

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 96 946

REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES COLINÉR-
GICOS AZABICICLO E AZABICICLO OXIMA E AMINA E
DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

INVENTORES: David Jeffrey Lauffer, Michael R. Paira, Heile Tecle, Anthony J. Thomas e Walter H. Moos.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
Estados Unidos da América em 6 de Março de 1990, 2 de Outubro de 1990 e 22 de Janeiro de 1991.

Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: David Jeffrey Lauffer, Michael R. Paira, Heile Tecle, Anthony J. Thomas e Walter H. Moos, residentes nos Estados Unidos da América) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES COLINÉRGICOS AZABICÍCLO E AZACICLO ÓXIMA E AMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

D E S C R I Ç Ã O

ÂMBITO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma classe de oximas e de aminas que são agonistas moscarínicos os quais são úteis como agentes farmacêuticos. Mais especificamente, esses compostos são oximas e aminas azabicíclicas e azacicíclicas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As doenças do conhecimento caracterizam-se geralmente por sintomas de esquecimento, confusão, perda de memória, falhas de atenção e/ou em alguns casos, perturbações afec-

tivas. Esses sintomas podem surgir como resultado do processo geral de envelhecimento e/ou serem provocados por doenças cerebrais orgânicas, doenças cerebro-vasculares, lesões da cabeça ou defeitos de desenvolvimento ou genéticos.

A diminuição geral da função cognitiva associada ao processo de envelhecimento é bem aceite. Esse mesmo fenômeno tem sido observado e documentado em diversos animais inferiores, incluindo aqueles que vulgarmente são utilizados em programas de ensaios farmacológicos para confirmação e previsão da utilidade dos fármacos particulares em animais superiores incluindo os seres humanos.

Embora as doenças cognitivas estejam frequentemente associadas ao processo geral de envelhecimento, a demência degenerativa primária pré-senil e senil são as causas mais vulgarmente aceites associadas à deterioração mental nos idosos. Admite-se que pelo menos 10% de pessoas com mais de sessenta anos de idade possam eventualmente sofrer uma grave deterioração mental. Um número muito superior será afectado por declínio cognitivo de gravidade suficiente para impedir as suas actividades.

Muitos sintomas das doenças cognitivas, especialmente no caso da memória deteriorada, encontram-se associados à diminuição da síntese da acetil-colina e à deterioração dos neurônios colino receptores. No hipocampo e no cortex-cerebral de pacientes que sofrem de demência degenerativa primária, o nível da enzima acetil-transferase da colina (CAT) pode, por exemplo, estar reduzido até cerca de 90%. (Ver Davies, et al, The Lancet, 1976 (Vol. 2):1403; Perry, et al, J. Neurol. Sci., 34:247-265 (1977); e White, et al, The Lancet, 1977 (Vol. 1): 668-670).

Uma vez que a CAT cataliza a síntese da acetil-colina a partir dos seus precursores colina e acetil-colinízima A, a perda de CAT reflete a perda de terminais nervosos colinérgicos ou libertadores de acetil-colina no hipocampo e no cor-

tex cerebral. Existem provas abundantes de que os terminais colinérgicos no hipo-campo são de importância crítica para a formação da memória. Esta hipótese colinérgica sugere que os fármacos que restabeleçam os níveis de acetil-colina ou que emitem a acção da acetil-colina (isto é, que sejam colino-miméticos) são eficazes para corrigir essa deficiência na substância química neuro transmissora e proporcionam o tratamento do sintoma de deterioração da memória no caso da insuficiência cerebral. Existem provas bio-químicas, farmacológicas e electro-fisiológicas consideráveis que suportam a hipótese de as deficiências do sistema colinérgico estarem subjacentes à disfunção cognitiva geriátrica. (Ver C. Peterson e G.E. Gibson, Neurobiol Aging, 4:25-30 (1983)). Os seres humanos e outros primatas idosos com uma função cognitiva diminuída demonstram possuir uma memória melhorada quando são tratados, por exemplo, com inibidores da acetil-colinesterase tais como a fisostigmina. Esses agentes aumentam o fornecimento possível de acetil-colina sináptica pelo facto de inibirem a sua hidrólise.

As amino-piridinas tais como a 3,4-diamino-piridina melhoram as deficiências cognitivas associadas com a idade devido ao facto de aumentarem a libertação de acetil-colina a partir dos terminais nervosos pré-sinápticos, aumentando consequentemente a acetil-colina sináptica (Ver H.P. Davis, et al, Exp. Aging Res., 9:211-214 (1983)).

Sabe-se desde há algum tempo que o alcaloide natural conhecido por moscarina, possui a capacidade de actuar bastante selectivamente nas células efectoras autonómicas para produzir qualitativamente os mesmos efeitos da acetil-colina. Existem dois alcaloides afins, a policarpina e a arecolina (éster metílico do ácido 1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxílico) que possuem os mesmos sítios principais de acção da moscarina e da acetil-colina e por isso são classificados como agentes que possuem acção "moscarínica". Embora esses alcaloides que ocorrem naturalmente sejam muito valiosos como instrumentos farmacológicos, a utilização clínica actual encontra-

-se praticamente restringida à utilização da poli carpina como agente niótico.

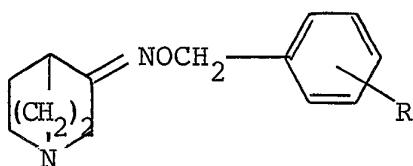
Recentemente demonstrou-se que a arecolina é eficaz para melhorar alguns dos sintomas de doenças cognitivas em pacientes aos quais se diagnosticou clinicamente demência de generativa primária pré-senil. Observou-se uma melhoria considerável num teste de reconhecimento de quadros após a administração de arecolina a pacientes, em conformidade com um ensaio duplamente cego (ver Christie, et al, Brit. J. Psychiatry, 138:46-50 (1981)).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Alguns 3- ou 4-cetoximas de 1(alquil inferior)-1,2,5,6-tetra-hidro-piridinas nas quais o átomo de oxigénio é insubstituído encontram-se descritas na patente norte-americana nº 3004979 ali se referindo que são úteis como agentes para-simpatomiméticos que actuam sobre o músculo não estriado.

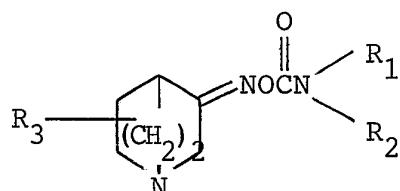
A patente norte-americana nº 4710508 descreve 1-(1,2,3,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridinil) cetona oxima o substituído e 1-(1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridinil)cetona óxima o substituído, sendo esses compostos úteis como agentes analgésicos ou como agentes para o tratamento de sintomas de insuficiência cerebral caracterizada pela diminuição da produção da acetil-colina central.

A publicação "Dissertation Abstracts Int. B 1984, 45(7), 2120; ca102:113440 m" descreve óxima-0-éteres, com a fórmula que se segue, referindo que possuem propriedades anti-colinérgicas:



em que o radical R representa f, Cl, Br, NO₂, OCH₂, CF₃ ou CH₃. São particularmente relevantes as páginas 128-136, 166, 167, 198-203.

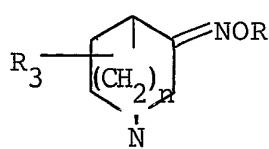
A patente francesa nº 2086292 descreve carbamatos de 3-quinuclidinona óxima os quais possuem a fórmula que se segue, referindo que possuem actividade insecticida e acaricida.



