



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92668 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D487/08 A

A61K031/40 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.12.21

(30) *Prioridade:* 1988.12.23 GB 8830226

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.06.29

(45) *Data e BPI da concessão:*
05/95 1995.05.05

(73) *Titular(es):*

BEECHAM GROUP, LTD.
BEECHAM HOUSE G. W. ROAD BRENTFORD
MIDDLESEX TW8 9BD GB

(72) *Inventor(es):*

MICHAEL STEWART HADLEY GB
PAUL ADRIAN WYMAN GB
BARRY SIDNEY ORLEK GB

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AZABICICLO-HEPTANO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92.668

NOME: BEECHAM GROUP p.l.c.

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
AZABICICLO-HEPTANO"

INVENTORES: MICHAEL STEWART HARDLEY; PAUL ADRIAN
WYMAN; BARRY SIDNEY ORLEK

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**
Reino Unido em 23 de Dezembro de 1988, sob o no.8830226.0

BEECHAM GROUP p.l.c.

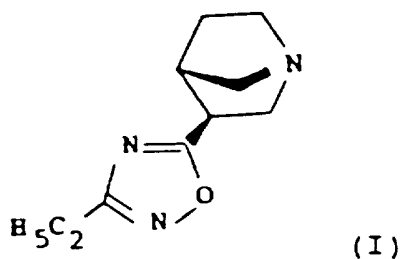
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AZABICICLO-HEPTANO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

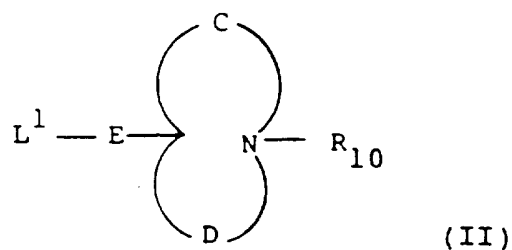
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



Estes compostos são úteis como produtos farmacêuticos.

O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, em se ciclizar um composto de fórmula (II):

- 2 -



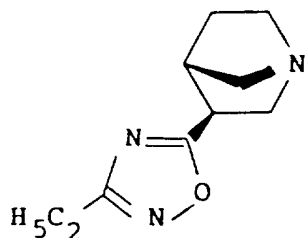
em que, por exemplo, R_{10} é hidrogénio e C é um, D é outro e E é o restante de $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CHX}'-\text{CH}_2-$ ou grupos neles convertíveis, X' é X ou um grupo nele convertível (sendo X o grupo 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo) e L^1 é um grupo separável.

Este invento refere-se a compostos que têm actividade farmacêutica, a um processo para a sua preparação e à sua utilização como fármacos.

A EP-0 261 763 revela uma classe de compostos azabíclicos que têm actividade que realça a função acetilcolina.

Foi agora descoberto um composto que realça a função acetilcolina por meio de uma acção nos receptores muscarínicos no sistema nervoso central e é, por conseguinte, de utilização potencial no tratamento e/ou profilaxia da demência nos mamíferos.

De acordo com isto, o presente invento proporciona um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

Será entendido que o composto de fórmula (I) tem a configuração estereoquímica em que o grupo 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo (de aqui em diante referido como grupo X) e a ponte CH₂ estão do mesmo lado do plano da molécula, plano que contém ambos os átomos cabeça de ponte e o átomo de carbono do anel ligado ao



- 4 -

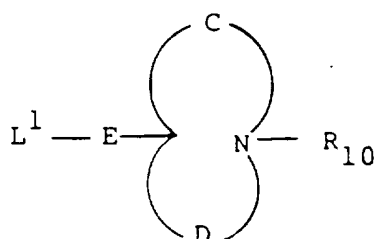
grupo X. Esta configuração será de aqui em diante referida como configuração exo.

O composto de fórmula (I) é capaz de existir em formas enantioméricas. O invento estende-se a cada uma destas formas estereoisoméricas e às suas misturas (incluindo racematos). As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas uma da outra pelos métodos usuais, por exemplo utilizando agentes de resolução quirais, ou qualquer isómero dado pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou assimétrica.

