEMPLO 2

Oxalato de 2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

Foi dissolvido sódio (303 mg, 13,2 mmol) em etanol absoluto (60 ml). Foram adicionados peneiros moleculares (Tipo 4A, 7 g) e isopropanocarboxamida oxima (2,64 g, 26,4 mmol) e a mistura resultante foi vigorosamente agitada por 15 min. antes da adição de cocaína (2,0 g, 6,6 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 80°C por 24 h e à temperatura ambiente por 24 h. A solução foi então filtrada separando-se os peneiros moleculares e o solvente foi removido in vacuo. Foi adicionado éter (250 ml) ao resíduo seguido por água (100 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter (2x250 ml), e as fases de éter combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas para dar um óleo que foi cromatografado em sílica-gel eluindo com acetato de etilo e etanol. O composto do título foi isolado como oxalato que foi recristalizado a partir do etanol absoluto/éter. P.f. 162°C.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

oxalato de 2-(3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno P.f. 139°C

oxalato de 2-(3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno P.f. 165°C.

#### EXEMPLO 3

Cloridrato de 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

Foi dissolvido 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno (525 mg, 2,3 mmol) em dicloroetano seco (10 ml). A solução foi arrefecida em gelo e foi adi-

cionado cloroformato de 1-cloroetilo (370  $\mu$ l, 3,4 mmol). A mistura reaccional foi aquecida sob refluxo por 1,5 h e o solvente evaporado. Foi adicionado metanol (20 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo por mais 1,5 h. A mistura foi tratada com carvão, filtrada e concentrada in vacuo.

O produto foi recristalizado a partir de etanol absoluto/éter. P.f. 86°C.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

cloridrato de 2-(3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-azabi-ciclo[3.2.1]octa-2-eno, P.f. 62°C

oxalato de 2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-azabicciclo-[3.2.1]octa-2-eno, P.f. 168°C.

#### EXEMPLO 4

Oxalato de 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-desidro-quinuclidina

Foi dissolvido sódio (181 mg, 7,86 mmol) em etanol absoluto (45 ml). Foram adicionados peneiros moleculares (Tipo 4A, 5 g) e ciclopropanocarboxamida oxima (786 mg, 7,86 mmol) e a mistura resultante foi vigorosamente agitada por 15 min. antes da adição da 3-metoxicarbonil-2,3-di-desidroquinuclidina, HCl; preparada como descrito por Grob et al. em Helv. Chim. Acta. (1954), 37, 1689. A mistura reaccional foi aquecida a 80°C por 18 h. A solução foi então filtrada separando-se os peneiros moleculares, e o solvente foi removido in vacuo. Foi adicionado éter (50 ml) ao resíduo seguido por água (25 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter (3x50 ml), e as fases de éter combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporadas para dar um óleo. Este material em diclorometano (50 ml) foi tratado por 15 min. a 20°C com t-butóxido de potássio (3 g, 26,79 mmol). Depois de filtrado, o material isolado a partir do filtrado foi cromatografado em sílica-gel eluindo com acetato de etilo-metanol (3,2:1). O composto do título foi isolado como sal de oxalato. P.f. 189,0°C.

EXEMPLO 5

Oxalato de 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-quinuclidina

Foi dissolvido sódio (224 mg, 9,74 mmol) em etanol absoluto (45 ml). Foram adicionados peneiros moleculares (Tipo 4A, 5 g) e isopropanocarboxamida oxima (993 mg, 9,74 mmol) e a mistura resultante foi vigorosamente agitada por 15 min. antes da adição de 3-metoxicarbonil-quinuclidina, HCl, preparada como descrito por Grob et al. em Helv. Chim. Acta. (1954), 37, 1689. A mistura reacional foi aquecida a 80°C por 18 h. A solução foi depois filtrada separando-se os peneiros moleculares e o solvente foi removido in vacuo. Foi adicionado éter (50 ml) ao resíduo seguido por água (25 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter (3x50 ml), e as fases de éter combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas para dar o oxadiazol do título como um óleo. O produto foi depois purificado como sal de oxalato. P.f. 118-119°.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

oxalato de 3-(3-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-quinuclidina, P.f. 122-124°C

oxalato de 3-(3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-quinuclidina, P.f. 107-108°C

oxalato de 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-quinuclidina, P.f. 156-157°C

EXEMPLO 6

1-Benzoíl-4-cloro-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina oxima

Foi adicionado a uma solução de 14,6 g (200 mmol) de dimetilformamida em 50 ml de cloreto de metileno a 0°C 24,52 g (160 mmol) de oxicloreto fosforoso a uma taxa tal que a temperatura não excedesse 10°C. Depois da adição, a mistura reacional foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi novamente arrefecida a 0°C e foi adicionado gota-a-gota 20,32 g (100 mmol) de 1-benzoíl-4-piperidona em 30 ml de cloreto de metileno. Depois da adição (30 min.) a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, após o que foi adicionado 150 g de gelo tritura