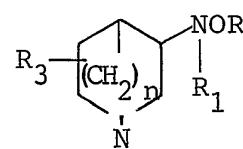
em que o radical R₃ representa alquilo, alquenilo, alquilideno, halogéneo, ciano, halo-alquilo, halo-alquenilo, alcoxi, etc.. Os radicais R₁ e R₂ representam hidrogénio, os quais podem ser substituídos, alquenilo inferior ou o grupo de fórmula R-O-CH₂ - em que o radical R representa metilo, etilo, isopropilo, propil-1, 2-dieno, alilo, 1-metil-2-propenilo, fenilo ou benzilo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

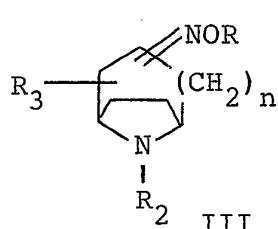
A presente invenção diz respeito a compostos que possuem as fórmulas gerais I, II, III e IV que se seguem e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



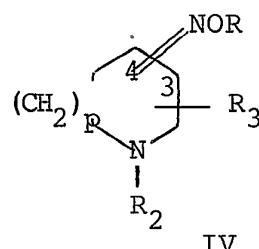
I



II



III



IV

em que N representa 1 ou 2; em que B representa 0 ou um inteiro compreendido entre 1 e 4, em que cada um dos radicais R_1 e R_2 representa hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono; em que o radical R_3 representa o átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, ou um grupo ciclo-alquilo possuindo entre 3 e 6 átomos de carbono, um grupo hidroxi, um grupo alquóxi inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono, um grupo acilóxi em que o resíduo acílico possui entre 2 e 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula $-(CH_2)^qNR_8R_9$ em que q representa 0 ou um inteiro compreendido entre 1 e 4 e cada um dos radicais R_8 e R_9 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono; em que o radical R representa hidrogénio ou um grupo;

-Y-Z

em que o símbolo Y representa uma ligação ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono e facultativamente contém entre 1 e 4 ligações duplas e/ou triplas e o símbolo Z representa um átomo de hidrogénio;

um grupo ciclo-alquilo que possui entre 3 e 6 átomos de carbono;

um grupo aromático seleccionado entre fenilo, 2- ou 3-tienil, 2- ou 3-furanil, 2- ou 3-pirrolil, em que o grupo aromático é insubstituído ou substituído com um ou dois substituintes seleccionados entre cloro, bromo, flúor, tri-fluoro-metil, nitro, amino substituído com 1 ou 2 grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 4 átomos de carbono, ou grupos alquóxi e de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 4 átomos de carbono;

um grupo de fórmula $-NR_4R_5$ em que os radicais R_4 e R_5 , os quais são iguais ou diferentes, representam o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 4 átomos de carbono;

um grupo de fórmula $-CR_4R_5^0$ em que os radicais R_4 e R_5 possuem as significações definidas antes;

Um grupo de fórmula $-\text{CR}_6$ em que o radical R_6 representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui 1 e 6 átomos de carbono;

Um grupo $-\text{CN}$;

Um grupo de fórmula CO_2R_7 em que o radical R_7 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 6 átomos de carbono ou o grupo benzilo;

Um grupo de fórmula XR_{10} em que o símbolo X representa um átomo de oxigénio ou enxofre e o radical R_{10} representa um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual contém facultativamente uma ou duas ligações duplas ou triplas;

Com a condição de se considerarem excluídos os seguintes compostos:

(a) os compostos de fórmula I em que N representa 2 e o radical R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula Y-Z em que Y representa uma ligação e Z é de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$; e

(b) os compostos de fórmula III e IV em que o radical R representa o átomo de hidrogénio.

As composições farmacêuticas que incorporam compostos de fórmulas I, II, III ou IV, consideram-se também englobadas na presente invenção, e bem assim os métodos de utilização desses compostos como analgésicos e bem como o tratamento do declínio cognitivo.

DESCRÍÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os diversos substituintes nos compostos representados pelas fórmulas gerais I, II, III e IV, são descritos mais adiante. Os exemplos ilustrativos de grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 4 átomos de carbono ou que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono englobam os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-bu-

tilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo.

Como exemplos ilustrativos de grupos alquóxi inferior que possuem entre 1 e 4 átomos de carbono referem-se os grupos metóxi, etóxi e n-propoxi.

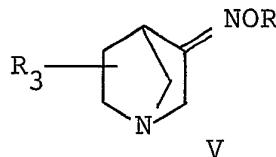
Como exemplos ilustrativos de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada saturados que possuem entre 1 e 8 átomos de carbono referem-se os grupos n-octilo, n-heptilo, e todos os exemplos ilustrativos de grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono conforme anteriormente referido.

Como exemplos ilustrativos de hidro-carbonetos de cadeia linear ou ramificada insaturados que contêm entre 1 e 3 insaturações, os quais constituem ligações duplas ou triplas, refere-se os grupos etenilo, 2,4-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 2,4 pentadienilo, 1,4-pentadienilo (E e Z) 2-penten-4-inilo, 2-pentin-4-enilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 2-etil-3-butenil, 4-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinil, 1-etil-2-propinil, 1-metil-3-butinil, 3-butinil ou 4-pentinilo. Como exemplos ilustrativos de grupo ciclo-alquilo que possuem entre 3 e 6 átomos de carbono refere-se os grupos ciclo-propilo, ciclo-butilo e ciclo-hexilo.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis por adição de ácido dos compostos de fórmulas I, II, III e IV, são os sais, a título ilustrativo, dos ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malônico, salicílico, maleico, fumárico, oxálico, succínico tartárico, láctico, glucônico, ascórbico, aspártico, benzeno-sulfônico, metano e etano-sulfônico (ver, por exemplo, "Pharmaceutical Salt", J. Pharm. Sci. 66(1):1-19 (1977).

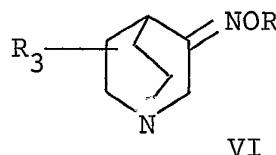
Os compostos preferenciais da presente invenção são os compostos de fórmulas I e III, sendo mais preferenciais os compostos de fórmula I. Os compostos mais preferenciais

presente invenção são os compostos de fórmula I em que:
N representa 1, isto é, os compostos com a seguinte fórmula V:



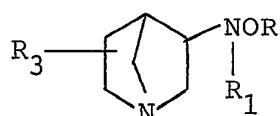
De um modo geral, na fórmula V os radicais R e R₃ possuem as mesmas significações anteriormente definidas para as fórmulas I, II, III e IV. Os compostos de fórmula V em que o radical R₃ representa o átomo de hidrogénio e o radical R é diferente de hidrogénio ou Y-Z em que o símbolo Z representa NR₄R₅ são mais preferenciais.

Os compostos de fórmula I em que n representa 2 podem ser representados pela seguinte fórmula VI.

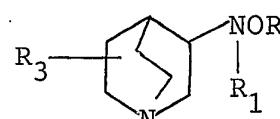


em que os radicais R e R₃ possuem as significações definidas antes.

Os compostos de fórmula II em que n representa 1 podem ser representados pela seguinte fórmula VII e aqueles em que n representa 2 podem ser representados pela seguinte fórmula VIII:



VII



VIII

Nas fórmulas VII e VIII os grupos substituintes representados pelos radicais R₃, R e R₁ possuem as significações anteriormente definidas nas fórmulas I, II, III e IV.

Nos compostos de fórmulas III e IV o grupo =NOR encontra-se acoplado à posição 2, 3 ou 4 (fórmula III) ou

à posição 3 ou 4 (fórmula IV) do anel.

Para além dos novos compostos da presente invenção representados pelas fórmulas I a VIII anteriormente identificadas, a presente invenção proporciona também novas preparações farmacêuticas. A presente invenção proporciona composições farmacêuticas úteis como agentes analgésicos que incorporam uma quantidade analgesicamente eficaz de um composto anteriormente definido em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

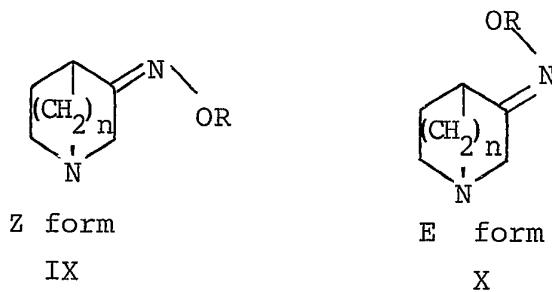
Segundo outro dos seus aspectos, a presente invenção proporciona um método para aliviar a dor em mamíferos o qual consiste em administrar a um mamífero que necessite desse tipo de tratamento uma quantidade analgesicamente eficaz de um composto anteriormente definido em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

De acordo com outro dos seus aspectos a presente invenção proporciona composições farmacêuticas para o tratamento de sintomas de declínio cognitivo senil, que incorpora uma quantidade colinergicamente eficaz de um composto anteriormente definido em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável. Ainda sob outro dos seus aspectos, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de sintomas de declínio cognitivo senil nos idosos caracterizado pela diminuição da produção ou da libertação de acetil-colina cerebral que consiste em administrar a um paciente que necessite desse tratamento uma quantidade colinergicamente eficaz de um composto conforme anteriormente definido em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

