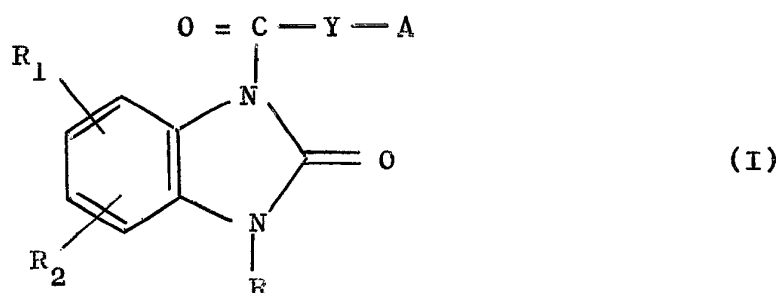


Memória descritiva referente à patente de invenção de INSTITUTO DE ANGELI, S.p.A., italiana, industrial e comercial, com sede em Via Serio, 15, 20139 Milano, Itália, (inventores: Dr. Marco Turconi, Dr. Arturo Donetti, Dr. ssa Rosamaria Michelrtti, Dr. ssa Annamaria Uberti, Dr. Massimo Nicola, Prof. Antonio Gachetti e Dr. Ernesto Montagna, residentes na Itália), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO BENZIMIDAZOLINO-2-OXO-1-CARBOXÍLICO".

#### MEMÓRIA DESCRITIVA

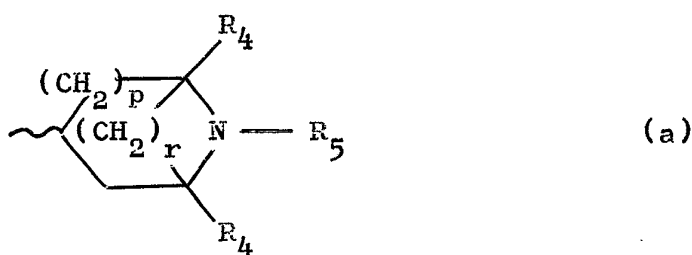
A presente invenção refere-se aos compostos derivados do ácido benzimidazolino-2-oxo-1-carboxílico farmacologicamente activos, ao processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm. Os novos compostos são antagonistas dos receptores 5-HT úteis como agentes anti-eméticos e como agentes gástricos pró-cinéticos. A serotonina (5-Ht) desempenha uma grande acção tanto no Sistrma Nervoso Central (SNC) como no Sistema Nervoso Periférico (SNP). Os compostos que actuaem como antagonistas dos receptores 5-HT podem ser utilizados eficazmente na prevenção ou tratamento da enxaqueca, de dores de cabeça e da nevralgia do trigêmeo. Podem também ser utilizados no tratamento de determinadas desordens do SNC tais como a ansiedade e a psicose. Desde que se

verificou que os antagonistas 5-HT podem ter uma acção benéfica na motilidade gastrointestinal utilizaram-se posteriormente esses compostos no esvaziamento gástrico retardado, dispêpsia, flatulência, refluxo esofágico, úlcera gástrica, prisão de ventre e no síndrome do cólon irritável. Mais recentemente verificou-se também que um número de antagonistas 5-HT podem ser particularmente úteis no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (J.R.Fozard-Trends em "Pharmacological Sciences" 8 44, 1987 e nas referências sobre esse assunto). Os requerentes sintetizaram agora e constitui o objecto da presente invenção, uma classe de compostos diferentes estruturalmente que apresentam actividade bloqueadora específica dos receptores 5-HT, os quais podem ser úteis no tratamento das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e radiação e/ou no tratamento do esvaziamento gástrico retardado. Podem também ser de valor no tratamento do enjoo do movimento, arritmia, enxaqueca, dores de cabeça ramificadas, nevralgia do trigêmeo, ansiedade e psicose. Além disso podem também ser utilizados nas doenças da motilidade gastro-intestinal tais como a dispêpsia, a flatulência, o refluxo esofágico, a úlcera gástrica, a prisão de ventre, o síndrome do cólon irritável e hipoquinésia. Os compostos, objecto da presente invenção, possuem a fórmula geral (i)



na qual R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcenilo  $\text{C}_{1-6}$  ou alcínilo  $\text{C}_{1-6}$ ;  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  podem ser ao mesmo tempo ou não, um átomo de hidrogénio, de halogéneo, um grupo trifluorometilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , acilo  $\text{C}_{1-6}$ , carboxilo, alcóxicarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxilo, nitro, amino opcionalmente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  N-mono ou di-substituído, acilamina  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxicarbonilamina  $\text{C}_{1-6}$ , carbamoilo opcional

mente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, ciano, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído aminosulfonilamina, aminosulfonilamina; Y representa um átomo de oxigênio ou representa N-R<sub>3</sub> em que R<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ou opcionalmente substituído por um ou mais grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>-benzilo; A representa um grupo escolhido de entre:



nas quais p representa 0, 1; r representa 0, 1, 2, 3; R<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sub>5</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, substituído fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> ou R<sub>5</sub> representa um grupo com a fórmula - C = N - R<sub>7</sub> em que R<sub>6</sub> representa um átomo de hidrogênio, um R<sub>6</sub>

grupo alquilo C<sub>1-4</sub> ou um grupo amina e R<sub>7</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

Para a utilização farmacêutica os compostos com a fórmula geral (I) são utilizados como tais ou sob a forma de tautômeros ou de sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis. A designação de "sais de adição de ácido" compreende os sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Os ácidos fisiologicamente compatíveis utilizados para a salificação compreendem, por exemplo, os ácidos maleico, cítrico, tartárico, fumárico, metanosulfônico, clorídrico, bromídrico, iodídrico, azótico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico e ascórbico. Os sais fisiologicamente aceitáveis compreendem também os derivados quaternários dos compostos com a fórmula (I) obtidos pela reação dos compostos acima referidos com os compostos com a fórmula  $R_8-Q$  em que  $R_8$  representa um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , fenilalquilo  $C_{1-6}$  ou cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$  e  $Q$  representa um grupo substituível tal como um átomo de halogênio, um grupo p-toluenosulfonato, um grupo mesilato. Os grupos  $R_8$  preferidos representam os grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo e ciclopropilmetilo. Os sais fisiologicamente aceitáveis compreendem também os sais internos dos compostos com a fórmula (I) tais como os N-óxidos. Os compostos com a fórmula (I) e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem também existir na forma de solvatos fisiologicamente aceitáveis, tais como hidratos, o que constitui ainda uma forma de realização da presente invenção. Considera-se que o grupo carbonilo na posição dois na fórmula geral (I) pode encontrar-se na sua forma de enol quando  $R$  representa um átomo de hidrogênio e existem também os tautômeros dos derivados de amidina da fórmula (I) em que  $R_5$  representa um grupo com a fórmula  $-C=N-R_7$  e  $R_6$  e  $R_7$  têm as significações anteriores. A presente invenção por consequência, compreende essas formas tautômeras tanto em relação aos compostos como ao processo para a sua preparação.

Alguns dos compostos com a fórmula (I) de acordo com a presente invenção contém centros quirais ou proquirais e assim podem encontrar-se diferentes formas estereoisô

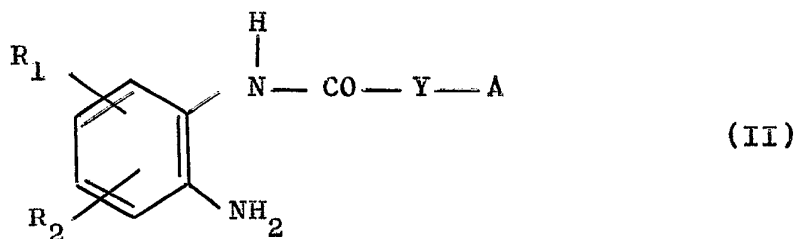
meras compreendendo os enantiômeros do tipo (+) e (-) ou as suas misturas. A presente invenção compreende tanto os isômeros individuais como as suas misturas.

Considera-se que quando estão presentes misturas de isômeros ópticos, podem ser separados de acordo com os métodos de resolução clássicos baseados nas suas diferentes propriedades fisico-químicas, por ex. pela cristalização fracionada dos seus sais de adição de ácido com um adequado ácido opticamente activo ou pela separação cromatográfica com uma adequada mistura de solventes.

Na presente invenção a designação A com a fórmula (a) significa 3-ligante-8-azabicyclo[3,2,1]octano ou 3-ligante-9-azabicyclo[3,3,1]nonano ou 2-ligante-7-azabicyclo[2,2,1]heptano, 4-ligante-piperidina, o termo A com a fórmula (b) representa 3 ou 4-ligante-1-azabicyclo[2,2,2]octano, o termo A com a fórmula (c) representa 4-ligante-1-azabicyclo[3,3,1]nonano e o termo A com a fórmula (d) representa 5-ligante-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

A designação "halogéneo" significa um átomo de flúor, de cloro, de bromo ou de iodo. Considera-se também que nos compostos com a fórmula (I) as partes de azabicyclo do grupo A podem ser endo ou exo substituídas. Os compostos com a fórmula (I) contendo as partes puras de endo ou exo podem ser preparados a partir de precursores adequados ou pela separação das misturas de isômeros endo ou exo não sintetizados por via estereoespecífica, pelos métodos habituais tais como por ex. a cromatografia.