O composto de fórmula (I) pode formar sais por adição de ácido, tais como os sais farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo clorídrico, bromídrico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico, oxálico e metanossulfônico.

O invento também proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, que compreende:

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

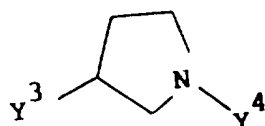


(II)

onde R_{10} é hidrogénio ou um grupo de protecção de N, e ou C é um, D é outro e E é o restante de $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CHX}'-\text{CH}_2-$ ou grupos a isso convertíveis, X' é X ou um grupo a ele convertível e L^1 é um grupo separável, ou C é um e E é o outro de entre $-(\text{CH}_2)_2-$ e $-\text{CH}_2-$ ou grupos a isso convertíveis e D representa $-\text{CHX}''-\text{CH}_2-$ onde X'' e L^1 conjuntamente representam $-\text{COO}-$, e depois disso, facultativamente ou como necessário e em qualquer ordem apropriada, a conversão de C, D e E para $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CHX}'-\text{CH}_2-$, a remoção de qualquer grupo de protecção R_{10} , a conversão de X' para X, a separação de formas estereoisoméricas e/ou a formação de um sal farmacêuticamente aceitável, ou

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

- 6 -



(III)

onde Y^4 é $-(CH_2)_m-W$ e Y^3 é $-(CO)_qL^2$ onde W é um grupo que remove electrões, L^2 é um grupo separável, m é 2 e q é 0 ou m e q são 1, e depois disso, facultativamente ou como necessário e em qualquer ordem apropriada, a hidrólise e descarboxilação do produto da ciclização e a conversão do grupo carbonilo para CHX' onde X' é X ou um grupo a isso convertível, a converção de W para X' como foi definido, a conversão de X' para X , a separação de formas estereoisoméricas e/ou a formação de um sal farmacêuticamente aceitável.

Exemplos de grupos separáveis L^1 incluem halo tal como cloro e hidroxilo. Exemplos de L^2 incluem halo tal como cloro ou, quando q é 1, alcóxido C_{1-4} tal como etóxido. Exemplos de grupos W que removem electrões incluem alcóxicarbonilo C_{1-4} e ciano. No grupo $-CHX'-CH_2-$, os exemplos de X' incluem hidroxilo, ciano e carboxiéster.

Na variante (a) do processo, onde L^1 é hidroxilo e D é $-CHOH-CH_2-$, a ciclização pode ser levada a cabo por pirólise, pelo método de D. O. Spray e H. S. Aaron, J. Org. Chem., 1969, 34, 3674, para se produzir um composto onde X' é hidroxilo.

Onde E é $-COCH_2-$, a ciclização pode ser levada a cabo sob condições básicas onde R_{10} é benzilo (F. I. Carroll, A. M.

Ferguson e J. B. Lewis, J. Org. Chem., 31, 2957, 1966). A cetona resultante pode reagir com isocianeto de tosilmétilo para produzir um composto onde X' é ciano.

Onde L¹ e X'' representam conjuntamente -COO-, a ciclização é uma reacção de rearranjo que pode ser levada a cabo sob condições ácidas num solvente polar, tal como brometo de hidrogénio em etanol, à temperatura ambiente, para produzir um composto onde X' é um grupo carboxiéster. É preferível proteger o átomo de azoto com um grupo de protecção de N R₁₀ tal como benzilo, que pode ser subsequentemente removido por hidrogenação sobre um catalizador adequado tal como Pd/C.

Na variante (b) do processo, onde Y³ e Y⁴ contêm ambos grupos carboxiéster a ciclização é uma reacção de Dieckmann que é catalizada por uma base tal como t-butoxido de potássio a temperatura elevada num solvente tal como tolueno.

O β-cetoéster resultante é hidrolisado e descarboxilado sob condições convencionais tais como aquecimento e refluxo em ácido clorídrico diluído.

O grupo carbonilo pode em seguida ser reduzido para um grupo hidroxilo X' com um agente de redução adequado tal como boro-hidreto de sódio em etanol à temperatura ambiente, ou sódio em etanol a temperatura elevada, tal como o ponto de ebulição do solvente, sob uma atmosfera inerte tal como de azoto.