-20-

do e a mistura foi agitada até que o gelo fosse dissolvido. Foi adicionado acetato de sódio sólido (70 g), e a mistura agitada por 15 min.. A fracção de cloreto de metileno foi isolada e a porção aquosa foi extraída com 2x50 ml de cloreto de metileno. Os extractos de cloreto de metileno combinados foram vertidos em 100 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi agitada vigorosamente por 15 min.. A fracção de cloreto de metileno foi depois isolada, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a um volume de 50 ml. A esta solução foi adicionado 100 ml de etanol, cloridrato de hidroxilamina (6,65 g, 100 mmol) e 15 ml de trietilamina. A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro, foi adicionado 200 ml de água e a fracção de cloreto de metileno foi isolada. A porção aquosa foi extraída com 2x50 ml de cloreto de metileno. Os extractos de cloreto de metileno combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, e concentrados in vacuo. Ao óleo restante foi adicionado 50 ml de etanol e o composto do título separado. Rendimento: 10,5 g. P.f. 175-176°C.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

1-Metil-4-cloro-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina oxima a partir da 1-metil-4-piperidona e hidroxilamina. P.f. 172-173°C

1-Benzil-4-cloro-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina oxima a partir da 1-benzil-piperidona e hidroxilamina. P.f. 148-151°C

1-Metil-4-cloro-3-metoxi-iminometil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina a partir da 1-metil-4-piperidona e O-metil-hidroxilamina. P.f. 185-187°C como oxalato

8-etoxicarbonil-3-cloro-2-formil-8-azabicciclo[3.2.1]octa-2-eno oxima a partir da N-(etoxicarbonil)nortropan-3-ona (G.L. Grunewald et. al. J. Med. Chem. 1988, 31, 433-44). Óleo.

#### EXEMPLO 7

1-Benzoíl-4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Foi adicionado a uma solução de 1-benzoíl-4-cloro-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina oxima (5,3 g, 20 mmol) em 100 ml de

dimetilformamida seca, N-bromosuccinimida (4,5 g, 25 mmol) dissolvida em 20 ml de dimetilformamida seca. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Seguidamente foi adicionado éter de metilpropargilo (1,5 ml, 25 mmol) e 2 ml de trietilamina e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionado 200 ml de água e a fase aquosa foi extraída com 3x50 ml de éter. Os extractos de éter combinados foram lavados com 2x50 ml de água, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados in vacuo. O composto foi finalmente purificado por cromatografia em coluna com cloreto de metileno/acetato de etilo 4:1 como eluente. Rendimento: 3,5 g. P.f. 60,5-62°C.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

1-Benzoíl-4-cloro-3-(5-butil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

1-Benzoíl-4-cloro-3-(5-hidroximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

1-Benzoíl-4-cloro-3-(5-dimetilaminometil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

1-Benzoíl-4-cloro-3-(5-etoxi-4,5-di-hidro-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

8-Etoxicarbonil-3-cloro-2-(5-butil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

8-Etoxicarbonil-3-cloro-2-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

8-Etoxicarbonil-3-cloro-2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

1-Benzoíl-4-cloro-3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina.

Foi adicionado a uma solução de 1-benzoíl-4-cloro-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina oxima (5,3 g, 20 mmol) em 100 ml de dimetilformamida seca, N-bromosuccinimida (4,5 g, 25 mmol) dissolvida em 20 ml de dimetilformamida seca. A mistura reaccional

foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Seguidamente foram adicionados 2-bromopropeno (2,2 ml, 25 mmol) e 4 ml de trietilamina e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. O composto foi purificado como descrito para 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. Rendimento: 3,1 g. P.f. 86-87°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira o seguinte composto:

8-Etoxicarbonil-3-cloro-2-(5-metil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo-  
[3.2.1]octa-2-eno.

#### EXEMPLO 8

Oxalato de 4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Uma suspensão de 1,65 g (5 mmol) de 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina em 30 ml de solução 6 M de ácido clorídrico foi aquecida a refluxo por 5 h. Depois do arrefecimento até à temperatura ambiente foi adicionado 30 ml de água e a fase aquosa foi extraída com 2x30 ml de éter. A fase aquosa foi tornada fortemente alcalina com carbonato de potássio sólido e foi extraída com 2x30 ml de éter. Os extractos de éter combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e concentrados in vacuo. O óleo restante foi dissolvido em 10 ml de acetona e o composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona. O composto foi filtrado e seco. Rendimento: 0,65 g. P.f. 155-156°C.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

oxalato de 4-cloro-3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina partindo do 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 180-181°C

oxalato de 4-cloro-3-(5-butil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina partindo do 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-butil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 164-165°C

oxalato de 4-cloro-3-(5-hidroximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-

-hidropiridina partindo do 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-hidroximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 167-169°C

oxalato de 4-cloro-3-(5-dimetilaminometil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina partindo do 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-dimetilaminometil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 226-229°C

oxalato de 4-cloro-3-(3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina partindo do 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-etoxi-4,5-di-hidro-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 195-196°C