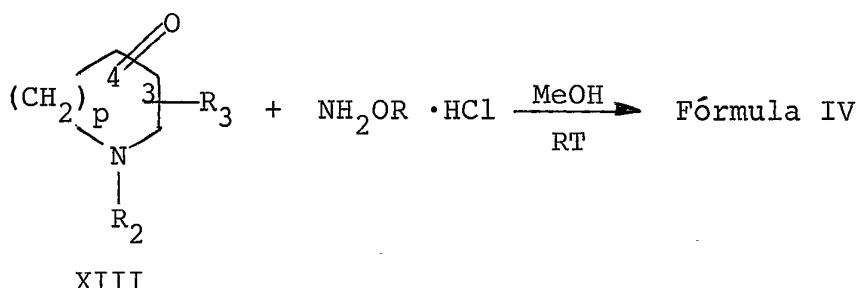
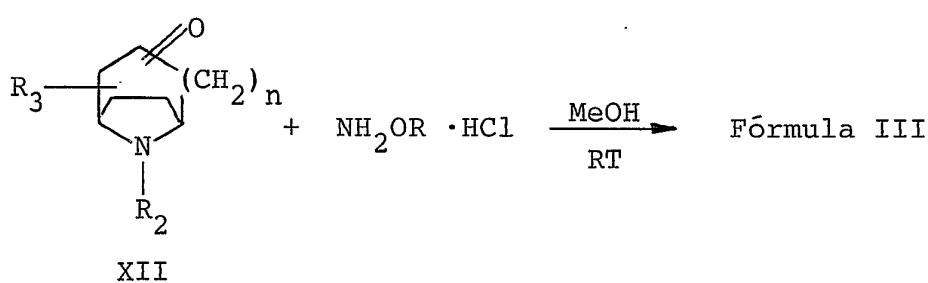
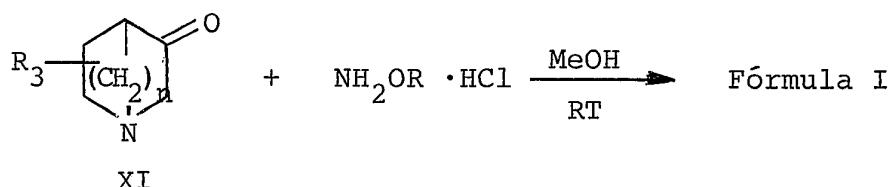
Os compostos da presente invenção podem existir em qualquer de duas formas isoméricas Z e E.

A presente invenção engloba as duas formas dos compostos e também as misturas das formas Z e E. A título ilustrativo, as fórmulas IX e X representam formas Z e E de compos-

tos de fórmula I. Além disso, os compostos em que existe uma ligação dupla numa cadeia de carbono, consideram-se englobadas pela presente invenção ambas as formas Z e E das olefinas.



Os compostos de fórmula I, III e IV são preparados fazendo reagir uma cetona possuindo as seguintes fórmulas XI, XII e XIII, com uma amina de fórmula $\text{NH}_2\text{OR} \cdot \text{HCl}$ em que os radicais R e R_3 possuem as significações definidas nas fórmulas I, II, III e IV, conforme a seguir representado:



Em cada uma das reacções representadas anteriormente utiliza-se tipicamente o metanol como solvente e efectua-se a reacção à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula II são preparados por redução dos compostos de fórmula I utilizando procedimentos bem conhecidos na especialidade, por exemplo, o tratamento com ciano-boro-hidreto de sódio sob condições de controlo de pH. Em consequência, os compostos de fórmula I não só são úteis farmaceuticamente como também são úteis como materiais de partida para preparação de compostos farmaceuticamente úteis. De modo idêntico, os compostos de fórmula I em que o radical R apresenta o átomo de hidrogénio podem ser utilizados para a preparação de compostos de fórmula I em que o radical R representa o grupo $-C(=O)R_6$.

Os sais são preparados fazendo compactar a forma de base livre dos compostos da presente invenção com uma quantidade suficiente do ácido desejado para proporcionar esse sal por um processo convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas, se necessário, tratando a forma de sal com uma base. Por exemplo, para satisfazer esse objectivo é possível utilizar soluções aquosas de bases tais como o hidróxido de sódio, o carbonato de potássio, a amónia e o bicarbonato de sódio.

As formas de base livre dos compostos da presente invenção diferem das correspondentes formas de sal pelas suas propriedades físicas tais como o ponto de fusão e a solubilidade em solventes polares, mas os sais são equivalentes às correspondentes formas ácidas ou de base livre para os objectivos da presente invenção. Os materiais de partida representados pelas fórmulas XI, XII e XIII, são conhecidos na especialidade ou podem ser preparados recorrendo a procedimentos geralmente conhecidos na especialidade. Veja-se, por exemplo, J. Saunders, et al, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1988, 1618 and R. J. Snow e L. J. Street, Tet. lett. 1989, 30, 5795. Refere-se também que as aminas representadas pela fórmula NH_2OR se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas recorrendo a procedimentos geralmente conhecidos na especialidade.

Exemplo 1

1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-ona, cloridrato de oxima

Preparou-se 1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-ona pelo processo descrito em J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1988, 1618.

Dissolveu-se 1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-ona (2g; 18 mmol) e cloridrato de hidroxil-amina (1,25 g; 18 mmol) em 10 ml de MeOH e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrou-se a mistura de reacção no vácuo. O resíduo cristalino recristalizou a partir de etanol para proporcionar 2,04 g. (70%) de composto em epígrafe, p.f. 211° C.

$C_6H_{11}ClN_2O$: Calculado: C, 44,31; H, 6,82; N, 17,23.

Encontrado: C, 44,25; H, 6,64; N, 17,18.

Efeito de massa: m/e 126,1 (M+ para a base livre)

1H RMN: δ (CDCl₃) 0,87 (1H, m), 1,31-1,46 (1H, m), 2,39-2,57 (5H, m), 3,01-3,21 (2H, m), 10,15 (1H, s), 10,58-10,82 (1H, s lr). RMN- ^{13}C δ (CDCl₃) 25,2, 40, 50,5, 54,5, 153,5.

Exemplo 2

1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-ona, cloridrato de o-etyl-oxima

Dissolveu-se 1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-ona (2g; 18 mmol) em 25 ml de metanol. Adicionou-se cloridrato de etoxi-amina (1,76 g; 18 mmol) agitou-se à mistura de reacção à temperatura ambiente durante 18,5 horas. Concentrou-se a mistura de reacção no vácuo para proporcionar um sólido amarelo. dissolveu-se o resíduo em água, alcalinizou-se com uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio e extraiu-se com dicloro-metano (3 x 150 ml). Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro e depois fez-se a concentração no vácuo para proporcionar um líquido amarelo límpido. Dissolveu-se esse líquido em éter etílico e filtrou-se através de "celite". Tratou-se o filtrado com uma solução etérea de ácido clorídrico para proporcionar 2,5 g (75%) de composto em epígrafe p. f. 158-160° C.

$C_8H_{15}ClN_2O$: Calculado: C, 50,39; H, 7,93; N, 14,69.

Encontrado: C, 49,96; H, 7,76; N, 14,56.

Efeito de massa: m/e 154,1 (M⁺ para a base livre)

RMN-¹H δ (CDCl₃) 1,20-1,28 (3H, t), 1,97-2,05 (1H, m), 240-253 (1H, m), 3,29-3,42 (2H, m), 3,52-3,62 (2H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,06-4,14 (2H, q), 4,20-4,27 (1H, m). RMN-¹³C: δ (CDCl₃) 14,4, 26,1, 40, 51,7, 55,8, 59,6, 70,3, 153,1.

Exemplo 3

1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-ona, cloridrato de O-metil-oxima

Dissolveu-se 1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-ona (1,9 g; 17,1 mmol) em 10 ml de metanol. Adicionou-se cloridrato de metoxi-amina (1,4 g; 17,1 mmol) e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrou-se a mistura de reacção no vácuo para proporcionar um sólido branco. A recristalização do resíduo a partir de etanol/eter di-isopropílico proporcionou 2,27 g (755) de composto em epígrafe sob a forma de uma mistura de isómeros sin e anti p.f. 210-211° C.

C₇H₁₃ClN₂O: Calculado: C, 47,59; H, 7,42; N, 15,86

Encontrado: C, 47,46; H, 7,54; N, 15,84

Espectro de Massa: m/e 140,1 (M⁺ para a base livre).

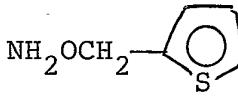
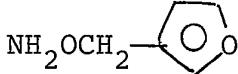
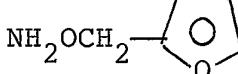
RMN-¹H δ (CDCl₃) 1,99 (1H, m), 2,36-2,52 (1H, m), 3,37-3,65 (4H, m), 3,86, 3,88 (3H, 2s) (3H, s), 3,89-4,00 (2H, m), 4,21-4,29 (1H, m). RMN-¹³C: δ (CDCl₃) 25, 26, 37,2, 40, 51,5, 51,7, 55,7, 56,5, 59,0, 59,6, 62,3, 153, 153,5.

Utilizou-se o processo anterior para a síntese dos compostos enumerados no quadro 1.