Alternativamente, o grupo carbonilo pode ser convertido para um grupo ciano X' com um reagente adequado tal como isocianeto de tosilmétilo num solvente inerte tal como dimetoxietano seco, a temperatura deprimida, sob condições básicas tal como na presença de t-butoxido de potássio.

Onde q é 0, a ciclização pode ser levada a cabo como se descreve na EP-0 094 742 sob condições básicas tais como hidreto de sódio e t-butoxido de potássio, num solvente polar inerte tal como dimetilformamida.

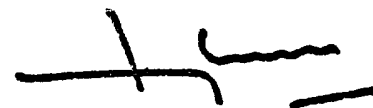
Qualquer isómero endo formado no processo do invento pode ser convertido para o isómero exo por meios apropriados antes da conversão final de X' para X .

As conversões dos grupos W e X' para X pode ser levada a cabo convencionalmente. Ver por exemplo livros de texto normais sobre química heterocíclica tais como "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A. R. Katritzky e C. W. Rees, Pergamon, 1984.

O grupo X' ou W é em primeiro lugar convertido, quando necessário, para um grupo X' de partida adequado para a reacção de conversão escolhida para dar o grupo X .

Um grupo hidroxilo X' pode ser convertido para ciano convertendo-o em primeiro lugar para um grupo separável bom tal como mesiloxilo ou tosiloxilo e em seguida deslocando-o com ião cianeto.

Um grupo carboxilo X' pode ser obtido por desesterificação convencional de um grupo alcóxicarbonilo X' ou W . Onde R_{10} é um grupo de protecção de N e X' ou W é um grupo benziloxicarbonilo, os passos de desesterificação e desprotecção podem ser convenientemente efectuados simultaneamente por hidrogenação convencional tal como se descreveu anteriormente. Alternativamente, um grupo carboxilo X' pode ser obtido por hidrólise ácida ou básica convencional de um grupo ciano X' ou W .

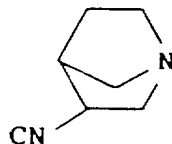


- 9 -

Um grupo clorocarbonilo X' pode ser obtido por tratamento de um grupo carboxilo X' com cloreto de tionilo a temperatura elevada.

Um grupo clorocarbonilo pode reagir com uma oxima de amida de ácido propanóico a temperatura elevada num solvente polar inerte tal como clorofórmio, e o produto de substituição resultante ciclisado a temperatura elevada.

O invento também proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (IV):



(IV)

para converter o grupo ciano no grupo X como é definido para a fórmula (I) e, depois disso, formando facultativamente um sal farmacêuticamente aceitável.

As conversões do grupo ciano são descritas do mesmo modo que as conversões dos grupos ciano X' acima descritas.

Os intermediários de fórmulas (II), (III) e (IV) são compostos conhecidos (e.g. como são descritos na EP-A-0 094 742) ou podem ser preparados de modo análogo.

Os intermediários de fórmula (II) onde X' e L¹ representam conjuntamente -COO- são descritos em, por exemplo Kuthan et al., Coll. Czechoslov. Chem. Comm., 1977, 42, 283 ou podem ser preparados a partir deles por hidrogenação convencional do anel de piridina sobre Pt a 5 %/C e benzilação do átomo de azoto por tratamento com brometo de benzilo e carbonato de potássio em acetona seca.

Os intermediários de fórmula (II) onde L¹ é um grupo separável são descritos em, por exemplo, Spry et al., J. Org. Chem., 1969, 34, 3674 e Hasse et al., Chem Ber., 1960, 93, 1686.

Os intermediários de fórmula (III) são descritos em, por exemplo, Martell et al., J. Pharm. Sci., 1963, 52(4), 331, Sternbach et al., J. A. C. S., 1952, 74, 2215, Thill et al., J. Org. Chem., 1968, 33, 4376 e EP-0 094 742.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser formados de modo convencional por reacção com o ácido apropriado tal como anteriormente se descreveu para a fórmula (I).

Os compostos do presente invento realçam a função acetilcolina por meio de uma acção nos receptores muscarínicos no sistema nervoso central e são, por conseguinte, de utilização potencial no tratamento e/ou profilaxia da demência.