#### EXEMPLO 9

Oxalato de 3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Foi dissolvido 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina (0,8 g, 2,5 mmol) em 50 ml de etanol. A esta solução foi adicionada uma suspensão de paládio em carvão (5%, 0,5 g) em 10 ml de etanol e 2 ml de trietilamina. A mistura foi reduzida com hidrogénio à pressão atmosférica até ser consumido exactamente 1,2 equivalente do hidrogénio. O catalisador foi removido por filtração e a solução concentrada in vacuo. O óleo restante foi suspenso em 20 ml de solução 6 M de ácido clorídrico e aquecido a refluxo por 5 h. Depois do arrefecimento foi adicionado 20 ml de água e a solução aquosa foi extraída com 2x20 ml de éter. A solução aquosa foi tornada fortemente alcalina com carbonato de potássio sólido e extraída com 3x20 ml de cloreto de metileno. Os extractos de cloreto de metileno combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e concentrados in vacuo. O óleo restante foi dissolvido em 10 ml de acetona e o composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona. O composto foi filtrado e seco. Rendimento: 0,2 g. P.f. 152-153°C.

Prepararam-se exactamente da mesma maneira os seguintes compostos:

oxalato de 3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina partindo do 1-benzoíl-4-cloro-3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 176-177°C.

oxalato de 3-(5-butil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina partindo do 1-benzoil-4-cloro-3-(5-butil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 188-91°C.

EXEMPLO 10

Oxalato de 3-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-desidroquinuclidina

A uma solução de sódio (575 mg, 25 mmol) em metanol (20 ml) foi adicionada uma solução de cloridrato de hidroxilamina (1,55 g, 22 mmol) em metanol (20 ml). A mistura foi agitada por 30 min, e filtrada. Ao filtrado foi adicionado uma solução de 3-ciano-2,3-di-desidroquinuclidina (Helv. Chem. Acta 40, 2170 (1957)) (1,2 g, 9 mmol) em metanol (5 ml) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. Depois da evaporação o resíduo foi suspenso em etanol absoluto (25 ml), filtrado e evaporado para dar a 2,3-di-desidroquinuclidinamida oxima. A amida oxima (700 mg) foi dissolvida em anidrido butírico e agitada a 100°C por 16 h. Depois da evaporação o resíduo foi dissolvido numa solução saturada de carbonato de potássio (10 ml) e extraída com éter (3x75 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas. O resíduo foi purificado (cromatografia em coluna com 1,2-dicloroetano-metanol (9:1) como eluente). A cristalização como sal de oxalato a partir da acetona deu o composto do título com um rendimento de 300 mg. P.f. 155-157°C.

Oxalato de 3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-desidroquinuclidina.

Este composto foi sintetizado como acima descrito usando o cloreto de ácido ciclopropanocarboxílico seguido pela ciclização com tolueno sob refluxo em vez de anidrido butírico. P.f. 170-172°C.

Oxalato de 8-metil-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

Este composto foi sintetizado como acima descrito partindo do 2-ciano-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno [J.C.S. Perkin I, 1981, 1346-1351]. P.f. 99-101°C.

EXEMPLO 11

Oxalato de 3-(5-oxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina

A uma solução de cloridrato de 1-metil-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina (Mannich Berichte 75, 1480-83, 1942) (1,60 g, 10 mmol) em 20 ml de metanol foi adicionado carbonato de potásio em pó (3 g). Depois foi adicionado isocianeto de metiltosilo (1,95 g, 10 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A seguir à evaporação in vacuo, foi adicionada água (30 ml) ao resíduo, e a solução foi extraída com cloreto de metileno 3x20 ml. Os extractos de cloreto de metileno combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados in vacuo. O composto bruto foi purificado em cromatografia em coluna com acetona como eluente. O composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona, filtrado e seco. P.f. 169-170°C.

Oxalato de 1-metil-3-(4-propil-5-oxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Uma mistura de 1,07 g (10 mmol) de piridina-3-carbaldeído, 2,61 g (11 mmol) de 1-tosil-1-isocianobutano e carbonato de potásio em pó, em metanol (50 ml) foi agitada por 12 h à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada in vacuo e foi adicionada água (100 ml). A suspensão de água foi extraída com 3x30 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em 50 ml de acetona e foi adicionado 3,12 g (22 mmol) de iodeto de metilo. A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, concentrada in vacuo e triturada com acetato de etilo. Os cristais precipitados foram dissolvidos em etanol (50 ml) e tratados com 1,06 g (28 mmol) de boro-hidreto de sódio. A mistura foi concentrada in vacuo e foi adicionada água (100 ml). A suspensão de água foi extraída com 3x30 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo. O composto foi purificado em cromatografia em coluna com acetato de etilo/metanol (9:1) como eluente. A cristalização como sal de oxalato a partir da acetona deu o composto do título com um rendimento de 940 mg. P.f. 100-



-101°C.