QUADRO 1

Exemplo Nº	Hidroxilamine·HCl	Composto
4	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-2-propinil-oxima; p.f. 203°C (dec)
5	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(fenil-metil)-oxima; p.f. 173-174°C
6	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-propil-oxima; p.f. 165-166°C
7	$\text{NH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(1-metil-etil)-oxima; p.f. 188-189°C
8	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona; oxalato de O-(2-propenil)-oxima; p.f. 126-127°C
9	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-amino-etil)-oxima; p.f. 232-234°C
10	NH_2OCH_2 	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(ciclo-propil-metil)-oxima; p.f. 165-167°C
11	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-metoxi-etil)-oxima; p.f. 176-178°C
12	NH_2OPh	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-fenil-oxima; p.f. 130-131°C
.		
.		
.		

QUADRO 1 (continuação)

Exemplo Nº	Hidroxil-amina·HCl	Composto
13		1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-tienil-metil)-oxima; p.f. 188-189°C
14		1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-furil-metil)-oxima; p.f. 116-117°C
15		1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(3-furil-metil)-oxima; p.f. 120-122°C
16	$\text{NH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-propenil)-oxima; p.f. 120-122°C
17	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-butenil)-oxima; p.f. 96-98°C
18	$\text{NH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(terc-butil)-oxima; p.f. 231-232°C
19	$\text{NH}_2\text{OCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-butinil)-oxima; p.f. 68-70°C
20	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-butinil)-oxima; p.f. 177-178°C
21	$\text{NH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-propinil)-oxima; p.f. 108-111°C
.		
.		
.		

QUADRO 1 (continuação)

Exemplo Nº	Hidroxil-amina·HCl	Composto
22	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(E-2-penten-4-inil) oxima; p.f. 130-134°C
23	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(Z-2-penten-4-inil) oxima;
24	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-pentin-4-enil) oxima;
25	$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabiciclo[2-2-1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-pentadiinil) oxima;
26	$\text{NH}_2\text{O}-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(1-etinil-propinil) oxima;
27	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	cloridrato de [[1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ilidino)-amino]-óxi-acetonitrilo; p.f. 202-203°C
28	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-pentadienil) oxima; p.f. 150-154°C
29	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCH}_3$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-hexadienil) oxima; p.f. 179-180°C
30	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(Z-2-butenil) oxima; p.f. 135-140°C
•		
•		
•		

QUADRO 1 (continuação)

Exemplo	Nº	Hidroxil-amina·HCl	Composto
31		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(E-2-butenil)oxima; p.f. 154-156°C
32		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2,5-hexadiinil)oxima; p.f. 144-146°C
33		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}=\text{CH-C}\equiv\text{CH}$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-penten-4-inil)oxima; p.f. 130-134°C
34		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OCH}_3$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(4-metoxi-2-butenil)oxima; p.f. 193-195°C
35		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	cloridrato do éster metílico do ácido [[(1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ilidino)-amino]oxi]acético; p.f. 174-175°C
36		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$	1-azabaciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-pentenil)oxima; p.f. 147-149°C

Exemplo 37

1-azabaciclo[2.2.1]octan-3-ona, O-metil-oxima

Durante duas horas manteve-se ao refluxo uma mistura de cetoamina·HCl (5,56 g; 0,03 mol), de 3-quinuclidinona (2,51 g; 0,03 mol) e de carbonato de potássio (11,0 g; 0,08 mol) em metanol (250 ml). Após a remoção do metanol sob pressão reduzi-

zida, utilizando essa solução preparou-se uma suspensão em água e extraiu-se com éter etílico, (3 x 125 ml) secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar uma mistura de isómeros sin e anti. O sal de oxalato foi preparado a partir do óleo p.f. 125-128°C.

RMN δ ($CDCl_3$) 9,01 (s lr, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,80 3,79 (dois s, 3H), 3,27-3,12 (m. lr, 5H), 2,10-1,79 (m, lr, 4H). RMN ^{13}C : δ 164,7, 155,1, 154,6, 61,4, 59,4, 50,7, 50,1, 45,6, 45,5, 26,7, 22,5, 22,1, 21,4, 21,2 IV (cm^{-1}) 2361, 1748, 1693, 1652, 1463, 1403, 1320, 1221, 1103, 1048, 861, 832, 785, 721, 670.

Espectro de massa: 154,137, 123,108, 97, 82, 67, 55.

C, H, N C₈H₁₄N₂O_{1,12}C₂H₂O₄

Calculado: C, 47,28; H, 6,23; N, 10,50.

Encontrado: C, 47,57; H, 6,32; N, 10,27.

Exemplo 38

(E) - e (Z) -1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, O-(2-propinil)oxima

Dissolveu-se 3-quinuclidinona (1,5 g; 12 mmol) e de cloridrato de 2-propinil-hidroxil-amina (1,29 g; 12 mmol) em 20 ml de metanol e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Evaporou-se a mistura de reacção no vácuo para proporcionar um semi-sólido castanho escuro. Alcalinizou-se esse semi-sólido impuro com uma solução aquosa de K_2CO_3 e extraiu-se com clorofórmio, evaporou-se o extracto de clorofórmio para proporcionar a oxima impura sob a forma de uma mistura de isómeros E e Z.

A separação dos isómeros por cromatografia (gel) de sílica; dicloro-metano/acetona/metanol (150:10:5), proporcionou o isómero A, num total de 1,0 g, p.f. (81-83°C) e o isómero B num total de 0,42 (p.f. 100-101°C), respectivamente.

Isómero A:

C₁₀H₁₄N₂O: Calculado: C, 67,39; H, 7,92; N, 15,72.

Encontrado: C, 67,26; 7,94; N, 15,59.

Espectro de massa: m/e 178

RMN-¹H: δ (CDCl₃) 1,7-1,85 (4H, m); 2,40-2,55 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,63 (CH, s), 4,62 (2H, s).
RMN-¹³C: δ (CDCl₃) 26,3, 28,6, 47,2, 52,3, 60,9, 74,2, 81,0, 166,0.

Isómero B:

C₁₀H₁₄N₂O: Calculado: C, 67,39; H, 7,92; N, 15,72
Encontrado: C, 66,95; H, 8,02; N, 15,59.

Espectro de massa: m/e 178

RMN-¹H: δ (CDCl₃) 1,6-1,8 (4H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,78-3,0 (4H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,45 (2H, s), 4,6 (2H, s). RMN-¹³C: (CDCl₃) 23,5, 24,8, 47,2, 53,6, 60,8, 70,1, 81,0, 165,0.

Exemplo 39

4-piperidinona, cloridrato de O-metil-oxima

Preparou-se uma solução de mono-hidrato de cloridrato de 4-piperidinona (5 g, 32,5 mmol) de cloridrato de metoxi-amina (4,18 g; 50 mmol) e carbonato de potássio (13,82g; 100 mmol) em 100 ml de etanol e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrou-se a mistura dereacção e evaporou-se o filtrado para proporcionar um sólido branco. Dissolveu-se esse sólido impuro em água, alcalinizou-se com carbonato de potássio sólido e extraiu-se com dicloro-metano (3 x 100 ml). Procedeu-se à secagem dos extractos combinados utilizando sulfato de sódio anidro e evaporou-se no vácuo para proporcionar um líquido incolor e límpido. Converteu-se esse líquido num seu sal clorídrico fazendo o tratamento com uma solução etérea de ácido clorídrico para proporcionar 233 g, p.f. 140-141° C.

C₆H₁₂N₂O·HCl: Calculado: C, 43,77; H, 7,96; N, 17,03.
Encontrado: C, 43,78; H, 7,96; N, 17,08

RMN-¹H: δ (CDCl₃) 2,68-2,73 (t, 2H, 2,92-2,97 (t, 2H), 3,27-3,34 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 9,93 (s lr, 1H).

RMN-¹³C: δ (CDCl₃) 21,76, 28,05, 42,92, 44,29, 61,61, 150,07.
Espectro de massa: m/e 128,08 (M⁺ para a base livre).

Exemplo 40

1-metil-4-piperidinona, cloridrato de metil-oxima

Preparou-se uma solução de 1-metil-4-piperidinona (5 g; 44,2 mmol) e de cloridrato de metoxi-amina (3,69 g; 44,2 mmol) em 25 ml de metanol e agitou-se à temperatura ambiente durante dois dias; evaporou-se a mistura de reacção no vácuo para proporcionar um resíduo sólido. Dissolveu-se esse resíduo em água, alcalinizou-se com carbonato de potássio sólido e extraiu-se com dicloro-metano (3 x 100 ml). Secaram-se os extractos combinados utilizando sulfato de sódio anidro e evaporou-se para proporcionar um líquido amarelo límpido que foi purificado sob gel de sílica, fazendo a eluição com dicloro-metano/metanol (95:5) para proporcionar 2,55 g do produto desejado. O tratamento com uma solução etérea de ácido clorídrico proporcionou o sal cloridrato num total de 2,99 g p.f. 145-147°C.

