

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94 440

NOME: Fisons Corporation, norte-americana, estabelecida em
Jefferson Road, PO Box 1710, Rochester, New York
14603, Estados Unidos da América.

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
ESPIRO-FURANO"

INVENTORES: Edwin Shen-Chou Wu e Ronald Conrad Griffith, re
sidentes nos E.U.A.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.
Estados Unidos da América - 21 de Junho de 1989, sob o nú-
mero de série 07/369,324.

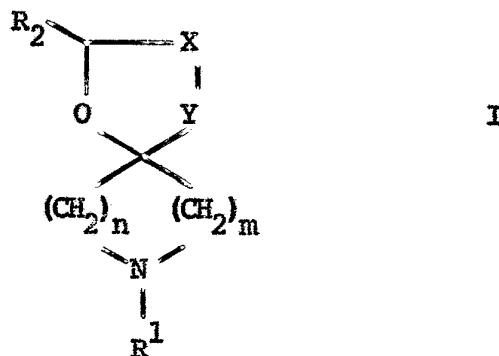
~~CONFIDENTIAL~~

Descrição referente à patente de invenção de Fisons Corporation, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Jefferson Road, PO Box 1710, Rochester, New York 14603, Estados Unidos da América, (inventores: Edwin Shen-Chou Wu e Ronnald Conrad Griffith, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ESPIRO-FURANO".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos químicos novos, a processos para a sua preparação, a preparações farmacêuticas que os contêm e a métodos de tratamento que envolvem a sua utilização.

De acordo com esta invenção proporcionam-se compostos da fórmula I,



em que

R^1 representa hidrogénio ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),



R^2 representa hidrogênio ou alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6) ou alquinilo (C_3-C_6),
n e m são inteiros de 1 a 3, desde que $n+m=4$, e um dos X e Y representa CH_2 e o outro representa CHR^3 , $C=CHR^4$ ou $C=NR^5$, em que
 R^3 representa NR^6R^7 , NR^8R^9 , CO_2R^{10} , 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo ou 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 R^4 representa alceno- (C_1-C_6) -ilo ou $COOR^{11}$, e
 R^5 representa OR^{12} , alceno- (C_1-C_6) -il-oxi, benzo-il-oxi, alceno- (C_1-C_6) -il-amino ou (aminocarbonil)amino,
 R^6 representa alceno- (C_1-C_6) -ilo ou alcoxi- (C_1-C_6) -carbonilo, e
 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} representam hidrogênio ou alquilo (C_1-C_6).

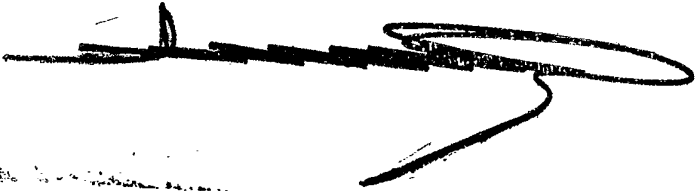
Também incluídos dentro do âmbito da presente invenção estão os sais e solventes dos compostos da fórmula I. É de notar que os sais dos compostos a serem utilizados em medicina devem ser sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Outros sais podem, no entanto, serem utilizados, na preparação dos compostos da fórmula I ou dos seus sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido, por exemplo, podem formar-se pela mistura de uma solução do composto da fórmula I com uma solução de um ácido não tóxico farmacologicamente aceitável, tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido carbônico ou ácido fosfórico.

Os solventes dos compostos da fórmula I e seus sais incluem, em particular, hidratos dos sais, por exemplo, hemi-hidratos e mono-hidratos.

Os compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que Y representa CH_2 , e aqueles em que n e m representam ambos 2.

Os grupos alquilo que R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} podem representar incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, s-butilo e t-butilo. No entanto são preferidos os compostos em que R^2 representa hidrogênio ou metilo.

Os grupos alquenilo que R^2 pode representar incluem 2-propenilo, 2-butenilo e 2-metil-2-propenilo.



Os grupos alquínilo que R^2 pode representar incluem 2-propínilo e 2-butinilo.

Os grupos alquilo que R^1 pode representar incluem metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. São preferidos os compostos em que R^1 representa metilo.