Os compostos com a fórmula geral (I) em que R representa H podem ser preparados fazendo-se reagir um composto com a fórmula geral (II)

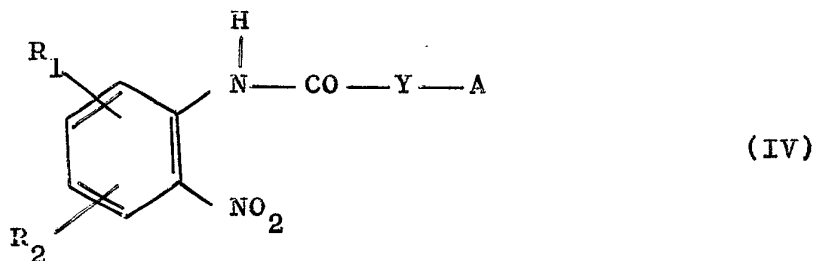


na qual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$  e  $A$  têm as significações anteriores, com um derivado de carbonilo reactivo com a fórmula (III)



na qual  $X$  e  $X^1$  representam grupos substituíveis idênticos ou diferentes um do outro tais como átomos de halogéneo, grupos alcoxi halogenado, alcoxi, heterociclo. Os grupos preferidos são o átomo de cloro, o grupo triclorometoxi, metoxi, etoxi ou imidazolilo. A reacção pode ser adequadamente realizada em solventes apróticos tais como o benzeno, o tolueno, o acetato de etilo, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono ou dimetilformamida à temperatura que varia de  $0^\circ$  a  $100^\circ\text{C}$ , preferivelmente a  $5^\circ\text{C}$  ou no ponto de ebulição do solvente de escolha. Em alguns casos, pode ser benéfica a presença de um aceitador de ácido tal como a trietilamina.

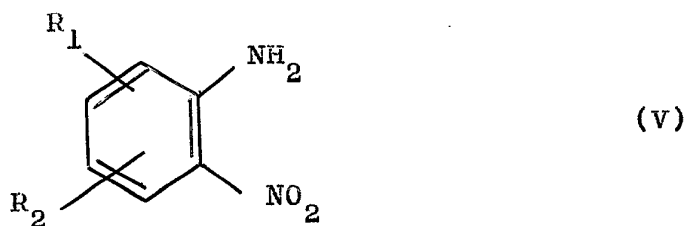
Os compostos com a fórmula geral (II), utilizadas como materiais iniciais no método acima referido, podem ser preparados reduzindo-se um composto com a fórmula (IV)



na qual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$  e  $A$  têm as significações anteriores, com hidrogénio ou com um dador de hidrogénio tal como o formato de amónio, o ciclo-hexeno, o ciclo-hexadieno e a hidrazina. A redução é preferivelmente realizada com hidrogénio na presença

de um catalisador adequado, preferivelmente Pd/C 5% ou 10% ou com níquel de Raney na presença de um solvente adequado tal como o metanol, o etanol, o tolueno, a água ou uma sus mistura. A mesma redução pode ser adequadamente realizada com ferro em meio ácido ou na presença de FeCl<sub>3</sub>, com Zn em ácido acético ou clorídrico, com SnCl<sub>2</sub> em ácido clorídrico ou com outros agentes de redução tais como o tricloreto de titânio, o sulfato ferroso, o sulfureto de hidrogênio ou os seus sais, sulfito de sódio.

Os compostos com a fórmula geral (IV) podem ser preparados fazendo-se reagir um composto com a fórmula geral (V)

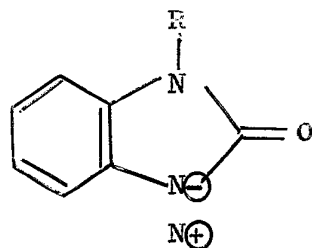


na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> têm as significações anteriores, com um composto intermediário reactivo com a fórmula geral (VI)



na qual X, Y e A têm as significações anteriores. A reacção é realizada num solvente aprótico tal como o tetra-hidrofurano, o acetonitrilo, o clorofórmio, o tolueno, o clorobenzeno ou sem solventes e opcionalmente na presença de um aceitador de ácido, preferivelmente na piridina à temperatura que varia de 20°C a 100°C preferivelmente a 20°C ou a 80°C.

Os compostos com a fórmula geral (I), na qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam ambos átomos de hidrogênio e R, Y e A têm as significações anteriores, podem, adequadamente ser obtidos fazendo-se reagir um composto com a fórmula (VII)

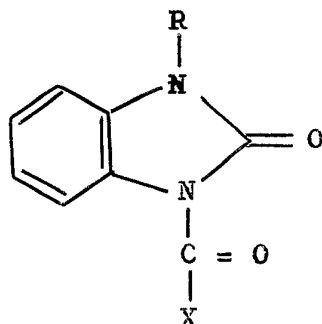


(VII)

na qual M representa um átomo de metal, tal como sódio, potássio ou lítio, preferivelmente sódio, com um composto com a fórmula (VI). A reacção é preferivelmente realizada num solvente polar aprótico, tal como a dimetilformamida ou o tetra-hidrofurano à temperatura que varia de 0°C a 100°C, preferivelmente à temperatura ambiente.

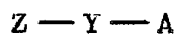
O composto (VII) é produzido "in situ" a partir dos correspondentes compostos de hidrogénio por meio de sódio, de potássio, de hidreto de sódio, de hidreto de potássio, de terc-butilato de potássio, de butil-lítio ou de lítio-di-isopropilamida, preferivelmente por meio de hidreto de sódio.

Os compostos com a fórmula geral (I), em que  $R_1$  e  $R_2$  são ambos átomos de hidrogénio, R, Y e A têm as significações anteriores, podem ser também preparados fazendo-se reagir um composto reactivo com a fórmula geral (VIII)



(VIII)

na qual R e X têm as significações anteriores, com um composto com a fórmula (IX)



(IX)

na qual Z representa um átomo de hidrogénio, um átomo de metal preferivelmente de Li, Na ou K, Y e A têm as significações anteriores.



A reacção é realizada num solvente aprótico tal como o tetra-hidrofurano, o clorofórmio, o acetonitrilo, o-diclorobenzeno e opcionalmente na presença de um aceitador de ácido tal como a piridina ou a trietilamina, preferivelmente a piridina, à temperatura que varia de 0°C a 200°C, preferivelmente a 20°C ou a 160°C. Considera-se que os compostos com a fórmula geral (I) contendo um grupo R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub> que podem originar um outro grupo R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>5</sub>, são úteis compostos intermediários. Algumas dessas transformações podem também ocorrer nos intermediários dos compostos com a fórmula geral (I).

Alguns exemplos dessas conversões, que obviamente não são exaustivos para todas as possibilidades, compreendem:


- 1) um grupo nitro pode ser transformado num grupo amina pela redução.
- 2) um grupo amina pode ser transformado num grupo acilamina C<sub>1-6</sub> pela acilação com um adequado derivado de ácido carboxílico.
- 3) um grupo amina pode ser transformado num grupo alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, pela alquilação.
- 4) um grupo amina pode ser transformado num grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonil-amina pela reacção com um adequado derivado reactivo mono-éster alquilo C<sub>1-6</sub> do ácido carbónico.
- 5) um grupo carboxilo pode ser transformado num grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo ou num grupo carbamoilo opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, pela reacção de um adequado derivado do ácido carboxílico com adequados álcoois e aminas.
- 6) um grupo carbamoilo pode ser transformado num grupo ciano pela desidratação.
- 7) um grupo alquil C<sub>1-6</sub>-tio ou alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo pode ser transformado num grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo ou alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo pela oxidação.
- 8) um grupo de hidrogénio aromático pode ser transformado num grupo nitro pela nitração.

- 9) um grupo de hidrogênio pode ser transformado num grupo de halogênio pela halogenação.
- 10) um grupo de amida secundária, opcionalmente conjugado com outras partes de carboxamida, pode ser transformado num grupo de amida terciária, N-alquilo C<sub>1-6</sub>, por alquilação,
- 11) um grupo de amina secundária pode ser transformado num derivado de amidina pela reacção com compostos reactivos adequados tais como por ex. formimidato de etilo, acetimidato de etilo ou cianamida.
- 12) um grupo de amina terciária pode ser transformado num derivado de amônio quaternário pela reacção com um agente alquilante adequado tal como o brometo de metilo ou o iodeto de metilo.
- 13) um grupo amídico terciário opcionalmente conjugado com outras partes de carboxamida pode ser transformado num grupo amídico secundário removendo-se opcionalmente um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> substituído no benzilo.

Essas transformações são bem conhecidas de qualquer especialista do ramo da química farmacêutica.

Os compostos com a fórmula geral (I) preparados de acordo com o método atrás descrito podem opcionalmente ser convertidos com ácidos inorgânicos ou orgânicos nos correspondentes sais de ácido fisiologicamente compatíveis, por exemplo, pelos métodos habituais tais como fazendo-se reagir o composto na forma de bases com uma solução do ácido correspondente num solvente adequado. Os ácidos particularmente preferidos compreendem por exemplo os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, acético, cítrico e tartárico. Os grupos preferidos dos compostos, de acordo com a presente invenção em relação à sua melhor actividade como agentes bloqueadores dos receptores 5-HT, são os formados pelos compostos com a fórmula geral (I) em que:

- A representa endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-ilo, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam H, R representa H ou CH<sub>3</sub> e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH.