$C_7H_{14}N_2O \cdot HCl$: Calculado: C, 47,06; H, 8,46; N, 15,68.

Encontrado: C, 46,94; H, 8,41; N, 15,60.

RMN 1H : δ (CDCl₃) 2,53-2,58 (m, 1H), 2,69-3,20 (m, 4H, 2,87-2,89 (d, 3H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,55-3,76 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 12,90 (s lr, 1H).

RMN ^{13}C : δ (CDCl₃) 21,97, 28,25, 43,46, 53,09, 54,36, 61,64, 149,17.

Espectro de massa: m/e 142,17 (M⁺ para a base livre).

Exemplo 41

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-2-propenil-oxima e E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]-heptan-3-ona, oxalato de O-z-propenil-oxima

Dissolveu-se 1-azabiciclo[2-2-1]heptan-3-ona (2 g; 18 mmol) e hidrato de cloridrato de O-alil-hidroxil-amina de (1,97 g; 18 mmol) em 25 ml de metanol e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Evaporou-se a mistura de reacção no vácuo para proporcionar um óleo viscoso. Dissolveu-se esse óleo impuro em 50 ml de água, alcalinizou-se com uma solução

saturada de carbonato de potássio e extraiu-se com éter (3×100 ml). Secaram-se os extratos combinados utilizando sulfato de só dio anidro e evaporou-se para proporcionar um líquido amarelo que foi purificado sob gel de sílica fazendo a eluição com di-cloro-metano/metanol (10:1). O isómero A, que é o isómero de menor polaridade, foi isolado e convertido em sal oxalato para proporcionar 1,365 g, p.f. 130-132°C.

$C_9H_{14}N_2O \cdot C_2H_2O_4$: Calculado: C, 51,55; H, 6,29; N, 10,93.

Encontrado: C, 51,52; H, 6,37; N, 10,88.

RMN 1H : δ (DMSO) 12,0 (s lr, 2H), 5,86-6,02 (m, 1H), 5,17-5,31 (m, 2H), 4,5-4,52 (d, 2H), 3,85-4,06 (q, 2H), 3,16-3,42 (m, 5H), 2,14-2,27 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 1H).

Espectro de massa: m/e 166,1 M^+ para a base livre).

O isómero B, que é o isómero de maior polaridade, foi convertido em sal oxalato para proporcionar 0,829 g, p.f. 102-104°C.

$C_9H_{14}N_2O \cdot C_2H_2O_4$ Calculado: C, 51,55; H, 6,29; N, 10,93.

Encontrado: C, 51,02; H, 6,22; N, 10,63.

RMN 1H : δ (DMSO) 11,2 (s lr, 2H), 5,88-6,04 (m, 1H), 5,17-5,33 (m, 2H), 4,50-4,55 (d, 2H), 3,73-4,00 (m, 3H), 3,11-3,42 (m, 4H), 2,08-2,21 (m, 1H), 1,62-1,66 (m, 1H).

Espectro de massa: m/e 166,1 (M^+ para a base livre).

Utilizou-se o procedimento anterior para a síntese dos seguintes isómeros E e Z:

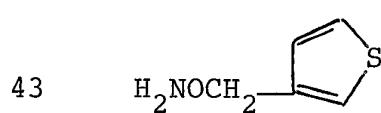
Exemplo

Nº

Amina·HCl

Composto

42 $H_2NOCH_2C\equiv CH$ Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de 0-2-propenil-oxima; p.f. 199-200°C.



Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de 0-3-tienil)-metil)oxima; p.f. 142-144°C.

Exemplo

Nº

Amina · HCl

Composto

44		E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-tienil-metil)oxima; p.f. 142-143°C
45		Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-metil-2-propenil)oxima; p.f. 131-133°C
46		E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-metil-2-propenil)oxima; p.f. 124-226°C
47		Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-ciclo-butil-oxima; p.f. 209-210°C.
48		E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-ciclobutil-oxima; p.f. 207-208°C
49		Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-4-pentinil-oxima; p.f. 119-121°C
50		E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-4-pentinil-oxima; p.f. 110-113°C.
51		Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-3-pentinil-oxima; p.f. 161-162°C.
52		E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-3-pentinil-oxima; p.f. 149-150°C.

Exemplo

Nº

Amina · HCl

Composto

53	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2,5-heptadiinil)-oxima; p.f. 65-70°C.
54	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2,5-heptadiinil)-oxima; p.f. 108-110°C
55	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}_2$	Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-hexin-5-enil)-oxima; 94-96°C
56	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C-Ph}$	Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-fenil-2-propinil)-oxima; 162-164°C.
57	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C-Ph}$	E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-fenil-2-propinil)-oxima; p.f. 83-85°C.
58	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C-C(CH}_3\text{)}=\text{CH}_2$	Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(4-metil-2-pentin-4-enil)-oxima; p.f. 118-119°C
59	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{CC(CH}_3\text{)}=\text{CH}_2$	E-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(4-metil-2-pentin-4-enil)-oxima; p.f. 78-83°C.
60	$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$	Z-(±)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-hexinil)-oxima; p.f. 109-110°C.

Exemplo	Nº	Amina · HCl	Composto
61		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-hexinil)-oxima; p.f. 105-107°C.
62		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-heptinil)-oxima; p.f. 109-110°C.
63		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-heptinil)-oxima; p.f. 100-104°C
64		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-(2-propiniltio)etil)oxima; p.f. 101-103°C.
65		$\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-(2-propiniltil) etil)oxima; p.f. 121-122°C.

Exemplo 66

N-metil-8-azabiciclo[2.2.1]octa-3-ona, cloridrato de metil-oxima

Adicionou-se uma solução de cloridrato de metoxi-amina (4,18 g; 0,05 mol) em metanol a uma solução rapidamente agitada de N-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octa-3-ona, (comercialmente disponível) (6,96 g, 0,05 mol) em metanol, sob arrefecimento com banho de gelo. Deixou-se aquecer a mistura de reação até à temperatura ambiente, agitou-se durante 16 horas e depois removeu-se o solvente. Repartiu-se o resíduo sólido resultante entre CH_2Cl_2 e uma solução aquosa concentrada de K_2CO_3 .

Procedeu-se à secagem (K_2CO_3) da camada orgânica e concentrou-se para proporcionar um óleo. Dissolveu-se esse óleo em éter e tratou-se com uma solução etérea de HCl. Separou-se por filtração o sólido branco resultante precipitado e fez-se a recristalização a partir de isopropanol/éter isopropílico para proporcionar 4,88 g (45%) de cloridrato de oxima no estado sólido e de cor branca, p.f.: muda para castanho a uma temperatura entre 197° C e 200° C e funde com decomposição a uma temperatura entre 217° C e 220° C; RMN 1H (D_2O) δ 4,710 (s, 4H), 4,013-3,939 (db, 1H), 3,765 (s, 3H), 3,259-3,194 (dlr, 1H), 2,745 (s, 3H), 2,476-2,232 (m, 3H), 1,909-1,722 (m, 1H); RMN ^{13}C (D_2O) δ 154,411, 66,306, 65,520, 64,257, 41,756, 38,930, 33,925, 27,461, 26,657; EM, m/e (intensidade relativa) 182 (0,15), 170 (8), 169 (71), 168 (64), 167 (9), 153 (2), 138 (13), 137 (97), 136 (4), 122 (7), 109 (7), 108 (11), 98 (3), 97 (16), 96 (71), 95 (12), 94 (26), 93 (3), 88 (4), 87 (72), 85 (2), 92 (100), 81 (24), 80 (7). Anal. Calculada para $C_9H_{16}N_2O \cdot HCl$: C, 52,80; H, 8,37; N, 13,69. Encontrada: C, 52,87; H, 8,31; N, 13,45.

Exemplo 67

N-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona cloridrato de metil-oxima

A preparação deste composto encontra-se representada no fluxograma adiante explicado e a seguir descrito.

- (a) Preparação de 1,3,4,5-ciclo-hepta-trieno-1-carboxilato de etilo (2). Lentamente adicionou-se diazo-acetato de etilo (43,4 g; 0,38 mol) (bomba de seringa), durante um período de sete horas, a uma mistura de benzeno (594,32 g; 7,61 mol) e de tetraquis (per-fluoro-benzoato) de di-ródio (II) (0,84 g; 0,016 mol). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 horas removeu-se o solvente e destilou-se o resíduo oleoso no vácuo para proporcionar 50,44 g (81%) de etil 1,3,5-ciclo-hepta-triene-1-carboxilato: pl 90-96°C; 2,4-3,0 mm Hg); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6,6 (m, 2H), 6,2 (m, 2H), 5,3 (m, 2H), 4,2 (q, 2H OCH_2CH_3), 2,5 (t, 1H), 1,3 (t, 3H CH_2CH_3).