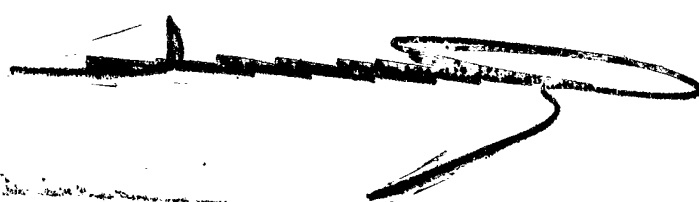
Como um sub-grupo particularmente preferido de compostos proporcionam-se compostos da fórmula I, em que R^2 representa metilo, n e m representam ambos 2, Y representa CH_2 , e R^1 e X são como definidos anteriormente.

Um grupo mais preferido dos compostos é aquele em que X representa $C=NR^5$ e R^5 representa OH, alcano- (C_1-C_6) -il-oxi e alcano- (C_1-C_6) -il-amino. São também preferidos substituintes que não sejam facilmente inactivados por hidrólises in vivo.

Muitos dos compostos da presente invenção possuem pelo menos um centro assimétrico e podem, por isso, existir como enantiómeros e, em alguns casos, como di-astereómeros. Deve considerar-se que esta invenção cobre todos esses isómeros e suas misturas.

Os compostos da presente invenção são adequados porque possuem actividade farmacológica nos animais. Em particular, os compostos estimulam os receptores de acetilcolina muscarínica central como se pode demonstrar em estudos das constantes de afinidade dos compostos para locais de ligação [3H]-oxotremorina-M nas preparações da membrana cortical dos ratos. Os compostos podem assim ser adequados no tratamento de doenças neurológicas e mentais cujas manifestações clínicas são devidas ao envolvimento de populações específicas de neurónios colinérgicos. Tais doenças incluem a demência pré-senil e senil (também conhecida como doença de Alzheimer e demência senil do tipo Alzheimer respectivamente), coreia de Huntington, disquinésia tardia, hipercinesia, mania e síndrome de Tourette. Os compostos são também analgésicos adequados e por isso eficazes no tratamento de estados dolorosos graves tais como reumatismo, artrites e doença terminal.

Assim, de acordo com outro aspecto desta



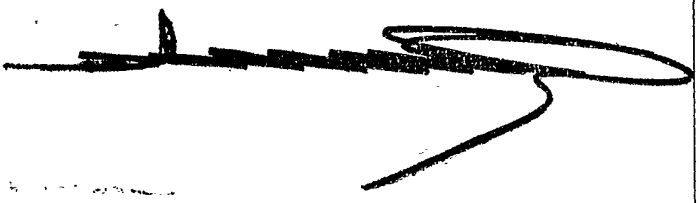
invenção, proporciona-se um método de tratamento de um estado seleccionado de um grupo que inclui a demência pré-senil e senil, corêia de Huntington, disquinêsia tardia, hipercinesia, mania e Síndrome Tourette, método esse constituído pela administração, a um doente que sofra daqueles estados, duma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da fórmula I.

Os procedimentos bioquímicos para medição da afinidade e para estimar a eficácia nos receptores muscarinícos do cérebro são indicativos das acções potenciais daqueles compostos.

Baseando-se fundamentalmente na selectividade do antagonista, a pirenzepina, os receptores muscarínicos foram classificados em M1 (elevada afinidade para a pirenzepina) e M2 (baixa afinidade). Os sub-tipos de receptor do cérebro surgem farmacologicamente semelhantes aos dos gânglio periférico (M1) e coração (M2). Os sub-tipos de receptor ligam-se preferencialmente a diferentes segundos mensageiros e canais de ião. Assim, no cérebro bem como noutros tecidos, os receptores M1 estimulam a hidrólise do inositol fosfatidilo (PI) enquanto os receptores M2 inibem a ciclase adenilato. A partir dos resultados de experiências em animais sugeriu-se que agonistas muscarínicos possuindo selectividade do receptor M1 podem ser vantajosos na melhoria das funções diminuídas, retenção da memória e outras manifestações clínicas de demência senil.

Utilizaram-se dois ensaios de ligação para estimar a afinidade e prever a eficácia dos compostos do ensaio aos receptores muscarínicos no córtex cerebral do rato.