- 
- A representa 1-azabicyclo[2,2,2]octo-3-ilo, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam H, R representa H ou CH<sub>3</sub> e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH.
  - A representa endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-ilo, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam H, R representa H ou CH<sub>3</sub> e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH.
  - A representa endo-1-azabicyclo[3,3,1]nono-4-ilo, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam H, R representa H ou CH<sub>3</sub> e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH.

Os compostos com a fórmula (I), de acordo com a presente invenção, possuem, como já foi referido anteriormente, propriedades farmacológicas interessantes devido à sua capacidade de antagonizar os efeitos fisiológicos da 5-HT nos animais de sangue quente. Por consequência, os compostos de acordo com a presente invenção, são comercialmente viáveis na prevenção e no tratamento de doenças em que os receptores da 5-HT estejam envolvidos tais como as náuseas e os vômitos induzidos pela quimioterapia ou pela radiação e o esvaziamento gástrico retardado. Os ensaios seguintes revelam que os compostos de acordo com a presente invenção possuem características favoráveis a esse respeito.

## FARMACOLOGIA

### Reflexo de Bezold-Jarisch nos ratos anestesiados

Os ratos (250-275 g) foram anestesiados com uretano (1,25 g/hg ip.).

A pressão sanguínea foi registada a partir da artéria femural por meio de um transducer de pressão (Statham) e o ritmo cardíaco foi registado por um cardio-tacómetro pela introdução do sinal de pressão sanguínea.

O efeito de Bezold-Jarisch foi obtido pela injeção rápida por bólus intravenoso de 5-HT (20 µg/Kg).

Foram injectadas doses crescentes de antagonista cinco minutos antes da administração de 5-HT para avaliar o seu efeito na diminuição súbita do ritmo cardíaco inicial e queda associada da pressão sanguínea resultante da estimulação do reflexo vagal. O nervo vago direito em outros ensaios foi estimulado com eléctrodos de platina a 10 V, 10 Hz, 2 msec, para produzir a bradicardia (estimulador Grass 248). Os valores de DE<sub>50</sub> foram calculados pela análise de regressão linear dos dados expressos na forma de percentagem de inibição

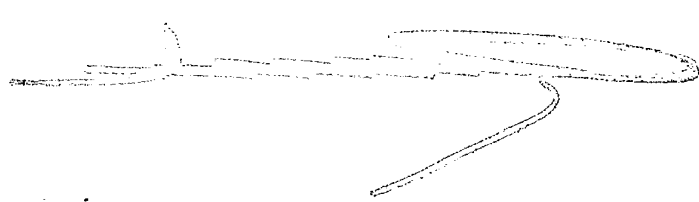
A potência obtida de dois compostos de acordo com a presente invenção é apresentada a seguir:

	Bradicardia DE <sub>50</sub> (µg/Kg <sup>-1</sup> , i.v.)	Hipotensão DE <sub>50</sub> (µg/Kg <sup>-1</sup> , i.v.)
Composto 26	0,3	0,4
Composto 27	0,35	0,51
Composto 28	1,0	1,5
Composto 31	0,49	1,97

#### Íleo de cobaia longitudinal do plexo muscular-mesentérico

Foram sacrificadas cobaias machos (Dunkin Hartley, 450-550 g) por deslocação cervical. Um segmento de 2 cm de íleo distal, removido a cerca de 10 cm proximal do cálcio foi colocado em suspensão sob a tensão de 0,5 g num banho orgânico de 10 ml contendo Solução de "Tyrode" (mM: NaCl 137; KCl 2,68; CaCl<sub>2</sub> 1,82; NaHCO<sub>3</sub> 5,9; MgCl<sub>2</sub> 1; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,42; glucose 5,6) oxigenado com O<sub>2</sub> 95%, CO<sub>2</sub> 5%, a 37°C. As respostas foram registadas com um transducer isotónico num polígrafo (Basil).

A estimulação do campo eléctrico (EFS) foi realizada com eléctrodos de platina bipolares, com impulsos de 0,5 msec à frequência de 0,1 Hz e voltagem supramáxima. Quando as contracções estabilizaram, foram construídas as curvas



acumulativas de concentração-resposta para os compostos em estudo, por adição de concentrações crescentes a intervalos de cinco minutos.

O efeito dos compostos nas contrações induzidas pela EFS foi avaliado na forma de percentagem da medida elevada da contração registada antes da adição dos compostos.

Os compostos, objecto da presente invenção, intensificaram as contrações induzidas pela estimulação eléctrica no íleo das cobaias na concentração de  $10^{-10}$  -  $10^{-8}$  M, não tendo qualquer efeito no tónus muscular.

De acordo com mais uma característica da presente invenção proporcionam-se composições farmacêuticas compreendendo como ingrediente activo pelo menos um composto com a fórmula (I), como definido anteriormente, ou um seu sal de adição de ácido fisiologicamente compatível em associação com veículos ou excipientes farmacêuticos. Para a administração terapêutica os compostos com a fórmula geral (I) e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis podem ser incorporados nas preparações farmacêuticas habituais tanto na forma sólida como líquida. As composições podem ser apresentadas, por exemplo, numa forma adequada para a administração oral, rectal ou parentérica. As formas preferidas compreendem por exemplo, as cápsulas, os comprimidos, os comprimidos revestidos, as ampolas, os supositórios e as gotas orais.

O ingrediente activo pode ser incorporado em excipientes ou veículos habitualmente utilizados em composições farmacêuticas tais como, por exemplo, o talco, a goma arábica, a lactose, a gelatina, o estearato de magnésio, o amido de milho, veículos aquosos ou não aquosos, polivinilpirrolidona, manitol, gliceridos semi-sintéticos de ácidos gordos, sorbitol, propilenoglicol, ácido cítrico e citrato de sódio.

As composições são formuladas vantajosamente na forma de unidades de administração, sendo cada unidade de

administração adaptada para proporcionar uma dose simples do ingrediente activo. Cada unidade de administração pode conter adequadamente entre 50 mg a 1000 mg e preferivelmente entre 100 mg a 500 mg de ingrediente activo.

Os exemplos seguintes têm por objectivo ilustrar alguns dos compostos de acordo com a presente invenção; esses exemplos não são limitativos do âmbito da própria invenção:

#### Exemplo 1

Cloridrato de cloroformato de endo-8-metil-8-azabicyclo- $\sqrt{3,2,1}$ octo-3-ilo

Foram colocados em suspensão 43 g de cloridrato de endo-8-metil-8-azabicyclo $\sqrt{3,2,1}$ octano-3-ol em 400 ml de acetonitrilo e foram adicionados 62,2 g de cloroformato de triclorometilo dissolvidos em 40 ml de acetonitrilo, a 0°C. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas obtendo-se uma solução clara, que foi concentrada à secura e o residuo foi triturado com éter dietílico. Foram obtidos 56,8 g de um sólido branco.  
P. f. 134-136°C (dec.).

Analogamente foram obtidos os compostos:

Cloridrato de cloroformato de 1-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ octo-3-ilo  
P. f. 130-132°C.

Cloridrato de cloroformato de endo-8-etil-8-azabicyclo $\sqrt{3,2,1}$ octo-3-ilo. P. f. 145-147°C.

Cloridrato de cloroformato de 1,2,3-trimetil-piperidino-4-ilo.  
P. f. 141-143°C.

Cloridrato de cloroformato de endo-8-fenilmetil-8-azabicyclo $\sqrt{3,2,1}$ octo-3-ilo. P. f. 152-153°C.

Cloridrato de cloroformato de exo-8-metil-8-azabicyclo $\sqrt{3,2,1}$ octo-3-ilo. P. f. 137-140°C.

Cloridrato de cloroformato de endo-9-metil-9-azabicyclo $\sqrt{3,3,1}$ -

nono-3-ilo. P.f. 117-120° C.

Cloridrato de cloroformato de exo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-ilo. P.f. 152-153° C.

### Exemplo 2

#### Cloreto de 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonilo

Foi preparado o composto colocando-se em suspensão 5 g de 2,3-di-hidro-1H-benzimidazol-2-ona em 200 ml de tetra-hidrofurano destilado e adicionando-se 13,5 ml de cloroformato de clorometilo. A mistura reaccional foi sujeita a refluxo durante três horas até ser obtida uma solução clara. Após o arrefecimento, o sólido separado, foi removido por filtração e após a concentração até à secura dos líquidos iniciais foram obtidos 6,5 g do composto em epígrafe. P.f. 188-190° C (dec.).