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica, que compreende um composto de fórmula (I), ou de um

seu sal farmacêuticamente aceitável, e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

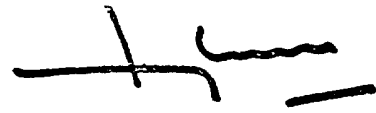
As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, supositórios, pós reconstituíveis, ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões orais ou parentéricas estéreis.

De maneira a obter-se consistência de administração é preferido que a composição do invento esteja na forma de uma dose unitária.

As formas de apresentação da dose unitária para administração oral podem ser comprimidos e cápsulas e podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para fazer comprimidos, por exemplo estearato de magnésio; desintegrantes, por exemplo amido, polivinilpirrolidona, glicolato de sódio e amido ou celulose microcristalina; ou agentes molhantes farmacêuticamente aceitáveis tais como sulfato de sódio e laurilo.

As composições orais sólidas podem ser preparadas por métodos convencionais de mistura, de enchimento, de fazer comprimidos ou semelhantes. Podem ser usadas operações repetidas de mistura para distribuir completamente o agente activo nas composições que empregam uma grande quantidade de agentes de enchimento.

Tais operações são como de costume convencionais na técnica. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com

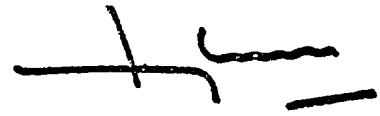


métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal, em particular com um revestimento entérico.

As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, emulsões, xaropes, ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metilcelulose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos tais como ésteres de glicerina, propilenoglicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico; e, se desejado, agentes de aromatização ou de coloração convencionais.

Para administração parentérica, as formas de dosagem unitária fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, e, dependendo da concentração usada, podem ser quer suspensos quer dissolvidos no veículo. Na preparação de soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado por filtração antes do enchimento num frasco ou ampola adequados e da selagem.

Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo adjuvantes tais como um anestésico local, um conservante e agentes de tamponização. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois do enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. As suspensões parentéricas são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceptuando que o composto é



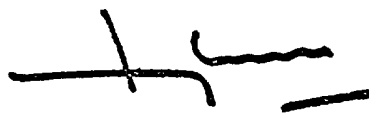
suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser conseguida por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de ser suspenso no veículo estéril. Vantajosamente, é incluído na composição um agente tensioactivo ou molhante para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter desde 0,1 % até 99 % numa base ponderal, preferivelmente 10-60 % numa base ponderal, do material activo, dependendo do método de administração.

O invento também proporciona um método de tratamento e/ou profilaxia da demência em mamíferos incluindo humanos, que compreende a administração ao sofredor de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

A dose do composto utilizado no tratamento destas desordens variará de maneira usual com a seriedade das desordens, o peso do sofredor e a eficácia relativa do composto. Contudo, como guia geral, as doses unitárias adequadas podem ser de 0,05 até 100 mg, por exemplo 0,2 até 50 mg; e estas doses unitárias podem ser administradas mais do que uma vez por dia, por exemplo duas ou três vezes por dia, de maneira a que a dosagem diária total se situe na gama desde cerca de 0,01 até 10 mg/kg; e uma tal terapia pode estender-se por numerosas semanas ou meses.

Dentro das gamas de dosagem anteriormente indicadas, não foram indicados efeitos toxicológicos para os compostos do invento.



Num aspecto adicional o invento proporciona um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização como uma substância terapêutica activa.

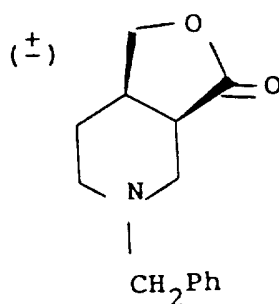
O invento proporciona além disso um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento e/ou profilaxia da demência.

O invento também proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da demência.

Os exemplos seguintes ilustram o invento e as descrições seguintes ilustram a preparação de intermediários necessários.