- (b) Preparação de N-metil etil 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato (3). Durante 26 horas aqueceu-se em autoclave à temperatura de 125°C uma mistura de 8-azabiciclo-[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato de N-metil-etilo (3) em 1,3,5-ciclo-heptatrieno-1-carboxilato de etilo (12,72 g; 0,077 mol) e de NaOH (3,1 g; 0,078 mol) em MeOH (60 ml). Filtrou-se a mistura re reacção e concentrou-se o filtrado para proporcionar um óleo. Dissolveu-se esse óleo em MeOH (400 ml) e saturou-se com HCl gasoso. Adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (8 ml) e manteve-se a mistura ao refluxo durante 12 horas. O resíduo oleoso obtido após evaporação do MeOH foi repartido entre uma solução aquosa concentrada de Na_2CO_3 e ET20. Evaporou-se a camada etérea tendo-se obtido um óleo castanho: IV (puro) 1720 (COOCH_3); ^1H (CDCl_3) δ 6,8 (t 1r, 1H), 3,7 (s, 3H OCH_3), 2,35 (s, 3H NCH_3), 3,4-2,2 (m, 3H), 2,3-1,4 (m, 6H),
- (c) Preparação de N-metil-2-acetil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-ona (4). A uma mistura de trop-2-eno-2-carboxilato de etilo (3,43 g; 0,019 mol) e de Me_3SiCl (10,32 g; 0,095 mol) em THF (70 ml) arrefecida para a temperatura de -100°C adicionou-se gota a gota MeLi (1,4 M; 17,07 ml; 0,0239 mol). Após o aquecimento à temperatura ambiente agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas. Evaporou-se o excesso de Me_3SiCl e de THF e agitou-se o resíduo resultante com EtOH (6 ml) seguindo-se adição de água (6 ml). Depois acidificou-se a mistura (6N; HCl) e extraiu-se com éter. Alcalinizou-se (K_2CO_3 sólido) a camada aquosa e extraiu-se com clorofórmio, secou-se (K_2CO_3) e concentrou-se para proporcionar 3,14 g (81%) com aspecto de um óleo: IV (puro) 1670 (COCH_3); RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,7 (tlr, 1H), 2,3 (s, NCH_3), 2,2 (s, $\text{C}(\equiv\text{O})\text{CH}_3$).
- (d) N-metil-2-acetil-8-azabiciclo[3.2.1]octano, composto (5)
Obteve-se este composto por redução catalítica do composto H_2/RaNi (4) e converteu-se em N-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]-octan-2-ona, composto (7) utilizando procedimentos conhecidos na especialidade, ver J.Org.Chem.55, 5025 (1990). No

composto (6) utilizou-se TBDMsO para o ensaio de butil-di-metil-silil-oxi. A cetona, composto (7) é convertido em metil-oxima conforme geralmente descrito antes no exemplo 66.

De modo idêntico, no caso em que o composto N-metil-2-acetil-9-azabiciclo-[4.2.1]nonano o qual pode ser preparado a partir de 2-acetil-9-azabiciclo-[4.2.1]non-2-eno o qual se encontra comercialmente disponível, é substituído por N-metil-2-acetil-8-azabiciclo[3.2.1]octano obtém-se o composto (5), N-metil-8-azabiciclo[4.2.1]nonan-2-ona-metil-oxima.

Os compostos da presente invenção são agentes moscarínicos de acção central e por isso são úteis como agentes analgésicos para o tratamento de dores em mamíferos incluindo os seres humanos como auxiliares para o sono e como agentes para o tratamento de sintomas de demência senil, da doença de Alzheimer, da coreia de Huntington, da diskinesia serôdia, da hiperpertinésia, mania ou estados idênticos de insuficiência cerebral caracterizados pela diminuição da produção ou da libertação da acetil-colina cerebral.

A actividade biológica dos compostos da presente invenção foi avaliada recorrendo a numerosos testes. Procedeu-se à medição da actividade dos compostos da presente invenção como agonistas e antagonistas do sítio de ligação moscarínico central. No ensaio de despiste RQNB, o qual foi descrito mais pormenorizadamente por Mark Watson, em J.Pharmacol. and Exp. Ther., 237(2):411 (1986), procedeu-se ao tratamento de cortex cerebral de ratazanas com benzilato de quinoclidinilo marcado radioactivamente (um conhecido antagonista do sítio de ligação moscarínico). Determinou-se então o valor das concentrações no composto de ensaio necessárias para inibir 50% da ligação deste antagonista moscarínico.

De modo idêntico, no ensaio de rastreio RCMD, descrito mais pormenorizadamente por T. W. Vickeroy, 229(3):747 (1984), tratou-se tecido do cortex cerebral da ratazana com

cis-metil-dioxolano marcado radioactivamente (um agonista conhecido do sítio de ligação moscarínico). Depois procedeu-se à determinação das concentrações dos compostos de ensaio necessários para inibirem 50% da ligação desse agonista moscarínico. Esses valores foram registados e representam as concentrações inibidoras (CI 50) indicadas no quadro 2 demonstrando que os compostos da presente invenção possuem actividade moscarínica significativa.

QUADRO 2

Exemplo Nº	CI ₅ (nM) RCMD	CI ₅₀ (nM) RQNB
3	18,2	24558
2	12,5	3112
4	3,5	2967
5	133	5947
6	120	3846
7	46	2030
8	53	4775
27	116	8820
28 (Isómero A)	12,9	434
28 (Isómero B)	256	9650

Ao serem utilizados como agentes terapêuticos para o tratamento de dores ou para o tratamento de insuficiências cerebrais, os compostos processados pelo método farmacêutico de acordo com a presente invenção são administrados a um paciente segundo doses variáveis entre 0,07 e 700 mg por dia. Para um ser humano adulto de aproximadamente 70 Kg de peso, isto significa que a dose diária correspondente varia entre 0,01 e 100 mg/kg. Contudo, as dosagens específicas aplicadas podem variar consoante as necessidades do paciente, a gravidade do estádio que se pretende tratar e com a actividade do composto que se vai utilizar. A determinação da dosagem óptima para uma situa-

ção particular e da competência dos especialistas na matéria. Para a preparação de composições farmacêuticas que incorporam os compostos da presente invenção os veículos inertes farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações no estado sólido englobam os pós, pastilhas, grânulos dispersíveis, cápsulas, comprimidos e supositórios.

Um veículo sólido pode ser constituído por uma ou várias substâncias que actuam também como diluentes, aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão ligantes ou agentes desintegradores das pastilhas; pode ser também um material para encapsular.

No caso dos pós o veículo é um sólido finamente dividido que se encontra misturado com um ingrediente activo finamente dividido. No caso das pastilhas mistura-se o ingrediente activo com um veículo que possua as necessárias propriedades ligantes em proporções adequadas e procede-se à compactação obtendo pastilhas com a forma e dimensões desejadas.

Para a preparação de supositórios funde-se primeiro uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de gliceridos de ácidos gordos e de manteiga de cacau, e depois aí se dispersa o ingrediente activo, por exemplo, por agitação, depois verte-se a mistura homogénea fundida em moldes com as dimensões convenientes e deixa-se arrefecer e solidificar.

Os pós e as pastilhas contêm preferencialmente entre 5 e 70% de ingrediente activo. Os veículos adequados são o carbonato de magnésio, o estearato de magnésio, o talco, a lactose, o açúcar, a peptina, a dextrina, o amido, a goma algantira, a metilcelulose, a carboxi-metil-celulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, a manteiga de cacau e semelhantes.

O termo "preparação" pretende englobar a formulação do ingrediente activo com o material para encapsular que constitui um veículo que proporciona uma cápsula na qual o

ingrediente activo com ou sem outros veículos (fica rodeado por um veículo, ficando desse modo em associação com ele). De modo idêntico consideram-se englobados também os comprimidos.