### Exemplo 3

#### Endo-3-(2,4-dimetoxifenil)metilamino-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano

- a) Foram dissolvidos 2 g de exo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-ol em cloreto de metileno (40 ml) e à solução arrefecida a 0° C foram adicionados 3,8 ml de cloreto de tionilo, sob agitação. Após refluxo durante quatro horas, a mistura reaccional foi evaporada até à secura. O resíduo foi tomado em água, tornou-se básico e extraiu-se com cloreto de metileno. Após a evaporação do solvente, foram obtidos 2 g de um óleo em bruto e após a purificação por cromatografia rápida em sílica-gel (eluente: cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio 32% 97:3:0,3) foi obtido 0,8 g do composto endo-3-cloro-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano. P.f. 177-178° C.
- b) A solução de endo-3-cloro-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 g) e 2,4-dimetoxibenzilamina (0,62 g) em etanol absoluto (50 ml) foi sujeita a refluxo durante quatro ho-

ras. Após arrefecimento, o produto em bruto, obtido pela evaporação do solvente, foi purificado pela cromatografia rápida sobre sílica gel (eluente: cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio 32% 90:10:1), foram obtidos 0,35 g de óleo. Utilizando-se métodos conhecidos foi obtido 0,24 g do composto em epígrafe na forma de dicloridrato. P.f. 173-175°C.

#### Exemplo 4

##### Endo-3-metilamino-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano

Foram adicionados 10 ml de uma solução de metilamina etanólica 33% a uma solução de 9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-ona (1,7 g) em etanol (30 ml). A mistura reaccional foi deixada num recipiente fechado durante quatro dias, em seguida foi hidrogenada à temperatura ambiente e à pressão atmosférica na presença de  $PtO_2$  (0,2 g) previamente reduzido e de acetato de amônio (1,0 g). Quando terminou a absorção de hidrogênio, foi removido o catalizador pela filtração. A mistura reaccional foi concentrada até à secura, tomada em água, tornou-se básica com hidróxido de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica proporcionou após a secagem sobre  $MgSO_4$ , na forma de resíduo, 1,2 g do composto em epígrafe na forma de um óleo amarelo que foi utilizado nessa forma na reacção seguinte.

#### Exemplo 5

##### Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il-carbamato de N-(2-amino-5-nitrofenilo)

Cloridrato de cloroformato de endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-ilo (7,85 g) foi adicionado em porções, sob agitação e à temperatura ambiente, à solução de 5 g de 4-nitro-1,2-fenildiamina em piridina (70 ml). A mistura reaccional foi agitada à mesma temperatura durante uma hora, evaporou-se à secura, foi tomada em água e tornou-se ácida com



HCl. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo e tornou-se básica com hidróxido de sódio. Separou-se um sólido que foi removido pela filtração. Foram obtidos 4,8 g do composto em epígrafe. P.f. 75-77°C.

Exemplo 6

Exo-2-metil-2-azabicyclo[2,2,2]octano-5-ol

O produto foi obtido de acordo com R.F.Borne-J.Med. Chem. 16, 853-856 (1973). Nesse artigo o composto foi identificado na forma "cis".

Exemplo 7

Endo-2-metil-2-azabicyclo[2,2,2]octano-5-ol

O produto foi obtido de acordo com R.F.Borne-J.Med. Chem. 16, 853-856 (1973). Nesse artigo o composto foi identificado na forma "trans".

Exemplo 8

Endo-7-metil-7-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-ol

O produto foi obtido de acordo com J. R. Phis-ter-J. Pharm. Sci. 74. 208 (1985).

Exemplo 9

N-(2-Aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico

a) A uma solução de 2-nitroanilina (5,0 g) em piridina seca (75 ml) foi adicionado cloridrato de clorofornato de endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-ilo (8,7 g) em porções sob agitação e à temperatura ambiente. Uma vez a reacção exotérmica inicial ter diminuído de intensidade, a mistura reaccional foi aquecida a 80°C e agitada durante quatro horas.

Após o arrefecimento foi recuperado por filtração o composto puro de cloridrato de N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. 6,5 g.  
P.f. > 250°C  
IR (cm<sup>-1</sup>) nujol: 1720, 1605, 1590, 1520

Partindo dos cloridratos de cloroformatos adequados e dos derivados de 2-nitroanilina adequados foram também obtidos os seguintes compostos:

Cloridrato de N-(4-metoxi-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 248-250°C.

Cloridrato de N-(4-metil-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. > 250°C.

Cloridrato de N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (1-azabicyclo[2,2,2]octo-3-il)carbâmico. P.f. > 250°C.

Cloridrato de N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-carbâmico. P.f. 68-69°C.

N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (1-metilpiperidino-4-il)-carbâmico. P.f. 87-89°C.

N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (1,2,6-trimetilpiperidino-4-il)carbâmico. P.f. 130-132°C.

Cloridrato de N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. > 260°C.

N-(4-cloro-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 120-122°C.

Cloridrato de N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 257-258°C.

N-(4,5-dimetil-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 138-139°C.

Cloridrato de N-(4-fluoro-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 255-256°C.

Cloridrato de N-(6-metil-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f.

P. f.  $> 260^{\circ}\text{C}$ .

N-(4-trifluorometil-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. 114-115 $^{\circ}\text{C}$ .

N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. 123-124 $^{\circ}\text{C}$ .

N-(5-acetil-2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. 106-108 $^{\circ}\text{C}$ .

Cloridrato de N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-fenilmetil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. a05-207 $^{\circ}\text{C}$ .

- b) A solução de cloridrato de N-(2-nitrofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico (6,5g) em etanol aquoso 70% (200 ml) foi hidrogenada à temperatura ambiente e à pressão atmosférica na presença de Pd/C 10% (0,3 g). Após a absorção teórica a mistura reaccional foi filtrada e concentrou-se até à secura. O resíduo foi tomado em água ácida e a fase aquosa foi lavada com éter dietílico. A fase aquosa foi depois tornada básica e extraiu-se com acetato de etilo; os extractos orgânicos foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se até à secura. Foram obtidos 4,4 g do composto em epígrafe puro a partir do éter di-isopropílico. P. f. 155 $^{\circ}$ -157 $^{\circ}\text{C}$ .

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) nujol: 3420, 3260, 1680, 1605, 1590, 1540.

Analogamente e utilizando-se, de acordo com os casos, um catalisador adequado ou os métodos gerais da redução química, foram obtidos os seguintes compostos:

N-(4-metoxi-2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. 118-120 $^{\circ}\text{C}$ .

N-(4-metil-2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. 147-149 $^{\circ}\text{C}$ .

N-(2-aminofenil)-éster do ácido (1-azabicyclo[2,2,2]octo-3-il)carbâmico. P. f. 165-167 $^{\circ}\text{C}$ .

N-(2-aminofenil)-éster do ácido (exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P. f. 156-158 $^{\circ}\text{C}$ .

N-(2-aminofenil)-éster do ácido (1-metilpiperidino-4-il)-carbâmico. P.f. 153-155°C.

N-(2-aminofenil)-éster do ácido (1,2,6-trimetilpiperidino-4-il)carbâmico. P.f. 190-192°C.

N-(2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 136-138°C.

N-(2-amino-4-clorofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 130-133°C.

N-(2-amino-5-fluorofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 180-181°C.

N-(2-amino-4,5-dimetilfenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 142-143°C.

N-(2-amino-4-fluorofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 171-172°C.

N-(2-amino-6-metilfenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 118-120°C.

N-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 141-142°C.

N-(2-amino-5-metoxifenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 144-145°C.

N-(5-acetil-2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 118-121°C.

N-(2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico. P.f. 153-155°C.

#### Exemplo 10

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

#### (Composto 1)

A solução de N-(2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico (4,14 g) e trietilamina (2,5 ml) em cloreto de metileno (65 ml) foi adicionada lentamente gota a gota para uma solução de cloroformato de triclorometilo (1,99 ml) no mesmo solvente (20 ml) a 5°C.

C e sob agitação. Quando foi terminada a adição (60 min.) deixou-se que a temperatura atingisse os 25°C enquanto se continuou a agitar durante mais sessenta minutos. Foi depois adicionada água ácida e colocou-se de parte a fase orgânica; tornou-se básica a fase aquosa e extraiu-se com cloreto de metileno.

Após a evaporação do solvente foi obtido o produto em bruto e cristalizou-se em acetonitrilo. 2,2 g.  
P. f. 191-192°C.

MS (C.I.): 302 m/e  $\bar{M} + H^+$   
IR (cm<sup>-1</sup>) nujol: 1760, 1720.

Análise

C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Encontrado %	C 63,40	H 6,42	N 13,76
	Calculado %	C 63,77	H 6,36	N 13,95

Foi também preparado o sal de cloridrato. P. f. 260-261°C (CH<sub>3</sub>CN).

Analogamente foram preparados os compostos:

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 5-metoxi-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 2)

P. f. 177-178°C

MS (C.I.): 332 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Encontrado %	C 61,45	H 6,35	N 12,72
	Calculado %	C 61,62	H 6,39	N 12,68

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 5-metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 3)

P. f. 187-189°C

MS (C.I.): 316 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_3$	Encontrado %	C 64,23	H 6,73	N 13,39
	Calculado %	C 64,74	H 6,71	N 13,33

Cloridrato de (1-azabicyclo[2,2,2]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-carboxílico

(Composto 4)

P. f. 260°C

MS (C.I.): 288 m/e  $\bar{M} + H^+$

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1760, 1720 largo

Análise

$C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 55,17	H 5,62	N 12,75
	Calculado %	C 55,64	H 5,60	N 12,98

(Exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 5)

Cloridrato. P. f. 255-256°C

Análise

$C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 56,53	H 6,01	N 12,21
	Calculado %	C 56,83	H 5,97	N 12,44

(1-metilpiperidino-4-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 6)

Cloridrato. P. f. 219-220°C

Análise

$C_{14}H_{17}N_3O_3$	Encontrado %	C 56,55	H 5,73	N 12,15
	Calculado %	C 56,89	H 5,67	N 12,44

(1,2,6-trimetil-piperidino-4-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 7)

Cloridrato. P. f. 250-252°C

Análise

$C_{16}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 56,45	H 6,61	N 12,05
	Calculado %	C 56,55	H 6,53	N 12,37

Endo-8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 8)

Cloridrato. P. f. 268-270°C

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 57,65	H 6,37	N 11,72
	Calculado %	C 58,03	H 6,30	N 11,94

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 5-cloro-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 9)

Cloridrato. P. f. 236-238°C.