Descrição 1

(±) cis-4-Benzil-2-oxo-2a,3,4,5,6,6a-hexa-hidro-7H-furo[3,4-c]piridina (D1)



Uma solução de sal hidrocloreto de 2-oxo-7H-furo[3,4-c]piridina(1) (9,43 g; 0,055 mol) numa mistura de etanol (150 ml), água (30 ml) e ácido clorídrico 5 M (5 ml) foi hidrogenada sobre Pt a 5 %/C (400 mg) a 45 °C e 150 psi durante 15 h. O catalizador foi separado por filtração através de uma almofada de kieselguhr e o filtrado foi concentrado in vacuo.

O residuo foi basificado com solução saturada de carbonato de potássio e extractada com clorofórmio (3 x 70 ml). O extracto orgânico foi seco (Na_2SO_4) e concentrado in vacuo para deixar um óleo castanho (8,5 g), o qual foi dissolvido em acetona seca (200 ml) e tratado com carbonato de potássio anidro (16,5 g) e brometo de benzilo (7,2 ml). A mistura foi agitada a

(1) J. Kuthan, L. Musil, V. Jehlicka; Collection Czechoslov. Chem.Comm., 1977, 42, 283.

temperatura ambiente durante 2 h, em seguida diluída com água (400 ml) e extractada com acetato de etilo (3 x 150 ml).

Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo castanho, que foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com éter para dar o composto mencionado em título (D1) como um óleo amarelo pálido (3,15 g; 25 %).

^1H RMN (CDCl_3) δ :

1,52-1,65 (1H, m, 6ax)

1,77-1,86 (1H, m, 6eq)

1,95 (1H, dt, 5ax, $J = 2,5 \text{ Hz}$ e $J = 13,5 \text{ Hz}$)

2,31 (1H, dd, 3ax, $J = 5 \text{ Hz}$ e $J = 13,5 \text{ Hz}$)

2,42-2,52 (1H, m, 6a ax)

2,59-2,65 (1H, m, 2a eq)

2,66-2,73 (1H, m, 5eq)

3,21-3,28 (1H, m, 3eq)

3,45-3,62 (2H, m, CH_2Ph)

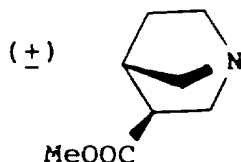
3,96-4,02 (1H, m, 1 x CH_2OCO)

4,18-4,25 (1H, m, 1 x CH_2OCO)

7,20-7,34 (5H, m, PhCH_2)

Descrição 2

(±) Brometo de 1-benzil-1-azoniabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de exo-etilo (D2)



(D3)

Uma solução de (+) Brometo de 1-benzil-1-azoniabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de exo-etilo (D2, 4,0 g, 0,012 mol) em etanol (150 ml) mais ácido acético glacial (2 ml) foi hidrogenada sobre Pt a 10 %/C (500 mg) à pressão atmosférica e a 40 °C até cessar a captação de hidrogénio.

O catalizador foi separado por filtração através de uma almofada de kieselguhr e o filtrado foi concentrado in vacuo para deixar um semi-sólido bege, que foi tratado com ácido clorídrico 8 M (70 ml) e aquecido sob refluxo durante 2 h. A solução foi concentrado in vacuo para dar um sólido bege, o qual foi tratado com cloreto de hidrogénio metanólico (100 ml) e aquecido sob refluxo durante 30 minutos seguidos por 2 dias à temperatura ambiente.

A solução foi concentrada in vacuo e o resíduo basificado com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi em seguida extractado com clorofórmio (3 x 60 ml). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo laranja, que foi destilado num aparelho de Kugelrohr (p.e. aprox. 110-120 °C a 0,4 mm) para dar o composto mencionado em título (D3) como um óleo incolor. Foi convertida

uma porção para o seu sal oxalato e recristalizado de metanol/éter, p.f. 134-136 °C.

Oxalato: - ^1H RMN (d^6DMSO) δ :

1,65-1,76 (1H, m)

1,90-2,05 (1H, m)

2,85-2,95 (1H, m)

2,95-3,15 (4H, m)

3,22-3,32 (1H, m)

3,35-3,50 (2H, m)

3,68 (3H, s, COOCH_3)

Análise: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

requer: C - 48,98 ; H - 6,12 ; N - 5,71 %

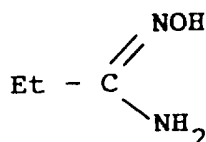
encontrado: C - 48,97 ; H - 6,17 ; N - 5,51 %

E.M.: Massa calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2 = 155,0946$

Massa observada = 155,0946.