O procedimento é descrito pormenorizada-mente por Freedman, SB, Harley, EA, e Iversen LL, em Br. J. Pharmacol. 93: 437-445 (1988). Incubou-se uma preparação da membrana bruta do cérebro do rato com um antagonista [$[^3\text{H}]$ N-Metil-escolpol-amina) (NMS)] ou agonista [$[^3\text{H}]$ Oxotremorina-M) (Oxo-M)] marcados com rádio e várias concentrações do composto do ensaio a 30°C durante 40 a 60 minutos, respectivamente. Recolheram-se então as membranas por filtração por vácuo em filtros e determinou-se a radioactividade de ligação do receptor por espectroscopia de cintilação líquida. As afinidades (K_i) do composto do ensaio para o mencionado agonista de afinidade elevada (agonista marcado



com rádio) e mencionado agonista de afinada elevada e baixa con juntamente (antagonista marcado com rádio) determinaram-se a partir das curvas de competição da ligação utilizando um progra ma de computador para o traçado de curvas interactivas não linca res. A proporção entre as constantes de dissociação medidas (os Ki's) utilizaram-se também como um índice da eficácia do agonis ta. Os agonistas totais tais como carbachol apresentam uma pro porção antagonista/agonista 1800. Os agonistas parciais apre- sentam uma gama de proporções que se prolonga de 20 a 1500. Os antagonistas possuem proporções de 1 a 10.

Os compostos da fórmula I com uma afini dade elevada para locais de ligação de Oxo-M com um Ki menor do que 1 μ m e, de preferência, menor do que 0,1 μ m e uma proporção NMS-Ki/Oxo-M-Ki maior do que 100, são preferenciais.

Num procedimento para medir a eficácia do agonista em receptores muscarínicos M1 no hipocampus do cére bro do rato, mediu-se a actividade agonista colinérgica muscari- nica de um composto do ensaio utilizando um receptor muscaríni- co M1 in vitro ligado a enzima, ensaio esse que mediu a forma- ção do fosfato de inositol a partir do inositol fosfatidilo. O procedimento do ensaio é descrito em pormenor por Fisher SK e Bartus RT, J. Neurochem. 45: 1085-1095 (1985). O tecido hipocam- pal do cérebro do rato cortou-se em segmentos de 350 x 350 μ m, equilibraram-se durante uma hora a 37°C em tampão Krebs-Hensleit oxigenado. Incubaram-se então aliquotas dos segmentos com [³H]- mio-inositol, cloreto de lítio e várias concentrações do compos- to do ensaio durante 120 minutos numa atmosfera de 95% O₂/5% CO₂ a 37°C. Terminou-se a reacção por adição duma solução de clorofórmio/metanol (1:2, v/v) e extraíram-se os fosfatos de [³H]inositol na fase aquosa. Purificaram-se os fosfatos de [³H]- Inositol por cromatografia de permuta iónica utilizando a resi- na de permuta aniónica Dowex AG-1x8 na forma de formiato. Deter- minaram-se selectivamente os fosfatos de inositol a partir da resina com uma solução 1M de formiato de amónio e 0,1 M de áci- do fórmico. Determinou-se o trítio por espectroscopia de cinti- lação líquida. Para a magnitude da estimulação da formação de fosfato de inositol por concentrações elevadas de agonistas to- tais como carbachol, registou-se um valor de 100%. Os agonistas



parciais produziram uma razão máxima de formação de fosfato de inositol que variou, de acordo com o composto, de 10 a 80%. Os agonistas parciais e antagonistas inadequados não estimularam a formação de fosfatos de inositol.

São preferidos os compostos da fórmula I com uma razão máxima de formação de fosfatos de inositol maior do que 15%.

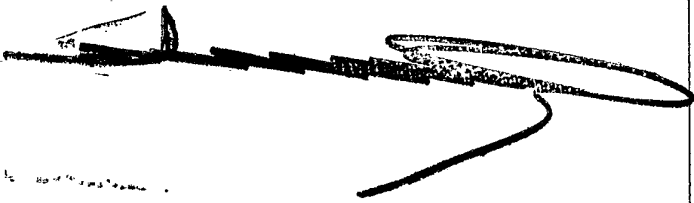
Os agonistas parciais identificados nos ensaios anteriores podem ser ensaiados para qualquer selectividade dos receptores M1 versus M2. Uma medida da inibição, mediada pelo receptor M2, da ciclase adenilata em membranas do coração dos ratos pode ser obtida de acordo com os procedimentos descritos por Ehlert, F.J. et al [J Pharmacol Exp. Ther. 228 : 23 - 29 (1987)].