Análise

$C_{16}H_{18}ClN_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 50,93	H 5,21	N 11,03
	Calculado %	C 51,62	H 5,14	N 11,29

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 6-fluoro-2,2-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 10)

Cloridrato. P. f. 261-263°C

Análise

$C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 53,65	H 5,45	N 11,69
	Calculado %	C 54,00	H 5,38	N 11,81

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 5,6-dimetil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 11)

Cloridrato. P. f. > 260°C

Análise

$C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 58,51	H 6,65	N 11,27
	Calculado %	C 59,09	H 6,61	N 11,49

Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido  
5-fluoro-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 12)

Cloridrato. P. f. 257-258°C

Análise

$C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 53,89	H 5,41	N 11,71
	Calculado %	C 54,00	H 5,38	N 11,81

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido  
6-acetil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 13)

Cloridrato. P. f. > 260°

Análise

$C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$	Encontrado %	C 56,69	H 5,85	N 11,03
	Calculado %	C 56,91	H 5,84	N 11,06

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido  
7-metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 14)

Cloridrato. P. f. 250-251°C

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 57,58	H 6,36	N 11,73
	Calculado %	C 58,03	H 6,30	N 11,94

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido



5-trifluorometil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 15)

Cloridrato. P. f. 222-224°C

Análise

$C_{17}H_{18}F_3N_3O \cdot HCl$	Encontrado %	C 49,87	H 4,75	N 10,23
	Calculado %	C 50,31	H 4,72	N 10,36

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 6-metoxi-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico.

(Composto 16)

Cloridrato. P. f. >260°C

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$	Encontrado %	C 54,97	H 6,09	N 11,21
	Calculado %	C 55,51	H 6,03	N 11,42

(Endo-8-fenilmetil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 17)

P. f. 212-214°C

Análise

$C_{22}H_{23}N_3O_3$	Encontrado %	C 69,30	H 6,12	N 11,03
	Calculado %	C 70,00	H 6,14	N 11,13

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 6-nitro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 18)

Cloridrato. P. f. >260°C

Análise

$C_{16}H_{18}N_4O_5 \cdot HCl$	Encontrado %	C 49,10	H 4,98	N 14,46
	Calculado %	C 50,20	H 5,00	N 14,64

Exemplo 11

(Composto 1)

A uma solução de 2,3-di-hidro-benzimidazol-2-ona (0,9 g) em dimetilformamida (15 ml) foi adicionado hidreto de sódio 80% (0,4 g) à temperatura ambiente e sob agitação. Continuou-se a agitar até parar a evolução de hidrogênio. Em seguida a mistura reaccional foi arrefecida até 5°C. Foi adicionado em porções e a 5°C, cloridrato de cloroformato de endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-ilo (1,38 g). Após trinta minutos foi deixada a temperatura atingir 25°C e continuou-se a agitar durante mais sessenta minutos. A mistura reaccional foi evaporada até à secura, em seguida foi tomada em água ácida e a fase aquosa lavou-se com acetato de etilo. A fase foi tornada básica e extraiu-se com cloreto de metileno. A evaporação do solvente deixou ficar um material em bruto que foi purificado pela técnica de cromatografia rápida (eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  32% 90:10:1) sobre sílica gel. 0,3 g. P.f. 190-191°C.

MS (C.I.): 302 m/e ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) nujol: 1760, 1720

Análise

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	Encontrado %	C 63,19	H 6,44	N 13,68
	Calculado %	C 63,77	H 6,36	N 13,95

Analogamente foram obtidos:

(Endo-9-metil-9-azabicyclo[3,2,1]nono-3-ilo)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 19)

Citrato (liofilizado). P.f. 96-100°C

MS (C.I.): 316 m/e ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

Análise

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	Encontrado %	C 51,36	H 5,91	N 7,74
	Calculado %	C 52,07	H 5,76	N 8,28

(Exo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-éster do ácido  
2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 20)

Citrato. P.f. 77-80°C

MS (C.I.): 316 m/e  $\bar{M} + \bar{H}^+$

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$	Encontrado %	C 51,09	H 5,86	N 7,97
	Calculado %	C 52,07	H 5,76	N 8,28

Exemplo 12

(Composto 1)

A solução de N-(2-aminofenil)-éster do ácido (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)carbâmico (1,0 g) e carbonil-di-imidazol (1,18 g) em benzeno foi aquecida a refluxo durante uma hora. Após o arrefecimento foi adicionada água ácida e a fase orgânica foi colocada de parte. A fase aquosa foi tornada básica e extraiu-se com cloreto de metileno. A fase orgânica foi cuidadosamente lavada com solução de HCl saturada, em seguida secou-se sobre  $MgSO_4$  e concentrou-se até à secura. A cristalização do material em bruto em acetonitrilo proporcionou o composto puro em epígrafe (0,6 g).

P.f. 191-192°C.

Análise

$C_{16}H_{19}N_3O_3$	Encontrado %	C 63,66	H 6,38	N 13,89
	Calculado %	C 63,77	H 6,36	N 13,95

Exemplo 13

(Composto 1)

O cloreto de 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonilo (2,15 g) foi cautelosamente misturado com endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-ol (1,55 g) e a mistura foi liquefeita e deixada em repouso durante dez minutos a essa temperatura. Depois o resíduo foi tomado em água ácida e

lavou-se com acetato de etilo. A fase aquosa foi tornada fortemente básica e extraiu-se novamente. Os últimos extractos secaram-se e a evaporação do solvente deixou ficar o composto em epigrafe, em bruto, o qual foi cristalizado em acetonitrilo. 0,4 g. P.f. 190-192°C.

Análise

$C_{16}H_{19}N_3O_3$	Encontrado %	C 63,45	H 6,41	N 13,81
	Calculado %	C 63,77	H 6,36	N 13,95

Analogamente foram preparados os compostos:

(1-azabicyclo/2,2,2octo-4-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 21)

Cloridrato. P.f. 254-256°C.

Análise

$C_{15}H_{17}N_3O_2 \cdot HCl$	Encontrado %	C 54,96	H 5,71	N 12,75
	Calculado %	C 55,64	H 5,60	N 12,98

(Endo-7-metil-7-azabicyclo/2,2,1hepta-2-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 22)

Base. P.f. 175-178°C

Análise

$C_{15}H_{17}N_3O_3$	Encontrado %	C 62,56	H 5,96	N 14,69
	Calculado %	C 62,71	H 5,96	N 14,63


(Exo-2-metil-2-azabicyclo/2,2,2octo-5-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 23)

Cloridrato. P.f. 208-211°C.

Análise

$C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 56,88	H 6,12	N 12,25
	Calculado %	C 56,89	H 5,97	N 12,43



(Endo-2-metil-2-azabicyclo[2,2,2]octo-5-il)-éster do ácido  
2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 24)

Citrato. P.f. 73-75°C.

Análise

$C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$	Encontrado %	C 52,96	H 5,64	N 8,39
	Calculado %	C 53,55	H 5,52	N 8,52

Exemplo 14

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 3-  
metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 25)

Foi adicionado em porções hidreto de sódio 80% (0,04 g) a uma solução de (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico (0,4 g) em DMF seco (10 ml). Após a evolução de hidrogênio ter diminuído de violência foi adicionado iodeto de metilo (0,082 ml) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi tomado em cloreto de metileno e lavou-se com água. A fase orgânica foi seca sobre  $MgSO_4$  e concentrou-se até à secura. O composto puro em epígrafe foi obtido pela técnica de cromatografia rápida (eluente: cloreto de metileno/metanol/ $NH_4OH$  32% 90:10:1) em sílica gel. A base oleosa foi transformada no sal de cloridrato. 0,21 g. P.f. >250°C.

MS (C.I.): 352 m/e  $\underline{M} + \underline{H}^+$

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_3$	Encontrado %	C 57,91	H 6,34	N 11,91
	Calculado %	C 58,04	H 6,30	N 11,94

Exemplo 15

(Composto 25)

A suspensão de 3-metil-2,3-di-hidro-1H-benzimidazol-2-ona (1,5 g) e cloroformato de triclorometilo (2,43 ml) em o-diclorobenzeno (150 ml) foi agitada durante uma noite a 80°C. Após o arrefecimento a 10°C o composto intermediário reactivo foi obtido pela filtração. Esse composto foi adicionado à solução de endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-ol (1,41 g) em piridina seca (20 ml) à temperatura ambiente sob agitação e após a adição ter terminado, a mistura reaccional foi agitada durante duas horas a 80°C. Após a evaporação do solvente obteve-se 0,7 g do composto em epigrafe puro e na forma do sal de cloridrato.