EXEMPLO 12

Oxalato de 3-(ciclopropilmetoxiiminometil)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metilpiridina

A uma solução de cloridrato de 1-metil-3-formil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina (Mannich Berichte 75, 1480-83, 1942) (1,60 g, 10 mmol) em 20 ml de etanol, foram adicionados cloridrato de ciclopropilmetoxiamina (1,24 g, 10 mmol) e trietilamina (3 ml). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, depois evaporada in vacuo. Foi adicionado 30 ml de solução de hidróxido de sódio (0,5 M) ao resíduo e a solução foi extraída com cloreto de metileno (3x20 ml). Os extractos de cloreto de metileno combinados foram secos e evaporados in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetona e o composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona. O composto foi filtrado e seco. P.f. 143-144°C.

EXEMPLO 13

Oxalato de 3-cloro-2-formil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

Foi adicionado a dimetilformamida (4,5 ml, 60 mmol) a 0°C, oxicloreto fosforoso (3 ml, 30 mmol). Foi adicionada tropinona (2 g, 13 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 70°C por 1/2 h. Depois do arrefecimento, foi adicionado gelo triturado e depois carbonato de potássio sólido até reacção alcalina. A solução aquosa foi extraída com éter (3x30 ml). Os extractos de éter foram secos e evaporados. O composto bruto foi purificado em cromatografia em coluna com acetona como eluente. O composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona, filtrado e seco. P.f. 136-137°C decompõe-se.

EXEMPLO 14

Oxalato de 3-cloro-2-(ciclopropilmetoxiiminometil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

A uma solução de oxalato de 3-cloro-2-formil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno (0,55 g, 2 mmol) em 20 ml de eta-



nol, foi adicionado cloridrato de ciclopropilmetoxiamina (0,25 g, 2 mmol) e trietilamina (1 ml). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, depois evaporada in vacuo. Foi adicionado 20 ml de solução de hidróxido de sódio (0,5 M) ao resíduo e a solução foi extraída com cloreto de metileno (3x15 ml). Os extractos de cloreto de metileno combinados foram secos e evaporados in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetona (10 ml) e o composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona. O composto foi filtrado e seco. P.f. 170-171°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira o seguinte composto:

oxalato de 3-cloro-2-(metoxiiminometil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno a partir do oxalato de 3-cloro-2-formil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno e cloridrato de metoxiamina. P.f. 180-185°C.

#### EXEMPLO 15

Oxalato de 3-cloro-8-metil-2-(5-oxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

A uma solução de oxalato de 3-cloro-2-formil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno (0,55 g, 2 mmol) em 20 ml de metanol foi adicionado carbonato de potássio em pó (1,5 g) e isocianato de metiltosilo (0,4 g, 2 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Depois da evaporação in vacuo foi adicionada água (30 ml) ao resíduo e a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3x20 ml). Os extractos de cloreto de metileno combinados foram secos e evaporados in vacuo. O resíduo foi dissolvido em etanol, e o composto do título foi precipitado com uma solução 1 M de ácido oxálico em éter. O composto foi filtrado e seco. P.f. 69-71°C decompõe-se.

#### EXEMPLO 16

Oxalato de 2-metoxiiminometil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

A uma solução de 2-formil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno (T. Bacesov e H. Shives, J. Am. Chem. Soc., 107, 7524-

-33, 1985) (0,3 g, 2 mmol) em 20 ml de etanol foi adicionado clo-  
ridrato de metoxiamina (0,17 g, 2 mmol) e trietilamina 0,5 ml. A  
mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, de-  
pois evaporada in vacuo. Foi adicionado solução de hidróxido de  
sódio (20 ml, 0,5 mmol) ao resíduo e a solução foi extraída com  
cloreto de metileno (3x15 ml). Os extractos de cloreto de metile-  
no combinados foram secos e evaporados in vacuo. O resíduo foi  
dissolvido em acetona (5 ml) e o composto do título foi precipita-  
do com uma solução 1 M de ácido oxálico em acetona. O composto  
foi filtrado e seco. P.f. 129-130°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira o composto se-  
quinte:

oxalato de 2-etoxiiminometil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-  
-eno a partir de 2-formil-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno  
e cloridrato de etoxiamina. P.f. 127-128°C.

#### EXEMPLO 17

Oxalato de 3-(3-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1,2,5,6-  
-tetra-hidropiridina

A uma solução de etóxido de sódio (preparada a partir do  
sódio (34 mg, 1,48 mmol)), etanol destilado (20 ml) e peneiros mo-  
leculares (4 g) foi adicionada ciclobutanocarboxamida oxima (169  
mg, 1,48 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por  
10 min e foi adicionado bromidrato de arecolina (175 mg, 0,74 mmol).  
A mistura reaccional foi agitada a 80°C por 18 h, filtrada e evapo-  
rada. Foi adicionada água (10 ml) ao resíduo, e a solução foi ex-  
traída com éter (3x30 ml). As fases de éter combinadas foram se-  
cas e evaporadas para dar o produto bruto como um óleo. A crista-  
lização como sal de oxalato a partir do etanol absoluto deu o com-  
posto do título com um rendimento de 60 mg. P.f. 148-149°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira os seguintes com-  
postos:

oxalato de 3-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1,2,5,6-  
-tetra-hidropiridina. P.f. 132-133°C

oxalato de 3-(3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1,2,  
5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 140-141°C

-29-

oxalato de 3-(3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 143-144°C

oxalato de 3-(3-(2-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 76-77°C.