Alguns dos compostos podem possuir propriedades antagonistas muscarínicas e, assim, podem ser adequados como agentes anti-secretórios no tratamento de úlceras pépticas e rinites agudas, ou no tratamento de doenças do movimento ou parkinsonismo.

Os compostos desta invenção podem administrar-se por qualquer via conveniente, por exemplo, oralmente, parentericamente ou rectalmente. A dose diária necessária pode, naturalmente, variar com o composto particular utilizado, o estado particular a ser tratado e com a gravidade desse estado. No entanto, em geral, é adequada uma dose diária total de, aproximadamente, 0,1 a 10 mg/kg do peso do corpo, de preferência, aproximadamente 0,1 a 1 mg/kg, administrada de 1 a 4 vezes ao dia.

Para utilização no método de tratamento desta invenção, o composto da fórmula I pode, geralmente, administrar-se na forma de uma composição farmacêutica adequada. Assim, de acordo com outro aspecto desta invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica constituída por um composto da fórmula I misturado com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A composição farmacêutica está, de preferência, na forma de dose unitária. Tais formas incluem formas de dosagem sólidas, por exemplo, pastilhas, pílulas, cápsulas, pós, grânulos e supositórios para administração oral, parentérica ou rectal, e formas de dosagem líquidas, por exemplo, soluções ou



suspensões parentéricas estéreis, xaropes convenientemente aromatizados, emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo do caroço do algodão, óleo de sésamo, óleo de coco e óleo de amendoim, e elexíres e veículos farmacêuticos adequados.

As composições sólidas podem preparar-se por mistura do ingrediente activo com veículos farmacêuticos, por exemplo ingredientes de formação de pastilha convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de di-cálcio, gomas e outros diluentes, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação homogênea em que o ingrediente activo está uniformemente disperso de forma a que possa ser rapidamente subdividido em formas de dosagem unitárias efectivamente iguais contendo normalmente de 0,1 a aproximadamente 500 mg do ingrediente activo. As formas de dosagem sólidas podem ser revestidas ou, formuladas de outro modo para prolongar a acção da composição.

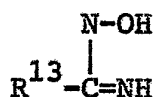
Com vista a reduzir os efeitos secundários mediados perifericamente, indesejados, pode ser vantajoso incluir na composição um antagonista colinérgico actuando perifericamente (ou agente anti-muscariníco) tal como N-metil-escolpolanina, N-metil-atropina, propantelina, metantelina ou glicopirrolato.

De acordo com esta invenção proporciona-se também um processo para a preparação dos compostos da fórmula I ou seus sais ou solventes farmacêuticamente aceitáveis, que inclui

- a) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam CHR^3 em que R^3 representa NR^6R^7 , por reacção dum composto correspondente em que R^3 representa NHR^9 com um anidrido ácido alcanóico ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halogeneto de alcanoílo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou um éster haloformiato ($\text{C}_1\text{-C}_6$), ou
- b) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam CHR^3 em que R^3 representa COOR^{10} , por oxidação do composto correspondente em que X ou Y representam CH-CHO , ou
- c) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam CHR^3 em que R^3 representa NR^8R^9 ,

por reacção dum composto correspondente em que X ou Y representam carbonilo e R¹ representa um grupo de protecção com um composto da fórmula HNR⁸R⁹ ou H₂NOH na presença de um agente de redução, ou

- d) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam CHR³ em que R³ representa um grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo substituído por metilo ou amino, por reacção de um composto correspondente em que R³ representa COOR¹⁰ com uma amidina da fórmula