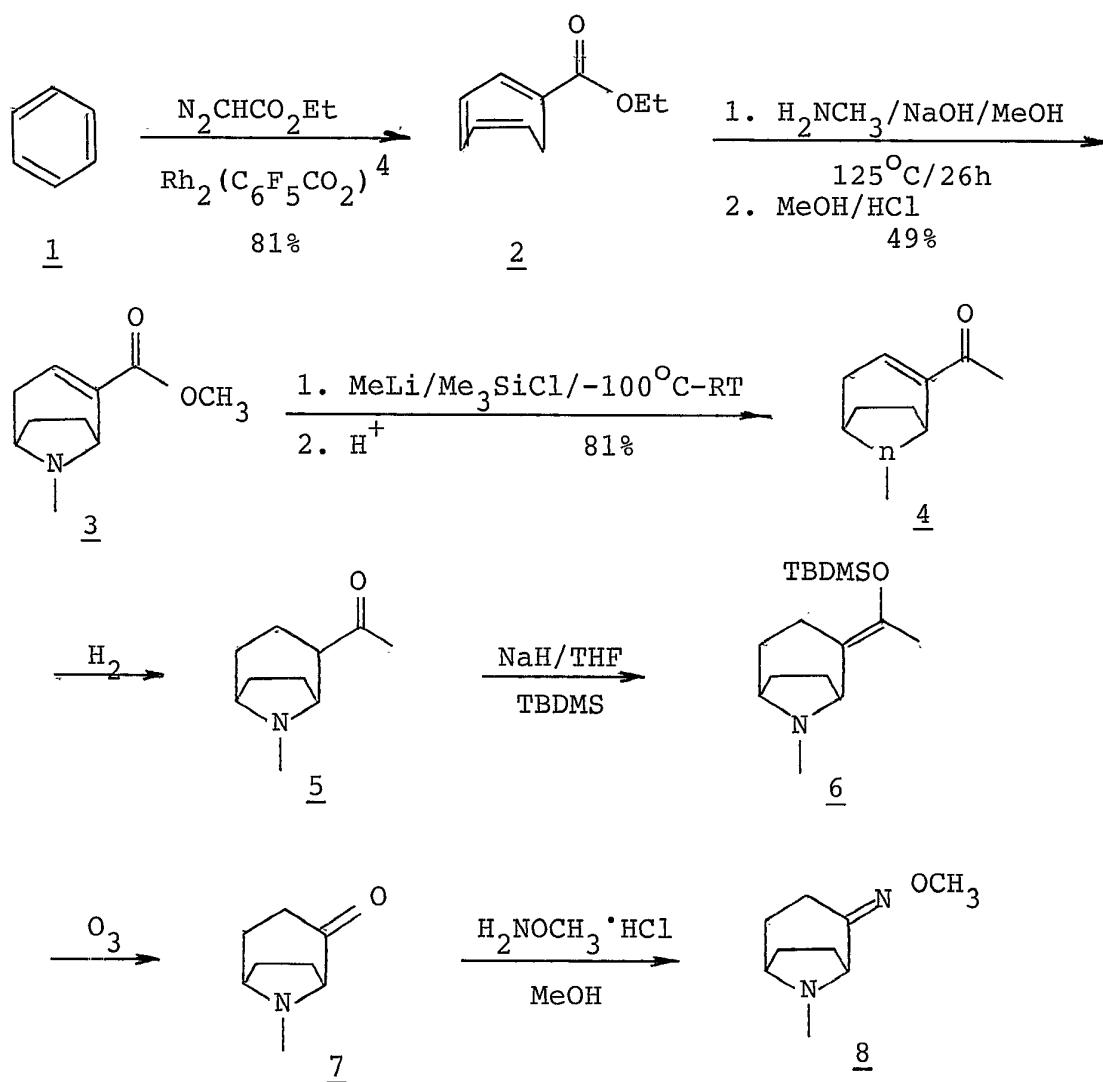
As pastilhas, os pós, os comprimidos e as cápsulas podem ser utilizados como formas de dosagem no estado sólido adequadas para a administração oral.

As preparações no estado líquido englobam as soluções adequadas para administração oral ou parenteral, ou as suspensões e as emulsões adequadas para administração oral. As soluções para ingrediente activo em água estéril ou as soluções estéreis de ingrediente activo em solventes constituidos por água, etanol ou propileno-glicol constituem exemplos de preparações no estado líquido adequadas para administração parenteral. As soluções estéreis podem ser preparadas dissolvenro o ingrediente activo num sistema solvente desejado e fazendo passar depois a solução resultante através de uma membrana filtrante para realizar a esterilização ou, em alternativa, dissolvendo o composto estéril num solvente previamente esterilizado sob condições estéreis. As soluções aquosas para administração oral podem ser preparadas dissolvendo o ingrediente activo em água e adicionando depois aromatizantes adequados, agentes corantes, estabilizadores e agentes dispersantes, conforme desejado. As suspensões aquosas para utilização oral podem ser preparadas dispersando o ingrediente activo finamente dissolvido em água em conjunto com um material viscoso tal como as gomas de origem natural ou sintética, a resina, a metil-celulose, a carboxi-metil-celulose de sódio e outros agentes de suspensão conhecidos na especialidade de formulação farmacêutica.

De preferência, a preparação farmacêutica encontrará-se sob a forma de dosagem unitária. Encontrando-se nessa forma a preparação é dividida em doses unitárias que contêm quantidades adequadas de ingrediente activo. Cada forma de dosagem unitária pode ser uma preparação empacotada, contendo a embalagem quantidades discretas de preparação, por exemplo pas-

tilhas empacotadas, cápsulas empacotadas e pós em frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também pode ser uma cápsula, um comprimido ou a própria pastilha, ou pode ser um número adequado de qualquer dessas formas empacotadas.

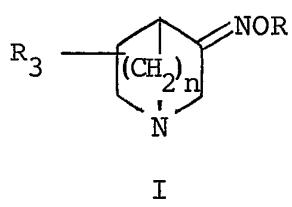
Fluxograma



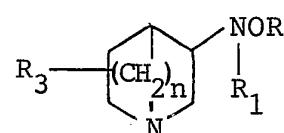
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1a -

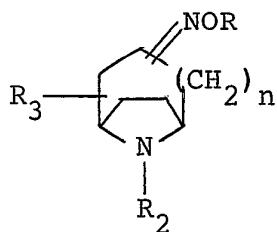
Processo para a preparação de um composto de fórmulas I, II, III ou IV, ou uma sua forma Z ou E ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.



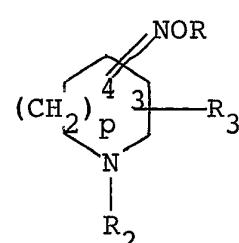
I



II



III



IV

em que n representa um ou dois;
 p representa zero ou um inteiro compreendido entre um e quatro;
cada um dos radicais R_1 e R_2 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e quatro átomos de carbono;
o radical R_3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e seis átomos de carbono, hidroxi, um grupo alcoxi inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e quatro átomos de carbono, um grupo acilóxi em que o radical acilo possui entre dois e cinco átomos de carbono, ou o grupo de fórmula $-(CH_2)_q-NR_8R_9$ em que o símbolo q representa zero ou um inteiro compreendido entre um e quatro e cada um dos radicais R_8 e R_9 , que podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogé

nio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e quatro átomos de carbono; ou um grupo ciclo-alquilo possuindo entre três e seis átomos de carbono; em que R representa:

- (a) hidrogénio
 - (b) um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono, saturado ou insaturado, e contém entre 1 e 4 ligações duplas ou triplas;
 - (c) fenilo ou fenilo substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados de entre cloro, bromo, flúor, trifluoro-metilo, um grupo alcoxi possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono, nitro- $-NR_4R_5$ em que qualquer dos radicais R_4 e R_5 representa hidrogénio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;
 - (d) um grupo ciclo-alquilo possuindo entre 3 e 6 átomos de carbono;
 - (e) um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono, saturado ou insaturado, e contém entre 1 e 4 ligações duplas ou triplas, e o átomo de carbono terminal da cadeia do hidrocarboneto é substituído com um grupo seleccionado entre:
 - (i) um grupo ciclo-alquilo possuindo entre três e seis átomos de carbono;
 - (ii) um grupo aromático seleccionado entre fenilo, 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furanilo, 2- ou 3-pirrolilo, em que o grupo aromático é insubstituído ou substituído com um ou dois substituintes seleccionados entre cloro, bromo, flúor, trifluoro-metilo, nitro, amino, amino substituído com um ou dois grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e quatro átomos de carbono, ou grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e quatro átomos de carbono, ou grupos alcoxi de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e quatro átomos de carbono;
- ..