Descrição 4

Propionamida Oxima (D4)



(D4)

Uma solução de metóxido de sódio (preparada a partir de 2,30 g, 0,10 mol de sódio) em metanol (40 ml) foi adicionada gota a gota durante 10 minutos a uma solução agitada de hidrocloreto de hidroxilamina (6,90 g; 0,10 mol) em metanol (100 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, em seguida o precipitado foi separado por filtração e o filtrado foi tratado com propionitrilo (7,9 ml, 0,11 mol) e aquecido sob refluxo durante 12 h.

A solução límpida foi decantado do precipitado branco e concentrada in vacuo para dar o composto mencionado em título (D4) como um óleo incolor (5,5 g, 62 %).

^1H RMN (CDCl_3) δ :

1,12 (3H, t, $J = 7$ Hz)

2,12 (2H, q, $J = 7$ Hz)

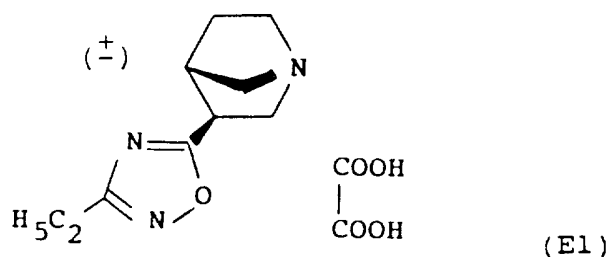
4,60 (2H, br.s)

8,60 (1H, br.s)

IV (filme) nu $\text{C}=\text{N}$ 1655 cm^{-1} .

Exemplo 1

(±) Sal oxalato de exo-3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)1-azabicyclo[2.2.1]heptano (E1)



(±) 1-Azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de exo-metilo (D3) (1,28 g, 0,0083 mol) foi tratado com ácido clorídrico 8 M (40 ml) e aquecido sob refluxo durante 1 h. A solução foi concentrada in vacuo para deixar um sólido branco, o qual foi tratado com cloreto de tionilo (20 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 4 h.

A solução foi concentrada in vacuo e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio absoluto (50 ml), tratado com propionamida oxima (D4) (800 mg, 0,0090 mol) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 18 h. A mistura de reação foi batida com solução saturada de carbonato de potássio em excesso e a solução de clorofórmio foi separada.

O aquoso foi extractado com clorofórmio (2 x 50 ml) e todas as soluções de clorofórmio foram combinadas, secas (Na_2SO_4) e concentradas in vacuo para darem um óleo amarelo.

Este foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol a 5 %/clorofórmio para dar o composto mencionado em título como um óleo incolor. Este foi convertido para o seu sal oxalato e recristalizado de metanol/éter para dar um sólido branco (530 mg, 23 %), p.f. 111-113 °C.

Oxalato: - ^1H RMN (d^6DMSO) δ :

1,23 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$)
 1,70-1,85 (1H, m)
 1,95-2,10 (1H, m)
 2,73 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$)
 3,05-3,20 (4H, m)
 3,20-3,55 (1H, m)
 3,50-3,70 (3H, m)

Análise: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

requer: C - 50,90 ; H - 6,05 ; N - 14,85 %

encontrado: C - 51,05 ; H - 6,05 ; N - 14,70 %

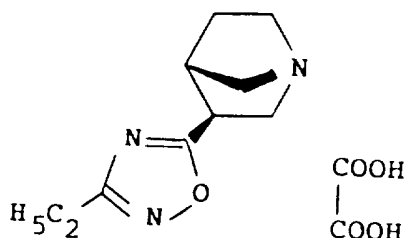
E.M.: Massa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} = 193,1215$

Massa observada = 193,1216.