em que R¹³ representa metilo ou amino, ou

- e) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam C=CHR⁴ por reacção do composto correspondente em que X ou Y representam carbonilo com um reagente Witting da fórmula R⁴-CH₂P em que P representa um radical fosfónio adequado, ou
- f) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam C=NR⁵ em que R⁵ representa alcano-(C₁-C₆)-il-oxi ou benzoiloxi, por reacção do composto correspondente em que R⁵ representa OH com um anidrido ácido ou halogeneto de ácido apropriados, ou
- g) preparação de um composto da fórmula I em que X ou Y representam C=NR⁵ em que R⁵ representa OR¹², alcano-(C₁-C₆)-il-amino ou (amino-carbonil)amino, por reacção do composto correspondente em que X ou Y representam carbonilo com um nucleófilo de azoto da fórmula H₂N-OR¹² ou H₂N-CONHNH₂ ou H₂N-NHCOR¹⁴ em que R¹⁴ representa alquilo(C₁-C₅) ou
- h) remoção de um grupo de protecção a partir de um composto da fórmula I em que um ou vários dos grupos amino ou ácido carboxílico são protegidos, ou
- i) preparação de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto da fórmula I por tratamento de um composto da fórmula I com um ácido apropriado ou preparação de uma base livre de um composto da fórmula I por tratamento do sal de adição de ácido com uma base forte.

NO processo de reacção (a), podem utili



zar-se técnicas de acilação convencionais para aminas por reacção com halogenetos ácidos, anidridos ácidos ou ésteres de haloformiato, por exemplo, anidrido acético, cloreto de acetilo, anidrido benzóico ou cloro-formiato de etilo. As reacções podem ser realizadas na ausência de um solvente, no entanto, pode utilizar-se um solvente inerte adequado, por exemplo, tolueno, cloreto de metileno ou tetra-hidrofurano. As reacções podem realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, 0º-100ºC.

No processo (b) a oxidação do aldeído realiza-se com um agente de oxidação adequado, por exemplo, ácido perclórico num solvente prótico, por exemplo, metanol. A reacção pode realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, 20º-100ºC.

O material de partida para a reacção de oxidação pode preparar-se a partir do composto correspondente em que X ou Y representa um carbonilo por reacção com um sintão de aldeído, por exemplo, 2-tri-metil-silil-1,3-ditiano, na presença de uma base, por exemplo, butil-lítio num solvente prótico, por exemplo, hexano ou tetra-hidrofurano ou suas misturas e a temperatura de, por exemplo, -20º a -30ºC. A remoção do grupo de mascaramento para formar o aldeído correspondente realiza-se num solvente adequado, de preferência, num solvente prótico, por exemplo metanol, com um agente de desmascaramento, por exemplo, cloreto de mercúrio a uma temperatura de, por exemplo, 0º-100ºC.

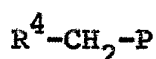
No processo (c), a reacção com a amina realiza-se num solvente prótico, por exemplo, metanol ou etanol. A redução pode realizar-se com um agente de redução nucleofílico, por exemplo, um hidreto de metal complexo tal como hidreto de sódio (2-metoxi-etoxi)alumínio, hidreto de lítio e alumínio, boro-hidreto de sódio ou ciano-boro-hidreto de sódio. A redução pode realizar-se num solvente adequado. Os solventes apróticos, por exemplo, tetra-hidrofurano são preferidos para os hidretos de alumínio enquanto os solventes próticos, por exemplo, metanol ou etanol, são preferidos para os hidretos de boro. A reacção com o nucleófilo e as reacções de redução podem realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, 0º-100ºC.

A reacção do processo (d) pode realizar-se na presença de uma base, por exemplo, hidreto de sódio num



solvente inerte, a uma temperatura de, por exemplo, 0º-100ºC. São preferidos os solventes apróticos, por exemplo, tetra-hidro-furano.

A reacção do processo (e) pode realizar-se na presença de uma base, por exemplo, hidreto de sódio, num solvente inerte adequado, por exemplo, 1,2-di-metoxi-etano e a uma temperatura de, por exemplo, 0º-50ºC. Os reagentes representados pela fórmula



incluem, fosfonacetato de tri-metilo e tri-fenil-fosforanilideno-1-propanona.

Na reacção do processo (f), pode utilizar-se condições semelhantes às utilizadas no processo (a).

A reacção do processo (g) pode realizar-se com o nucleófilo de azoto num solvente adequado a uma temperatura de, por exemplo, 0º-100ºC. São preferidos os solventes próticos, por exemplo, metanol ou etanol.