Usando norarecolina em vez de arecolina preparou-se exactamente da mesma maneira como acima descritos os seguintes compostos:

oxalato de 3-(3-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 202-205°C

oxalato de 3-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 152-158°C.

#### EXEMPLO 18

Oxalato de 3-(5-isoxazolil)-1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Uma mistura de 12,1 g (0,1 mol) de 3-acetilpiridina e 15 g (0,11 mol) de dimetiloformamida dimetilacetal foi aquecida a 90°C por 2 h. Depois de concentrado in vacuo o produto foi triturado com éter etílico e filtrado. O composto foi dissolvido em 50 ml de metanol e foi adicionado 11,5 g (0,1 mol) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico dissolvido em 50 ml de MeOH. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, concentrada in vacuo e vertida em água (150 ml). A solução foi tornada alcalina com carbonato de potássio sólido e extraída com 4x40 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca através de sulfato de magnésio e concentrada in vacuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna dando 1,5 g de 3-(5-isoxazolil)-piridina, que foi dissolvida em 20 ml de acetona. Foi adicionado 3 ml de iodeto de metilo à solução e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O composto precipitado foi filtrado e dissolvido em 30 ml de metanol. A esta solução foi adicionado boro-hidreto de sódio (600 mg) em pequenas porções. A mistura reaccional foi concentrada in vacuo e foi adicionada água (100 ml). A solução aquosa foi extraída com 3x30 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo. A cristalização como sal de oxalato a partir da acetona deu o composto do título com um rendimento de 1,1 g. P.f. 164-165°C.

-30-

Oxalato de 3-(3-metil-6-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Este composto foi preparado como acima descrito partindo da 3-acetilpiridina e dimetilacetamida dimetilacetal. P.f. 167-169°C.

Oxalato de 3-(3-etil-5-isoxazolil)-1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

0,45 g (5 mmole) de nitropropano e 5 ml (5 mmole) de metóxido de sódio 1 N foi dissolvido em dimetilacetamida seca (25 ml). A esta solução foi adicionado 0,39 g (5 mmole) de cloreto de acetilo e 0,51 g (5 mmole) de 2-etinilpiridina. A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Foi adicionada água (150 ml) e a solução foi extraída com 3x30 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo dando 3-(3-etil-5-isoxazolil)-piridina com um rendimento de 500 mg. Este composto foi quaternizado com iodeto de metilo e reduzido com boro-hidreto de sódio como acima descrito dando o composto do título com um rendimento de 170 mg. P.f. 169-170°C.

#### EXEMPLO 19

Oxalato de 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

Foi dissolvido sódio (54,4 mg, 2,37 mmol) em etanol absoluto (10 ml). Foram adicionados peneiros moleculares (Tipo 4A, 1 g) e ciclopropanilcarboxamida oxima (236 mg, 2,37 mmol) e a mistura resultante foi vigorosamente agitada por 15 min. antes da adição do oxalato de 1,4-dimetil-3-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina (200 mg, 1,18 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 80°C por 18 h. A solução foi depois filtrada, separando-se os peneiros moleculares e o solvente foi removido in vacuo. Foi adicionado éter (40 ml) ao resíduo seguido por água (15 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter (3x40 ml), e as fases de éter combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas para dar o oxadiazol do título como um óleo. O produto foi depois purificado como sal de oxalato. P.f. 152-153°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira o composto se-

quinte:

oxalato de 3-(3-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. P.f. 147-148°C.

EXEMPLO 20

Oxalato de 3-cloro-2-(5-butil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

A uma solução de 1,0 g (3 mmol) de 8-etoxicarbonil-3-cloro-2-(5-butil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno em tolueno seco (20 ml), foi adicionado 2 g (15 mmol) de tricloreto de alumínio. A mistura reaccional foi aquecida a 70°C por 15 min, depois arrefecida e vertida em água gelada (100 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 2x20 ml de éter etílico. A fase aquosa foi tornada alcalina com uma solução de hidróxido de sódio (2 N), e extraída com 3x30 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo. A cristalização como sal de oxalato a partir da acetona deu o composto do título com um rendimento de 450 mg. P.f. 112-114°C.

Preparou-se exactamente da mesma maneira os compostos seguintes:

oxalato de 3-cloro-2-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno. P.f. 153-154°C

oxalato de 3-cloro-2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno. P.f. 135-136°C

oxalato de 3-cloro-2-(5-metil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno. P.f. 136-137°C

oxalato de 2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno. P.f. 163-164°C.

EXEMPLO 21

8-Etoxicarbonil-2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno

Foi dissolvido 1,3 g (3,6 mmol) de 8-etoxicarbonil-3-cloro-2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno em 30



ml de etanol. Foi adicionado 300 mg Pd/C 5%, trietilamina (7 ml) e ácido fórmico (3 ml) e a mistura reaccional foi aquecida a refluxo por 4 h. A mistura foi concentrada in vacuo, foi adicionada água (50 ml) e a solução foi extraída com éter etílico 3x20 ml. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna com cloreto de metileno/acetato de etilo (9:1) como eluente. Rendimento 600 mg, óleo.