Exemplos 2 e 3

(+) Sal oxalato de exo-3-(3-etil-1,2,4,-oxadiazol-5-il)
-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (E2) e

(-) Sal oxalato de exo-3-(3-etil-1,2,4,-oxadiazol-5-il)
-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (E3)



(+) (E2)

(-) (E3)

Uma solução de ($\pm$) sal oxalato de exo-3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (E1) (1,58 g, 0,0082 mol) em metanol (15 ml) foi tratada com hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (2,0 g, 0,0057 mol) e a solução resultante foi concentrada in vacuo para deixar um óleo incolor.

Este material foi dissolvido em acetona quente (90 ml), diluído com éter (40 ml) e deixado em repouso à temperatura ambiente durante 24 h. O sólido cristalino branco foi separado por filtração (1,27 g) e recristalizado outras duas vezes de uma mistura de acetona/éter 2:1 para dar 690 mg de sólido branco.

Este material foi tratado com solução de hidróxido de amónio 2 M em excesso e extractado por duas vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo incolor, que foi convertido para o seu sal oxalato e recristalizado de metanol/éter para dar o composto mencionado em título (E2) (190 mg) como um sólido branco, p.f. 120-121 °C.

Sal oxalato: $[\alpha]_D^{20} = +11,09^\circ$ (c = 1,01 % em etanol).

A pureza do enantiómero foi confirmada como sendo >95 % por ^1H rmn meio quiral.

Os três líquidos mãe das recristalizações anteriores foram combinados, concentrados in vacuo, o resíduo foi tratado com solução de hidróxido de amónio 2 M em excesso e extractado por duas vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo amarelo pálido (1,32 g), que foi dissolvido em metanol (20 ml), tratado com hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (2,0 g, 0,0057 mol) e a solução resultante foi concentrada in vacuo para deixar um óleo amarelo pálido.

Este material foi dissolvido em acetona quente (100 ml), tratado com éter (40 ml) e deixado em repouso à temperatura ambiente durante 24 h. O sólido cristalino branco foi separado por filtração (2,44 g) e recristalizado outras duas vezes de uma mistura de acetona/éter 2:1 para dar 1,07 g de sólido branco.

Este material foi tratado com solução de hidróxido de amónio 2 M em excesso e extractado por duas vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados in vacuo para darem um óleo incolor, que foi convertido para o seu sal oxalato e recristalizado de metanol/éter para dar o composto mencionado em título (E3) (355 mg) como um sólido branco, p.f. 120-121 °C.

Sal oxalato: $[\alpha]_D^{20} = -11,5^\circ$ (c = 1,017 % em etanol).

A pureza do enantiómero foi confirmada como sendo >95 % por ^1H rmn meio quiral.

Actividade Biológica

Ligação por rádio-liquando

O cortex cerebral de ratas *Hooded Lister* (Olac, UK) é homogeneizado em 2,5 vols. de tampão tris 50 mM arrefecido em gelo pH 7,7 (a 25 °C). Após centrifugação a 25 000 x g a 4 °C durante 15 minutos, o pelete é ressuspensão em 2,5 vols. de tampão e a lavagem é repetida mais três vezes. A ressuspensão final está em 2,5 volumes e os homogeneizados são guardados em alíquotas de 1 ml a -20 °C.

As incubações (volume total 2 ml) são preparadas utilizando o tampão anterior com a adição de cloreto de magnésio 2 mM nas experiências de 3H-Oxotremorine-M (3H-OXO-M). Para o Benzilato de 3H-Quinuclidinilo (3H-QNB), 1 ml das membranas guardadas é diluído para 30 ml e 0,1 ml misturado com composto de teste e 3H-OXO-M (New England Nuclear) 0,27 nM (c. 25 000 cpm).

A ligação não específica de 3H-QNB é definida utilizando Atropine sulfato 1 µM (Atropine 2 µM) e a de 3H-OXO-M utilizando Oxotremorine 10 µM. Os valores de ligação não específica são tipicamente 5 % e 25 % da ligação total, respectivamente. As incubações são realizadas a 37 °C durante 30 min e as amostras são filtradas utilizando filtros Whatman GF/B. (Nas experiências de 3H-OXO-M os filtros são pré-embebidos durante 30 min em plietilenimina a 0,05 % em água). Os filtros são lavados com 3 x 4 ml de tampão arrefecido em gelo. A radioactividade é medida utilizando um contador de cintilação Packard BPLD, 3 ml de Pico-Fluor 30 (Packard) como cintilante.