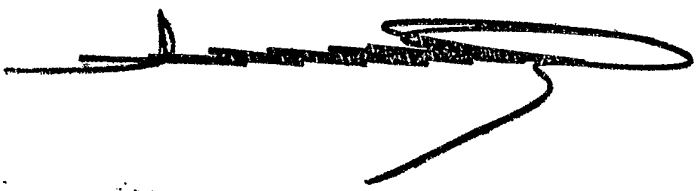
Na reacção do processo (h), a remoção do grupo de protecção depende da natureza do grupo de protecção e inclui clivagem ou hidrogenólise ácida ou básica. São grupos de protecção amina adequadas, por exemplo, etoxi-carbonilo, benzil-oxi-carbonilo, t-butil-oxi-carbonilo ou alcano-(C₁-C₃)-ilo.

No processo (i), os sais podem formar-se por reacção da base livre, ou um sal ou seu derivado com um ou mais equivalentes do ácido apropriado. A reacção pode realizar-se num solvente em que o sal é insolúvel ou em que o sal é solúvel ou em misturas de solventes.

Os materiais de partida em que X ou Y representam carbonilo podem preparar-se por uma variedade de métodos. Por Exemplo:

j) oxidação do composto correspondente em que X ou Y representa CHOH.

As técnicas de oxidação convencionais para alcoois secundários podem ser utilizadas num solvente adequado. Um agente oxidante preferido é uma mistura de cloreto de oxalilo e di-metil-sulfóxido num solvente inerte adequado, por exemplo, cloreto de metileno. A reacção pode



realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, -80° a -30°C .

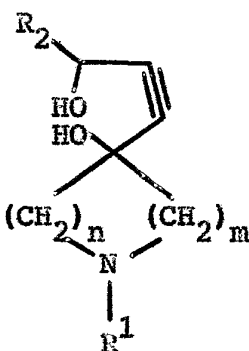
- k) reacção do composto correspondente em que R^1 representa um grupo de protecção e o grupo carbonilo é protegido como um cetal com um agente de redução e subsequentemente desprotegido por hidrólise do cetal.

A protecção e desprotecção cetal da cetona efectua-se por métodos convencionais, por exemplo, com 1,2-di-hidroxi-etano na presença de um ácido, por exemplo, ácido p-tolueno sulfónico para formar o cetal e por hidrólise do ácido aquoso para remoção do grupo cetal. A redução do grupo de protecção do azoto, por exemplo, alceno- (C_1-C_3) -ilo ou alcoxi-carbonilo pode realizar-se com um agente de redução hidreto, por exemplo, hidreto de diborano ou de sódio bis(2-metoxi-etoxi) alumínio, num solvente aprótico, por exemplo, tetra-hidrofurano. A redução pode realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, 0° a 100°C .

- l) compostos em que R^2 representa alquenoil(C_3-C_6) ou alquini-
lo(C_3-C_6) e X representa carbonilo podem preparar-se por reacção do composto correspondente em que R^3 representa hidrogénio com compostos da fórmula $R^{15}-CH=CH-CH_2Z$ ou $R^{15}-C\equiv C-CH_2Z$ em que R^{15} representa alquilo(C_1-C_3) e Z representa um halogeneo.

A reacção pode realizar-se na presença de uma base, por exemplo, hidreto de sódio, amido de sódio ou t-butoxido de potássio num solvente adequado, por exemplo, 1,2-di-metoxi-etano, éter, tolueno ou t-butil-álcool e a uma temperatura de -80° a -100°C .

- m) preparação de um composto da fórmula I em que X representa $C=O$, Y representa CH_2 , R^2 representa H ou alquilo(C_1-C_6), e R representa um grupo de protecção, por ciclização de um composto da fórmula II;

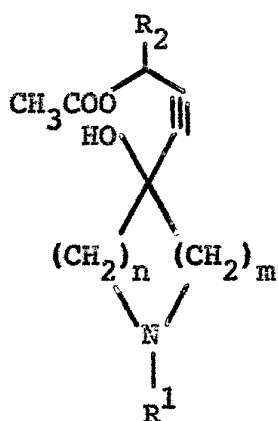


II

Esta reacção pode realizar-se por catalização de metal catalizado de acordo com procedimentos semelhantes aos descritos por Saimoto, et al [J. Amer. Chem. Soc. 103, 4975-4977 (1981)]. Um metal preferido é o mercúrio (II) que pode utilizar-se na forma de um agente polímero, por exemplo, Nafion-H de mercúrio em solventes alcoólicos aquosos, por exemplo, etanol aquoso, a uma temperatura de, por exemplo, 0-100°C. Nafion-H é uma membrana de permuta de iões perfluorinada.