P.f. >250°C

MS (C.I.): 352 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

$C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 57,85	H 6,36	N 11,83
	Calculado %	C 58,04	H 6,30	N 11,94

#### Exemplo 16

N-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

#### (Composto 26)

Foi dissolvido cloreto de 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonilo (1,5 g) em tetra-hidrofurano (40 ml) e a essa solução foi adicionada gota a gota e à temperatura ambiente uma solução de endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-amina dissolvida em tetra-hidrofurano (5 ml). Quando a adição terminou, separou-se um sólido e a mistura reaccional foi agitada durante trinta minutos, concentrou-se até à secura e foi tomada em HCl diluído. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo, tornou-se básica com a solução de carbonato de sódio saturada e extraiu-se novamente. As camadas orgânicas inferiores foram concentradas até à secura proporcionando 0,7 g do produto em bruto. Após a cristalização em acetonitrilo foram obtidos 0,17 g do produto puro. P.f. 205-207°C.

MS (C.I.): 301 m/e  $\bar{M} + H^+$

IR (cm<sup>-1</sup>): 1730, 1690

Análise

C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Encontrado %	C 62,83	H 6,75	N 18,01
	Calculado %	C 63,98	H 6,71	N 18,65

Analogamente foram preparados os compostos:

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 27)

Cloridrato. P. f. 269-270°C.

MS (C.I.): 315 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	Encontrado %	C 58,40	H 6,62	N 15,91
	Calculado %	C 58,19	H 6,61	N 15,97

N-(1-azabicyclo[2,2,2]octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 28)

P. f. 196-198°C

MS (C.I.): 287 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Encontrado %	C 62,34	H 6,32	N 19,34
	Calculado %	C 62,92	H 6,34	N 19,57

N-(endo-1-azabicyclo[3,3,1]nono-4-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 29)

P. f. 245-248°C

MS (C.I.): 301 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Encontrado %	C 64,18	H 6,80	N 18,58
		C 63,98	H 6,71	N 18,65

N-(1-metilpiperidino-4-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-4-carboxamida

(Composto 30)

P. f. 194-197°C

MS (C.I.): 275 m/e  $\bar{M} + \underline{H}^+$

Análise

$C_{14}H_{18}N_4O_2$	Encontrado %	C 61,18	H 6,80	N 20,34
	Calculado %	C 61,30	H 6,61	N 20,42

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 31)

P. f. 175-176°C

MS (C.I.): 329 m/e  $\bar{M} + \underline{H}^+$

Análise

$C_{18}H_{24}N_4O_2$	Encontrado %	C 65,39	H 7,32	N 16,92
	Calculado %	C 65,83	H 7,36	N 17,06

N-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-3-metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 32)

Cloridrato. P. f. 269-270°C

MS (C.I.): 315 m/e  $\bar{M} + \underline{H}^+$

Análise

$C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$	Encontrado %	C 58,14	H 6,49	N 16,01
	Calculado %	C 58,19	H 6,61	N 15,97

N-metil-N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 33)

P. f. 198-200°C.



MS (C.I.): 329 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

$C_{18}H_{24}N_4O_2$	Encontrado %	C 65,72	H 7,53	N 16,85
	Calculado %	C 65,83	H 7,37	N 17,06

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-N-(2,4-dimetoxifenil)metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 34)

P. f. 100-104°C

MS (C.I.): 465 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

$C_{26}H_{32}N_4O_4$	Encontrado %	C 66,31	H 6,89	N 12,31
	Calculado %	C 67,20	H 6,95	N 12,07

N-(endo-8-fenilmetil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 35)

Análise

$C_{22}H_{24}N_4O_2$	Encontrado %	C 70,02	H 6,41	N 14,69
	Calculado %	C 70,19	H 6,43	N 14,88

Exemplo 17

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 27)

A solução de N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-N-(2,4-dimetoxifenil)metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida (1,0 g) e anisol (0,6 g) em ácido trifluoroacético (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante doze horas. A mistura reaccional foi em seguida concentrada até à secura e o óleo residual foi purifica

do por cromatografia rápida sobre sílica gel: eluente cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio 32% 80:20:2. Foi obtido 0,12 g do composto em epígrafe.

P. f. 180-182°C.

Análise

$C_{17}H_{22}N_4O_2$	Encontrado %	C 64,83	H 7,02	N 17,75
	Calculado %	C 64,95	H 7,05	N 17,82

Analogamente e partindo de compostos precursores adequados foi também obtido o composto:

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nono-3-il)-3-metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 31)

P. f. 175-176°C

Análise

$C_{18}H_{24}N_4O_2$	Encontrado %	C 65,12	H 7,38	N 16,94
	Calculado %	C 65,83	H 7,36	N 17,06

Exemplo 18

(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 6-acetil-amino-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 36)

a) Foi adicionado em porções e sob agitação hipofosfito de sódio (2,37 g) a uma suspensão de (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 6-nitro-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico, cloridrato (2,85 g) e Pd/C 10% (0,28 g) em 80 ml de água. Quando terminou a adição, a mistura reaccional foi aquecida até à temperatura de ebulição durante trinta minutos. Após o arrefecimento filtrou-se, foi tornada básica com carbonato de sódio saturado e extraiu-se com cloreto de metileno. A camada orgânica após secagem sobre  $HgSO_4$  e evaporou-se do solvente, pro

porcionou 0,88 g do produto em bruto. Pela adição de ácido clorídrico alcoólico foi obtido por cristalização 0,6 g de dicloridrato de (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)éster do ácido 6-amino-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico. P.f. >260°C.

b) Foram adicionados piridina (1,2 ml) e anidrido acético (0,14 ml) à solução de (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)éster do ácido 6-amino-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico (0,48 g) em tetra-hidrofurano (10 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos, concentrou-se até à secura e o resíduo foi tomado em água. Foi tornado básico e a partir da solução inicial o produto em epígrafe cristalizou-se lentamente. O seu sal de cloridrato foi obtido em seguida pelo método habitual. Rendimento 0,3. P.f. >260°C.

MS (C.I.): 359 m/e  $\bar{M} + \bar{H}^+$

Análise

$C_{18}H_{22}N_4O_4 \cdot HCl$	Encontrado %	C 54,02	H 5,88	N 13,51
	Calculado %	C 54,75	H 5,62	N 14,19

#### Exemplo 19

Metilbrometo de (endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 37)

A solução de endo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico (0,5 g) em acetona (60 ml) foi adicionada em quarenta minutos à mistura de acetona (20 ml) e metilbrometo [solução em éter dietílico 2M (20 ml)] e arrefeceu-se a 5°C. A mistura resultante foi deixada em repouso durante uma noite à temperatura ambiente. O produto em bruto separou-se na forma de um sólido e foi recuperado pela filtração. Após a cristalização em etanol foi obtido 0,2 g do produto puro.

P. f. >260°C.

Análise

$C_{17}H_{22}BrN_3O_3$	Encontrado %	C 51,02	H 5,65	N 10,33
	Calculado %	C 51,48	H 5,60	N 10,60

Exemplo 20

(Endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 38)

A suspensão de cloreto de 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonilo (1,3 g) e cloridrato de endo-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-ol (1,0 g) em o-diclorobenzeno (5 ml) foi aquecida a 180°C durante uma hora sob agitação. A mistura reaccional foi em seguida deixada a arrefecer e removeu-se o solvente por filtração. O produto em bruto assim obtido foi lavado com um pouco de etanol e cristalizou-se em etanol. Foi obtido 1,1 g do produto desejado. P. f. >260°C.

MS (C. I.): 288 m/e  $\bar{M} + H^+$

Análise

$C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 55,15	H 5,61	N 12,70
	Calculado %	C 55,64	H 5,60	N 12,98

Exemplo 21

N-(endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 39)

A suspensão de N-(endo-8-fenilmetil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida (1,0 g) em etanol aquoso 1:1 (50 ml) foi hidrogenado à temperatura ambiente e à pressão de 10 atm. na presença de Pd/C 10%. Após o trabalho habitual foi obtido 0,6 g do composto em epígrafe.

Cloridrato. P.f.  $>250^{\circ}\text{C}$ .

Análise

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	Encontrado %	C 55,64	H 5,96	N 17,21
	Calculado %	C 55,81	H 5,93	N 17,36

Exemplo 22

(Endo-8-ciclopropilmetil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 40)

Foram adicionados carbonato de sódio anidro (1,0 g) e brometo de ciclopropilmetilo (0,3 g) à solução de (endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico (0,5 g) em etanol (20 ml). A suspensão resultante foi sujeita a refluxo durante três horas e após o arrefecimento o produto insolúvel foi removido por filtração. As soluções iniciais foram em seguida concentradas até à secura. O resíduo foi tomado em água, tornou-se básico com carbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Após a secagem sobre  $\text{MgSO}_4$ , foi obtido 0,4 g do produto em bruto. O seu sal de cloridrato foi preparado da maneira habitual. Rendimento: 0,3 g.