(iii) $-\text{NR}_4\text{R}_5$ em que os radicais R_4 e R_5 , que são iguais ou diferentes representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada, possuindo entre um e quatro átomos de carbono;

(iv) $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ em que os radicais R_4 e R_5 possuem as significações anteriormente definidas;

(v) $-\text{CR}_6$ em que o radical R_6 representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e seis átomos de carbono;

(vi) $-\text{CN}$;

(vii) $-\text{CO}_2\text{R}_7$ em que o radical R_7 representa o átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e seis átomos de carbono e é linear ou ramificado, ou o grupo benzilo; ou

(viii) $-\text{XR}_{10}$ em que X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre e o radical R_{10} é um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre um e seis átomos de carbono e que contém opcionalmente uma ou duas ligações duplas ou triplas;

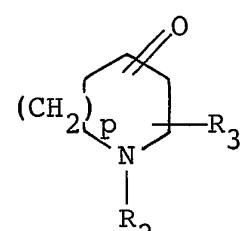
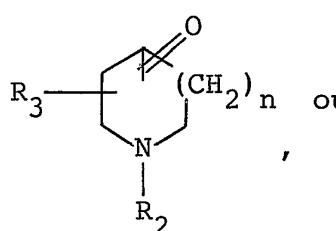
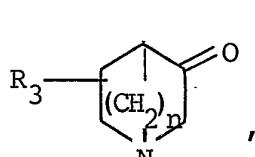
com a condição de se excluirem os compostos seguintes:

(a) os compostos de fórmula 1 em que n representa 2, e R representa o átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$; e

(b) os compostos de fórmula 3 e 4 em que R representa um átomo de hidrogénio;

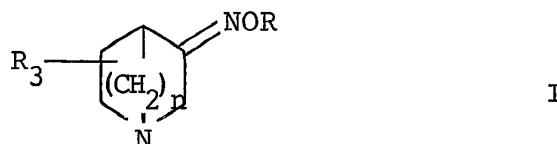
caracterizado por se obter um composto de fórmula 1, 3 ou 4, respectivamente, fazendo reagir uma cetona seleccionada entre as que possuem as fórmulas



com um cloridrato de amina de fórmula $\text{NH}_2\text{OR}'\text{HCl}$ em que os símbolos n , p , R_3 , R_2 e R possuem as significações anteriormente definidas, em metanol, à temperatura ambiente, e por se obterem compostos de fórmula II por redução dos compostos de fórmula I.

- 2a -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 o qual possui a fórmula



caracterizado pelo facto de os símbolos n , R_3 e R , possuirem as significações anteriormente definidas.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de n ser um.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de R_3 representar hidrogénio e R ser diferente de hidrogénio.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 4, ca-

racterizado por se obter:

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-etil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-metil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-2-propinil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(fenil-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-propil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(1-metil-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-propenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-amino-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(ciclo-propil-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-metoxi-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-fenil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-tienil)-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-furil-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(3-furil-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-propenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(butenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(terc-butil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-butinil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-burinil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-propenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(E-2-penten-4-inil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O- α -2-penten-4-inil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(pentin-4-enil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-pentadienil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona; cloridrato de O-(1-etenil-propinil)oxima;

cloridrato de [1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ilidina)-amino]oxi-acetonitrilo;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-pentadienil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-hexadienil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(α -2-butenil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(E-2-butenil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2,5-hexadienil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-penten-4-inil)-oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(4-metoxi-2-butinil)oxima;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(4-metoxi-2-butinil)oxima;

cloridrato do éster metílico do ácido [1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ilidino)-amino]oxi-acético;

1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-(2-pentinil)-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-2-propenil-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-2-propenil-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-2-propenil-oxima;

.

.

.

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-tienil-metil)oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-tienil-metil)oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-2-metil-propenil)oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-metil-propenil)oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-ciclobutil-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, cloridrato de O-ciclobutil-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-4-pentinil-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-4-pentinil-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-3-pentinil-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-3-pentinil-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2,5-heptadiinil)-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2,5-heptadiinil)-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-hexin-5-enil)-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-fenil-2-propinil)-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(3-fenil-2-propinil)-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(4-metil-2-pentin-4-enil)-oxima;

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(4-metil-2-pentin-4-enil)-oxima;

Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-hexinil)-oxima;

.

.

.

E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-hexinil)-oxima;
Z-($+$)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-heptinil)-oxima;
E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-heptinil)-oxima;
Z-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-(2-propinil-tio)etil)oxima;
E-(\pm)-1-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, oxalato de O-(2-(2-propinil-tio)etil)oxima;

- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de n ser 2.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de R₃ representar hidrogénio e R ser diferente de hidrogénio.

- 8a -

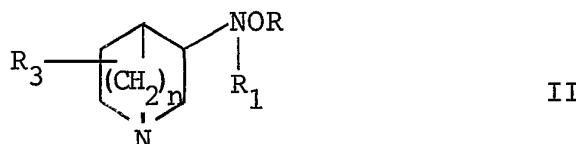
Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter:

1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-etil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-metil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-2-propinil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(fenil-metil)-oxima;

- 40 -

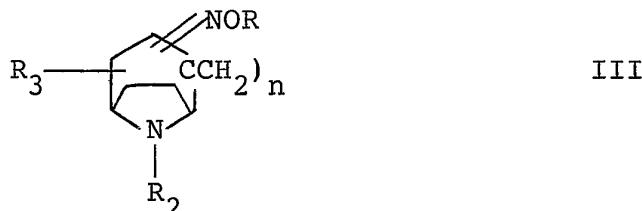
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-propil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(1-metil-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(2-propenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(2-amino-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(ciclo-propil-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(2-metoxi-etil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-fenil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(2-tienil-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(2-furil-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(3-furil-metil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-propenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(3-butenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(terc-butil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(2-butenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-propenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, oxalato de O-(1-metil-2-butenil)-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(E-2-penten-4-inil)oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(Z-2-penten-4-inil)oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(2-penten-4-enil-oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(2,4-pentadienil)oxima;
1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona, cloridrato de O-(1-etinil-propenil)oxima.

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, o qual possui a fórmula:



caracterizado pelo facto de n , R_3 , R_1 e R possuirem as reivindicações definidas na reivindicação 1.

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, o qual possui a fórmula:



caracterizado pelo facto de n , R , R_2 e R_3 possuirem as significações definidas na reivindicação 1.

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de n representar um inteiro 1.

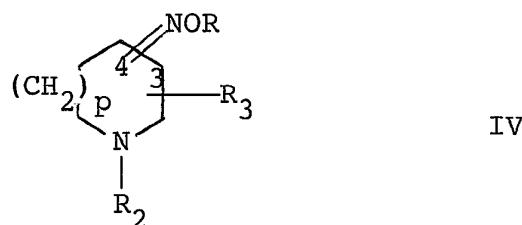
[Redacted]

- 12a -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se obter N-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octa-3-ona, cloridrato de metil-oxima ou N-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octa-2-ona, cloridrato de metil-oxima.

- 13a -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, o qual possui a fórmula :



caracterizado pelo facto de p, R, R₂ e R₃ possuirem as significações definidas na reivindicação 1.

- 14a -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo facto de p re presentar o inteiro 2.

- 15a -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de se

obter 4-piperidinona, cloridrato de O-metil-oxima; ou 1-metil-4-piperidinona, cloridrato de O-metil-oxima.

- 16a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar um composto de fórmula geral I, II, III ou IV, quando preparado de acordo com a reivindicação 1, em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos de patente norte-americanos apresentados em 6 de Março de 1990, 2 de Outubro de 1990 e em 22 de Janeiro de 1991, sob os números de série 488,916, 591,647 e 641,478, respectivamente.

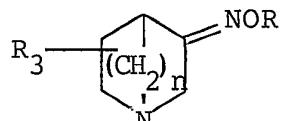
Lisboa, 6 de Março de 1991.

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized 'J' or a similar character, followed by a more complex, swirling line that forms a loop.

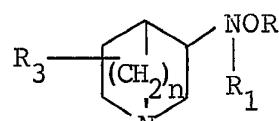
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES COLINÉRGICOS AZABICÍCLICO E AZACICLO OXIMA E AMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

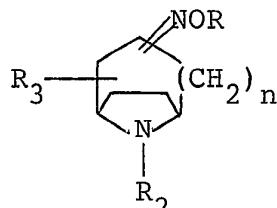
A invenção refere-se a um processo para a preparaçao de um composto de fórmulas I, II, III ou IV, ou uma sua forma Z ou E ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



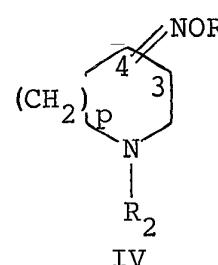
I



II

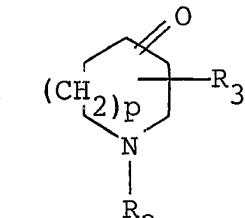
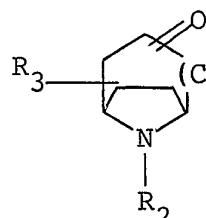
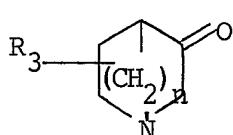


III



IV

que compreende fazer reagir uma cetona seleccionada entre as que possuem as fórmulas



com um cloridrato de amina de fórmula $\text{NH}_2\text{OR} \cdot \text{HCl}$ em metanol, à temperatura ambiente, e por se obterem compostos de fórmula II por redução dos compostos de fórmula I.