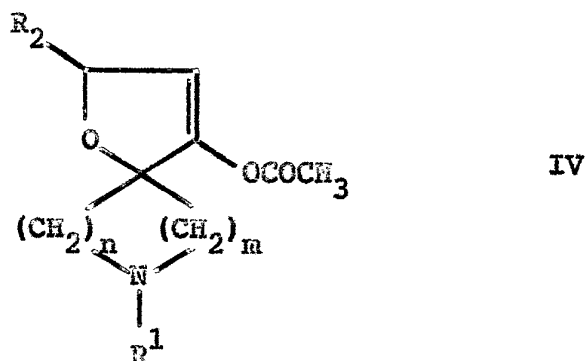
n) preparação de um composto da fórmula I em que X representa CH_2 , Y representa CO, R^2 representa H ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) e R^1 representa um grupo de protecção, por

1) acetilação de um composto da fórmula II, como anterior, para produzir um composto da fórmula III



III

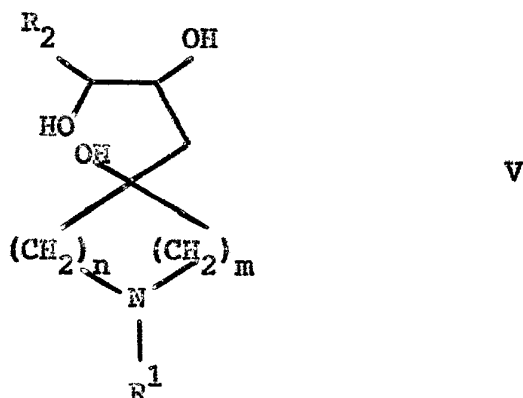
2) ciclização de um composto da fórmula III num composto da fórmula IV



- 3) hidrolização selectiva do grupo acetato-enol do composto da fórmula IV.

Efectua-se a acetilação por métodos convencionais, por exemplo, com anidrido acético em piridina. A ciclização pode realizar-se por ciclização do metal catalizado de acordo com métodos semelhantes ao descrito por Sainoto *et al.* (ver *infra*). Um metal preferido é a prata (I) que pode ser utilizada na forma de um sal inorgânico, por exemplo, perclorato de prata num solvente aprótico, por exemplo, tolueno a uma temperatura de, por exemplo, 20°C-120°C. A hidrólise do acetato de enol efectua-se sob condições básicas suaves com alcali aquoso, por exemplo, hidróxido de lítio em tetra-hidrofurano aquoso, a uma temperatura de, por exemplo, 0°C-50°C.

- o) preparação de um composto da fórmula I em que X representa CHOH, Y representa CH₂, R² representa H ou alquilo (C₁-C₃), e R¹ representa um grupo de protecção, ciclizando um composto da fórmula V;

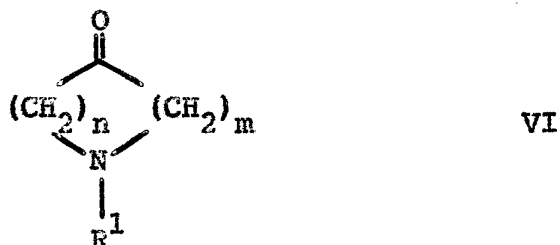


A ciclização pode realizar-se na presen-

ça de uma base num solvente inerte adequado ou pode utilizar-se a base na ausência de um solvente. Uma base adequada pode ser uma amina orgânica, por exemplo, piridina. A ciclização pode ser facilitada por derivação concomitante do álcool para formar um grupo de remoção melhor por adição de cloreto de p-tolueno-sulforilo aos reagentes. A reacção pode realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, 00-100°C.