P.f.  $270^{\circ}\text{C}$

MS (C.I.): 378 m/e  $\underline{\text{M}} + \underline{\text{H}}^+$

Análise

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	Encontrado %	C 59,71	H 6,42	N 11,06
	Calculado %	C 60,37	H 6,40	N 11,27

Exemplo 23

(Endo-8-iminometil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 41)

Cloridrato de formimidato de etilo (0,5 g) foi

adicionado em porções à solução de (endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico (1,0 g) em etanol (40 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e o sólido assim separado foi recuperado por filtração. Rendimento 0,4 g. Cloridrato.

P. f. 210-212°C.

MS (C.I.): 351 m/e  $\bar{M} + \underline{H}^+$

Análise

$C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 53,96	H 5,51	N 15,62
	Calculado %	C 54,78	H 5,46	N 15,97

Analogamente foi obtido o composto:

N-(endo-8-iminometil-8-azabicyclo[3,2,1]nono-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida

(Composto 42)

Cloridrato (liofilizado). P. f. 65-70°C

MS (C.I.): 350 m/e  $\bar{M} + \underline{H}^+$

Análise

$C_{16}H_{19}N_5O_2 \cdot HCl$	Encontrado %	C 53,86	H 5,84	N 19,87
	Calculado %	C 54,34	H 5,76	N 20,02

Exemplo 24

(Endo-8-1'-(metilimino)etil-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 43)

Foi adicionado N-metilacetimidato de fenilo (0,52 g) à solução de cloridrato de (endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico (1,0 g) em etanol (20 ml). A mistura reaccional foi agitada durante três horas a 60°C. Após a evaporação do solvente o produto em bruto foi purificado pela técnica de cromatografia rápida utilizando-se como eluente: n-propanol-

-água-ácido acético 90:10:10. Rendimento de 0,4 g.

Cloridrato. Liofilizado. P.f. 68-72°C.

MS (C.I.): 379 m/e  $\bar{M} + \underline{H}7^+$

Análise

$C_{18}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 56,83	H 6,09	N 14,91
	Calculado %	C 57,07	H 6,12	N 14,79

#### Exemplo 25

(Endo-8-amidino-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico

(Composto 44)

Foi adicionada cianamida (0,26 g) sob agitação à suspensão de (endo-8-azabicyclo[3,2,1]octo-3-il)-éster do ácido 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxílico, cloridrato em 0,5 ml de água. A mistura reaccional homogeneizada foi aquecida a 130°C e mantida sob agitação a essa temperatura durante duas horas. Após o arrefecimento o produto em bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica gel: eluente n-propanol-ácido acético-água 90:10:10. Após a liofilização foi obtido 0,3 g do produto puro.

P.f. 70-75°C.

MS (C.I.): 336 m/e  $\bar{M} + \underline{H}7^+$

Análise

$C_{16}H_{19}N_5O_3 \cdot HCl$	Encontrado %	C 51,73	H 5,45	N 19,17
	Calculado %	C 52,53	H 5,51	N 19,14

Referem-se os seguintes exemplos não limitativos, de composições farmacêuticas de acordo com a invenção:

#### Exemplo 26

##### Comprimidos

- ingrediente activo	250 mg
- lactose	270 mg
- amido de milho	76 mg
- estearato de magnésio	4 mg

Método para a preparação: O ingrediente activo, a lactose e o amido de milho foram misturados e humidificados homogeneamente com água. Após a tamisação da massa húmida e secagem em ta buleiros secantes, a mistura foi passada novamente através de um tamis e foi adicionado estearato de magnésio. Em seguida a mistura foi comprimida em comprimidos pesando cada um 600 mg. Cada comprimido contém 250 mg do ingrediente activo.

#### Exemplo 27

##### Cápsulas

- ingrediente activo	250 mg
- lactose	148 mg
- estearato de magnésio	2 mg

Método para a preparação: O ingrediente activo foi misturado com os produtos adjuvantes e a mistura foi passada através de um tamis e misturada homogeneamente num aparelho adequado. A mistura resultante foi incorporada em cápsulas de gelatina du ra (400 mg por cápsula); cada cápsula contém 250 mg do ingrediente activo.

#### Exemplo 28

##### Ampolas

- ingrediente activo	50 mg
- cloreto de sódio	10 mg

Método para a preparação: O ingrediente activo e o cloreto de sódio foram dissolvidos numa quantidade adequada de água para injectáveis. A solução resultante foi filtrada e incorporada em ampolas sob condições estéreis. Cada ampola contém 50 mg do ingrediente activo.

#### Exemplo 29

##### Supositórios



- ~~\_\_\_\_\_~~
- ingrediente activo 250 mg
  - glicéridos semi-sintéticos de ácidos gordos 950 mg

Método de preparação: Os glicéridos semi-sintéticos de ácidos gordos foram fundidos e o ingrediente activo foi adicionado sob agitação, homogeneamente. Após o o arrefecimento à temperatura adequada a massa foi deitada em moldes pré-formados para supositórios, pesando cada um 1200 mg. Cada supositório contém 250 mg de ingrediente activo.

### Exemplo 30

#### Gotas orais

- ingrediente activo 50 mg
- sorbitol 350 mg
- propilenoglicol 100 mg
- ácido cítrico 1 mg
- citrato de sódio 3 mg
- água desmineralizada q. b. 1 ml

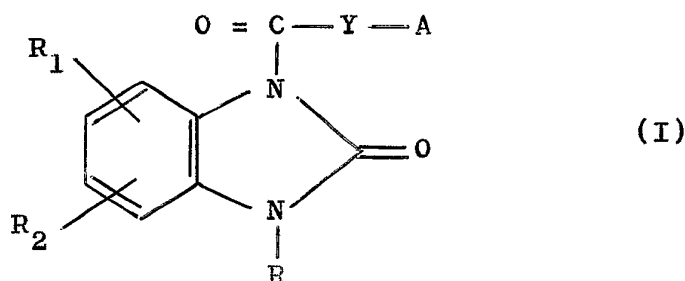
Método para a preparação: O ingrediente activo, o ácido cítrico e o citrato de sódio foram dissolvidos numa mistura de quantidades adequadas de água e de propilenoglicol. Foi adicionado em seguida o sorbitol e foi filtrada a solução final. A solução contém 5% do ingrediente activo e é administrada utilizando-se um conta-gotas adequado.

---

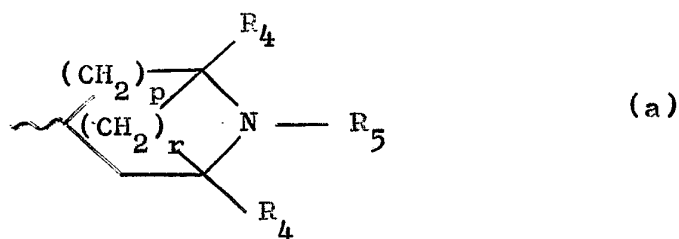
## REIVINDICAÇÕES

- 1a -

Processo para a preparação dos compostos com a fórmula geral (I)

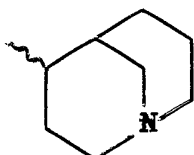


na qual R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcenilo C<sub>1-6</sub> ou alcinilo C<sub>1-6</sub>; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> podem representar ao mesmo tempo ou não, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo trifluorometilo, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, nitro, amina opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, acilamina C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilamina C<sub>1-6</sub>, carbamilo opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, ciano, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, aminossulfonilo opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, aminossulfonilamino-alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, aminossulfonilamina; Y representa um átomo de oxigénio ou representa N-R<sub>3</sub> em que R<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ou opcionalmente é substituído por um ou mais grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> benzilo; A representa um grupo escolhido de entre:

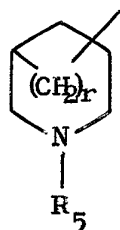




(b)



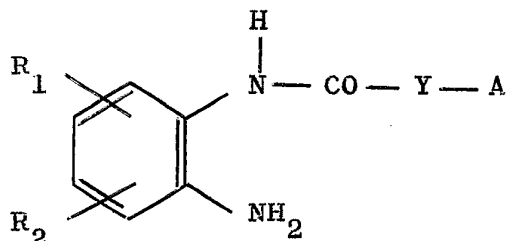
(c)



(d)

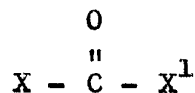
nas quais  $\underline{p}$  é 0, 1;  $\underline{r}$  é 0, 1, 2, 3;  $R_4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R_5$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-4}$ , fenil substituído alquilo  $C_{1-4}$  ou  $R_5$  representa um grupo com a fórmula  $-C=N-R_7$  em que  $R_6$  represen-

ta um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou um grupo amina e  $R_7$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , seus tautômeros e sais de adição de ácido dos referidos compostos, caracterizado por quando  $\underline{R}$  for H, fazer-se reagir um composto com a fórmula geral (II)



(II)

na qual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$  e  $A$  têm as significações anteriores, com um derivado de carbonilo reactivo com a fórmula geral (III)



(III)

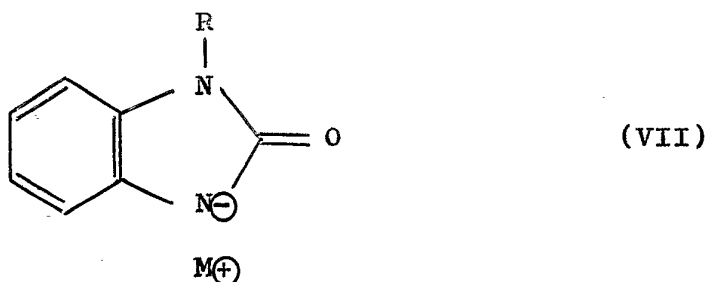
na qual X e X<sup>1</sup> representam grupos substituíveis, idênticos ou diferentes, num solvente aprótico a temperaturas que variam de 0°C a 100°C.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o grupo substituível ser escolhido de entre cloreto, triclorometoxi, metoxi, etoxi ou imidazolilo.