#### EXEMPLO 22

Oxalato de 4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina

A uma mistura de ácido fórmico (5 ml) e formaldeído a 37% (10 ml) foi adicionado 1,6 g (5 mmole) de oxalato de 4-cloro-3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina. A mistura reaccional foi aquecida a refluxo por 1 h. Depois do arrefecimento a mistura reaccional foi vertida em água (50 ml) e tornada alcalina com carbonato de potássio sólido. A fase aquosa foi extraída com 3x30 ml de cloreto de metileno. As fases orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas in vacuo. A cristalização como sal de oxalato a partir da acetona deu o composto do título com um rendimento de 1,25 g. P.f. 171-172°C.

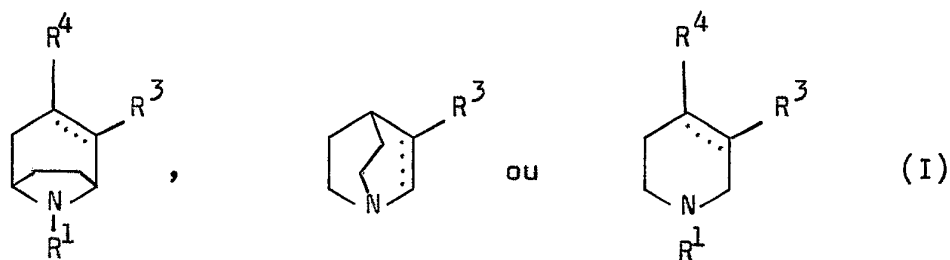
Preparou-se exactamente da mesma maneira os compostos seguintes:

oxalato de 3-cloro-8-metil-2-(5-metil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno com oxalato de 3-cloro-2-(5-metil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno como composto de partida. P.f. 149-150°C

oxalato de 3-cloro-8-metil-2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno com oxalato de 3-cloro-2-(5-fenil-3-isoxazolil)-8-azabicyclo[3.2.1]octa-2-eno como composto de partida. P.f. 260-261°C.

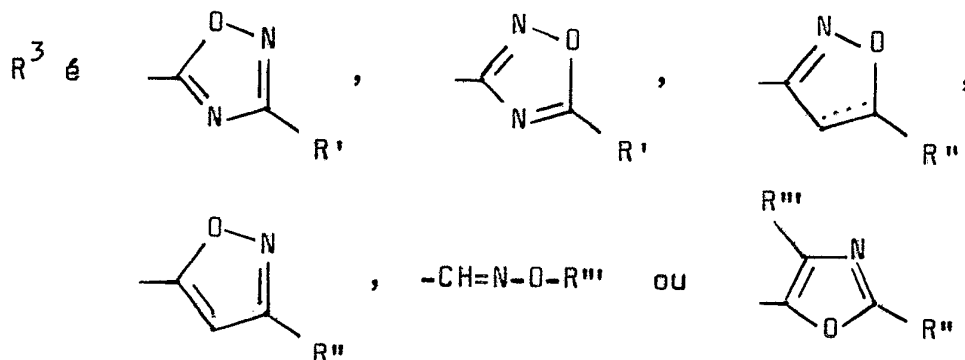
REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de compostos azacíclicos de fórmula I seleccionados a partir do grupo constituído por



em que

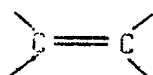
$R^1$  é Houalquilo  $C_{1-6}$



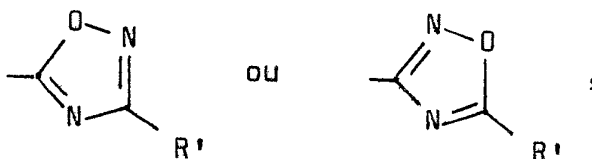
em que  $R'$  é alquilo  $C_{3-8}$ , ciclopropilo, cicloalquilo  $C_{4-8}$ , benzi-  
 lo que pode ser substituído ou alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , e  $R''$  é H  
 ou alquilo  $C_{1-8}$  ou alcoxi  $C_{1-6}$  ou alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$  ou ari-  
 lo, e

$R'''$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$  ou cicloalquilo  $C_{4-8}$ ; e

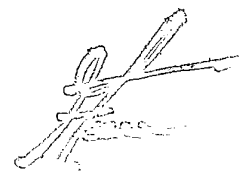
$R^4$  é H, alquilo  $C_{1-8}$  ou Cl; e é ou