O teste dá uma indicação da actividade de ligação muscarínica do composto de teste. Os resultados são obtidos como

valores IC_{50} (i.e. a concentração que inibe em 50 % a ligação do ligando) para o deslocamento de 3H -OXD-M agonista muscarínico e de 3H -QNB antagonista muscarínico. A razão IC_{50} (3H -QNB)/ IC_{50} (3H -OXD-M) dá uma indicação do carácter agonista do composto. Os agonistas exibem, tipicamente, uma grande razão; os antagonistas exibem, tipicamente, uma razão próxima da unidade.

Os resultados são mostrados na Tabela 1:

Tabela 1

Composto(2)	3H -OXD-M IC_{50} (nM)	3H -QNB IC_{50} (nM)
E1	31	940
E2	26	1590
E3	36	725

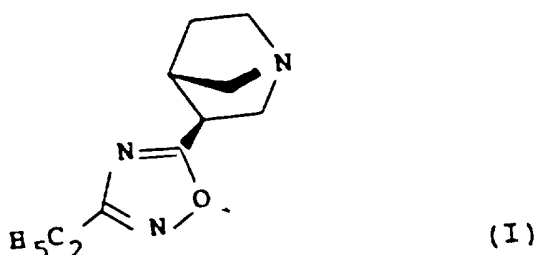
(2) Testado como sal oxalato.



- 27 -

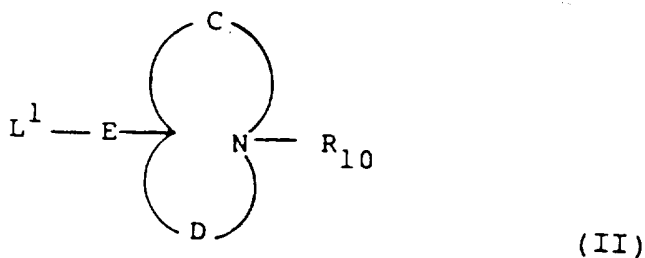
REIVINDICAÇÕES:

13. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável:



caracterizado por compreender:

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



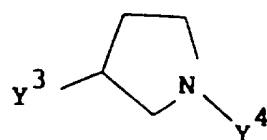
onde R_{10} é hidrogénio ou um grupo de protecção de N, e ou C é um, D é outro e E é o restante de $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-$ e $-CHX'-CH_2-$ ou grupos neles convertíveis, X' é X (sendo X o grupo 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo) ou um grupo nele convertível e L^1 é um grupo separável, ou C é um e E é outro de entre $-(CH_2)_2-$ e $-CH_2-$ ou grupos neles convertíveis e D representa $-CHX''-CH_2-$ onde X'' e L^1 conjuntamente representam $-COO-$, e depois disso, facultativamente ou conforme



- 28 -

necessário e em qualquer ordem apropriada, a conversão de C, D e E para $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-$ e $-CHX'-CH_2-$, a remoção de qualquer grupo de protecção R_{10} , a conversão de X' para X, a separação de formas estereoisoméricas e/ou a formação de um sal farmacologicamente aceitável, ou

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



(III)

onde Y^4 é $-(CH_2)_m-W$ e Y^3 é $-(CO)_qL^2$ onde W é um grupo que remove electrões, L^2 é um grupo separável, m é 2 e q é 0 ou m e q são 1, e depois disso, facultativamente ou como necessário e em qualquer ordem apropriada, a hidrólise e descarboxilação do produto da ciclização e a conversão do grupo carbonilo em CHX' onde X' é X ou um grupo nele convertível, a conversão de W para X' como foi definido, a conversão de X' para X, a separação de formas estereoisoméricas e/ou a formação de um sal farmacologicamente aceitável,

em que X representa 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar:

(±) exo-3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano,

(+) exo-3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ou

(-) exo-3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

38. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, que compreende um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender a mistura do referido composto e do referido agente de suporte.

Lisboa, 21 de Dezembro de 1989



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