- 3a -

Processo para a preparação dos compostos com a fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por quando R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representarem ambos átomos de hidrogênio, fazer-se reagir um composto com a fórmula (VII)



na qual M representa um átomo de metal, com um composto intermediário reactivo com a fórmula geral (VI)



na qual Y, A e X são definidos tal como na reivindicação 1, num solvente polar aprótico a temperatura que varia de 0°C a 100°C.

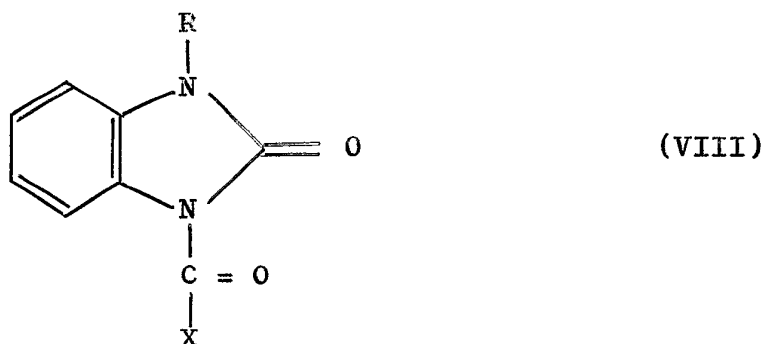
- 4a -

- 44 -

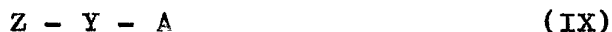
Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o átomo de metal ser escolhido de entre os átomos de sódio, potássio e lítio.

- 5a -

Processo para a preparação dos compostos com a fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por quando  $R_1$  e  $R_2$  representarem ambos átomos de hidrogênio, fazer-se reagir um derivado reactivo com a fórmula (VIII)



na qual  $R$  tem as significações da fórmula geral (I) e  $X$  é definido tal como na reivindicação 1, com um composto com a fórmula (IX)



na qual  $Z$  representa um átomo de hidrogênio, de lítio, de sódio ou de potássio,  $Y$  e  $A$  são definidos tal como na reivindicação 1, num solvente aprótico na presença de um aceitador de ácido a temperaturas que variam de  $0^{\circ}C$  a  $200^{\circ}C$ .

- 6a -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por os sais de adição de ácido obtidos serem fisiologicamente compatíveis e os ácidos fisiologicamente compatíveis serem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfú-

- 45 -

rico, acético, cítrico e tartárico.

- 7a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obterem os compostos com a fórmula geral (I) tal como definidos na reivindicação 1, em que A representa endo-8-metil-8-azabicyclo- $\sqrt{3,2,1}$ -7-octo-3-ilo,  $R_1$  e  $R_2$  representarem H, R é H ou  $CH_3$  e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH, seus tautômeros e sais de adição de ácido dos referidos compostos.

- 8a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obterem os compostos com a fórmula geral (I) tal como definidos na reivindicação 1, em que A representa endo-9-metil-9-azabicyclo- $\sqrt{3,3,1}$ -7-nono-3-ilo,  $R_1$  e  $R_2$  representam H, R é H ou  $CH_3$  e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH, seus tautômeros e sais de adição de ácido dos referidos compostos.

- 9a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obterem os compostos com a fórmula geral (I) tal como definidos na reivindicação 1, em que A representa endo-1-azabicyclo- $\sqrt{3,3,1}$ -7-nono-4-ilo,  $R_1$  e  $R_2$  representam H, R representa H ou  $CH_3$  e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH, seus tautômeros e sais de adição de ácido dos referidos compostos.

- 46 -

- 10a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obterem os compostos com a fórmula geral (I) tal como definidos na reivindicação 1, em que A representa 1-azabicyclo- $\sqrt{2,2,2}$ -octo-3-ilo,  $R_1$  e  $R_2$  representam H, R representa H ou  $CH_3$  e Y representa um átomo de oxigênio ou um grupo NH, seus tautômeros e sais de adição de ácido dos referidos compostos.

- 11a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 7, 8, 9 ou 10, caracterizado por os sais de adição de ácido obtidos serem fisiologicamente compatíveis e os ácidos fisiologicamente compatíveis serem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, acético, cítrico e tartárico.

- 12a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obter o composto N-(1-azabicyclo- $\sqrt{2,2,2}$ -octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida.

- 13a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obter o composto N-(endo-9-metil-9-azabicyclo- $\sqrt{3,3,1}$ -nono-3-il)-3-metil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida.

- 47 -

- 14a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obter o composto N-(endo-8-metil-8-azabicyclo- $\sqrt{3,2,1}$ -7-octo-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida.

- 15a -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado por se obter o composto N-(endo-9-metil-9-azabicyclo $\sqrt{3,3,1}$ nono-3-il)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamida.

- 16a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 12, 13, 14 e 15, caracterizado por os sais de adição de ácido obtidos serem fisiologicamente compatíveis e os ácidos fisiologicamente compatíveis serem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, acético, cítrico e tartárico.

- 17a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo pelo menos um composto com a fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1, seu tautômero ou sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis, quando preparados de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores em associação

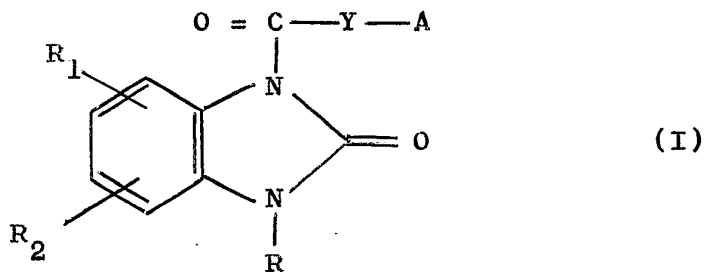




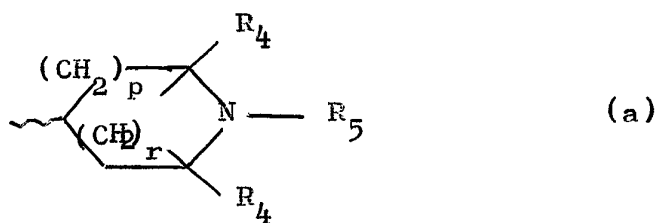
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS  
DO ÁCIDO BENZIMIDAZOLINO-2-OXO-1-CARBOXÍLICO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação dos compostos com a fórmula geral (I)

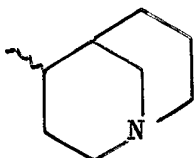


na qual R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcenilo C<sub>1-6</sub> ou alcinilo C<sub>1-6</sub>; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> podem representar ao mesmo tempo ou não, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogéneo, um grupo trifluorometilo, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, nitro, amina opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, acilamina C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilamina C<sub>1-6</sub>, carbamoilo opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, ciano, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, aminossulfonilo opcionalmente alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, aminossulfonilamino-alquilo C<sub>1-4</sub> N-mono ou di-substituído, aminossulfonilamina; Y representa um átomo de oxigênio ou representa N-R<sub>3</sub> em que R<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ou opcionalmente é substituído por um ou mais grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> benzilo; A representa um grupo escolhido de entre:

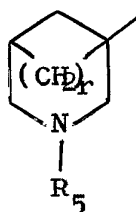




(b)



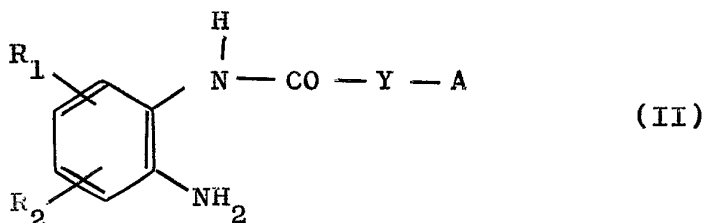
(c)



(d)

nas quais  $p$  é 0, 1;  $r$  é 0, 1, 2, 3;  $R_4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R_5$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-4}$ , fenil substituído alquilo  $C_{1-4}$  ou  $R_5$  representa um grupo com a fórmula  $-C=N-R_7$  em que  $R_6$  re

presenta um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou um grupo amina e  $R_7$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , seus tautômeros e sais de adição de ácido dos referidos compostos, que compreende, quando  $R$  for H, fazer-se reagir um composto com a fórmula geral (II)



(II)

na qual  $R_1$ ,  $R_2$ , Y e  $A$  têm as significações anteriores, com um derivado de carbonilo reactivo com a fórmula geral (III)



na qual X e  $X^1$  representam grupos substituíveis, idênticos ou diferentes, num solvente aprótico a temperaturas que variam de  $0^\circ$  a  $100^\circ C$