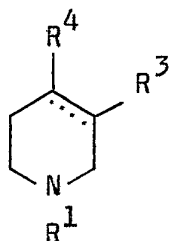
desde que  $R^3$  não seja



em que  $R'$  é alquilo  $C_{3-8}$ , ciclopropilo ou alcoxi  $C_{1-3}$ -metilo e

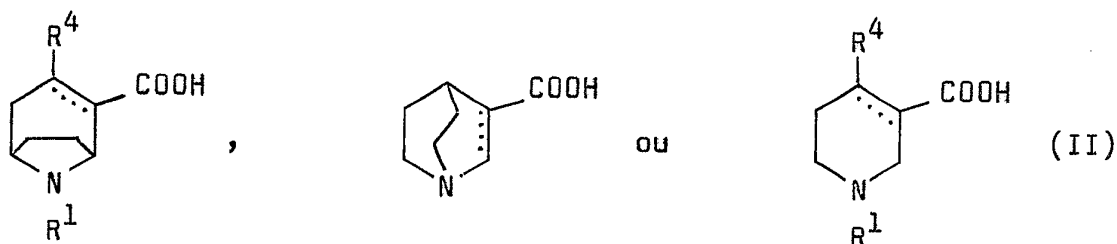


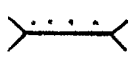
desde que  $R^3$  não seja  $-CH=N-OR'''$ , em que  $R'''$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$ , quando os compostos de fórmula (I) são



e um seu sal com um ácido farmacologicamente aceitável, caracterizado por

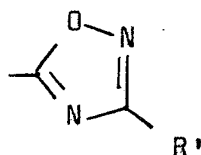
a) se fazer reagir um derivado reactivo do composto seleccionado a partir do grupo constituído por



em que  $R^1$ ,  $R^4$  e  têm os significados definidos acima, com um composto de fórmula III

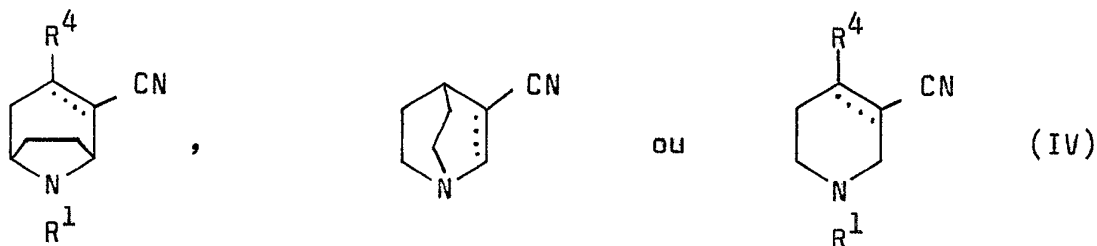


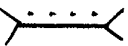
em que  $R'$  tem o significado definido acima, para formar um composto de fórmula geral I, em que  $R^3$  é

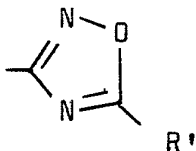


em que  $R'$  tem o significado definido acima, ou

b) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por

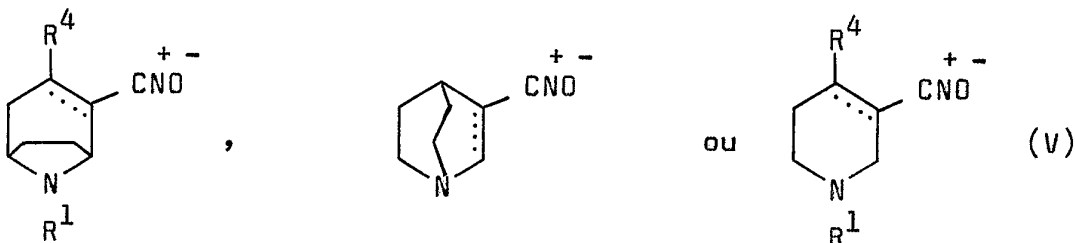



em que  $R^1$ ,  $R^4$  e  têm os significados definidos acima, com  $NH_2OH$ , e fazer reagir o composto assim formado com  $R^1-COCl$  ou  $(R^1CO)_2O$ , em que  $R^1$  tem o significado estabelecido acima, para formar um composto de fórmula I, em que  $R^3$  é

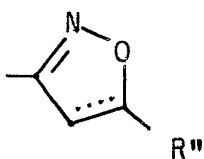


em que  $R^1$  tem o significado definido acima, ou

c) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por

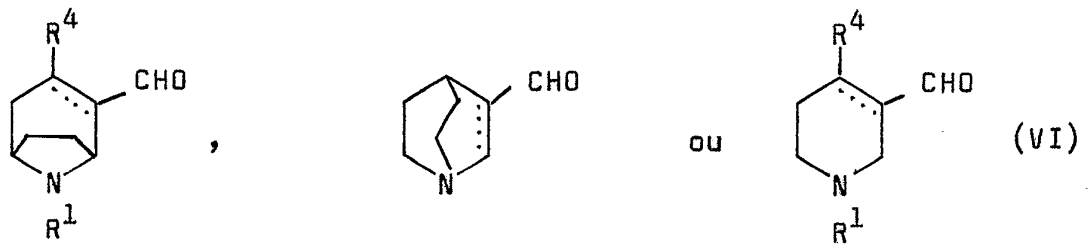


em que  $R^1$ ,  $R^4$  e  têm os significados definidos acima, com um alceno, alcino ou um seu equivalente, para formar um composto de fórmula geral I, em que  $R^3$  é



em que  $R''$  tem o significado definido acima, ou

d) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituído por



em que  $R^1$ ,  $R^4$  e têm os significados definidos acima, com um composto de fórmula VII

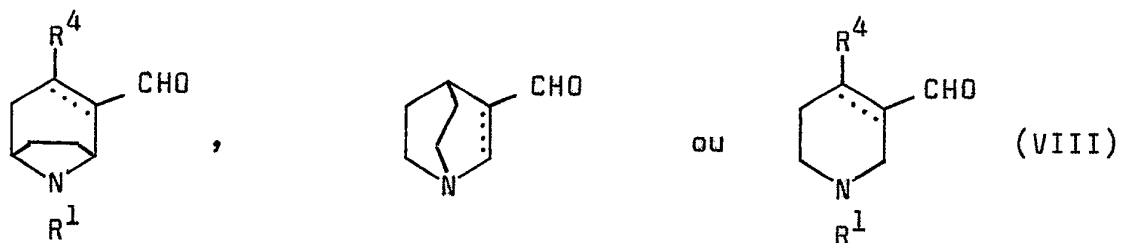


em que  $R'''$  tem o significado estabelecido acima, para formar um composto de fórmula geral I, em que  $R^3$  é

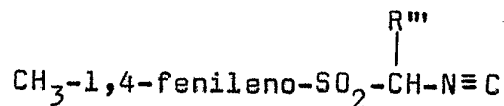


em que  $R'''$  tem o significado definido acima;

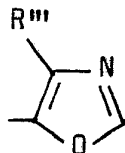
e) fazer reagir um composto seleccionado a partir do grupo constituido por



em que  $R^1$ ,  $R^4$  e têm os significados definidos acima, com um composto de fórmula

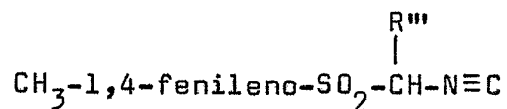


em que  $R'''$  tem o significado estabelecido acima, para formar um composto de fórmula geral I em que  $R^3$  é

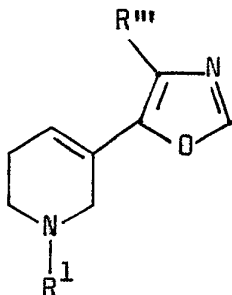


em que R''' tem o significado definido acima;

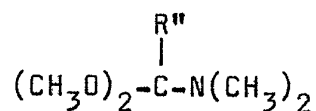
f) fazer reagir piridina-3-carbaldeído com um composto de fórmula



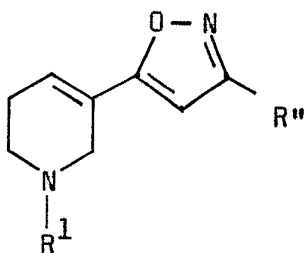
em que R''' tem o significado estabelecido acima, seguido pela reacção com R<sup>1</sup>-halo em que R<sup>1</sup> tem o significado definido acima e fazer reagir o composto assim formado com NaBH<sub>4</sub> para formar um composto de fórmula geral



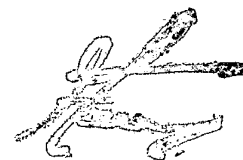
g) fazer reagir 3-acetilpiridina com um composto de fórmula



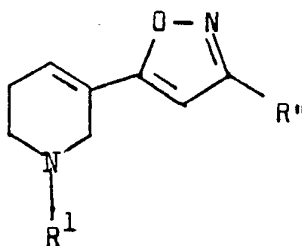
em que R'' tem o significado estabelecido acima seguido pela reacção com NH<sub>2</sub>-OSO<sub>3</sub>H e R<sup>1</sup>-halo em que R<sup>1</sup> tem o significado definido acima e fazer reagir o composto assim formado com NaBH<sub>4</sub> para formar um composto de fórmula geral



h) fazer reagir 3-etinilpiridina com um composto de fórmula



em que R'' tem o significado estabelecido acima seguido pela reacção com R<sup>1</sup>-halo em que R<sup>1</sup> tem o significado definido acima, e fazer reagir o composto assim formado com NaBH<sub>4</sub> para formar um composto de fórmula geral



2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octeno-(2).

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 3-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-desidroquinclidina.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 3-(3-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-quinclidina.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser 3-(5-metoximetil-3-isoxazolil)-1,2,5,6-tetra-hidropiridina.

6 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica adequada para uso na estimulação das funções cognitivas do prosencéfalo e hipocampo de mamíferos, incluindo humanos, e no tratamento da doença de Alzheimer, caracterizado por se associar uma quantidade terapêuticamente eficaz, de um composto preparado de acordo com a reivindicação 1, com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

68 362  
PW/PGY  
1106pt00

-39-

7 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a composição se encontrar na forma de unidade de dosagem oral contendo 1-100 mg do composto activo.

Lisboa, 11. NOV. 1983

Por A/S FERROSAN

~~421~~ - O AGENTE OFICIAL -

*António José Gonçalves*