Os materiais de partida para as reacções de ciclização m, n e o podem ser preparados por uma variedade de métodos que incluem,

- p) preparação de um composto da fórmula II, como anteriormente definido, por reacção de um composto da fórmula VI,



em que R^1 representa um grupo de protecção com um composto da fórmula

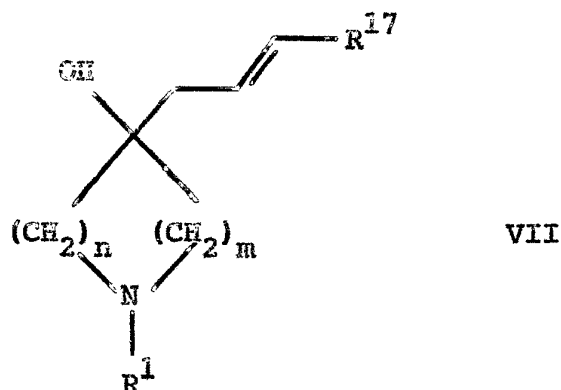


em que R^{16} representa H ou alquilo ($\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$);

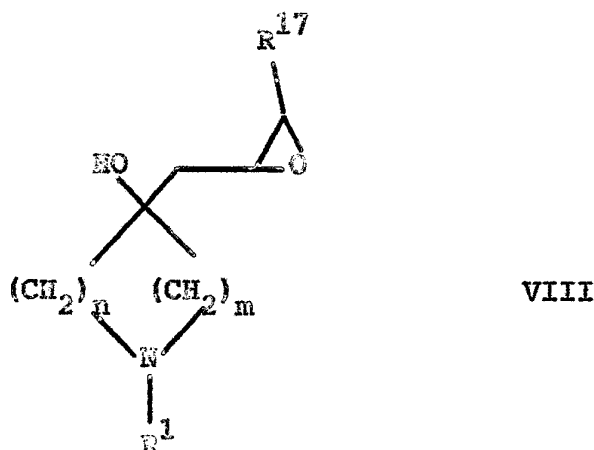
A reacção pode realizar-se na presença de uma base, por exemplo, butil-lítio num solvente aprótico inerte, por exemplo, hexano ou tetra-hidro-furano ou suas misturas. A reacção pode realizar-se a uma temperatura de, por exemplo, -80°C -10°C.

- q) preparação de um composto da fórmula V, como anteriormente definido, por

- 1) reacção de um composto da fórmula VI com um composto da fórmula $\text{R}^{17}\text{---CH=CH---CH}_2\text{MgZ}$ em que R^{17} representa H ou alquilo ($\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$) e Z representa um halogeneo, por exemplo, cloro, bromo ou iodo para produzir um composto da fórmula VII



- 2) epoxidação do composto da fórmula VII no epóxido da fórmula VIII



- 3) abertura do anel do composto da fórmula VIII;

A reacção de alquilação pode realizar-se sob condições da reacção Grignard convencionais, por exemplo, utilizando brometo de alquil-magnésio num solvente inerte tal como éter ou tetra-hidrofurano a uma temperatura de, por exemplo, 0-80°C. A reacção de epoxidação pode realizar-se com um per-ácido orgânico ou peróxido de hidrogénio. O per-ácido orgânico, por exemplo, ácido m-cloro-perbenzóico pode utilizar-se num solvente aprótico inerte, por exemplo, cloreto de metileno a uma temperatura de, por exemplo, 0-50°C. A abertura do anel do epóxido pode ser catalisada por ácido por exemplo, utilizando ácido per-clorídrico num solvente adequado, por exemplo, tetra-hidro-furano aquoso, a uma temperatura de, por exemplo, 0-80°C.

A invenção é ilustrada em seguida, mas



duma forma não limitada, pelos Exemplos que se seguem em que todas as temperaturas estão em graus Celsius, THF representa tetra-hidrofurano, DMSO representa sulfóxido de di-metilo e éter representa éter di-etílico. Os solventes que são secos antes da concentração são secos sobre sulfato de magnésio ou sulfato de sódio.

EXEMPLO 1

Cloridrato de 3-hidróxi-8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

a) 1-Etoxi-carbonil-4-hidroxi-4-(2-propenil)-piperidina

Preparou-se brometo de alil-magnésio in situ por suspensão de Mg (21,2 g, 0,87 moles) em éter seco (700 ml) e adição gradual de brometo de alilo (34,8 g, 0,29 moles) até se iniciar a reacção e depois a uma razão suficiente para manter o refluxo. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 1,5 horas.

Arrefeceu-se a reacção a -15°C com um banho de metanol/gelo e adicionou-se 1-etoxi-carbonil-4-piperidinona (25 g, 0,146 moles) em éter (700 ml). Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante quatro horas e depois deixou-se em repouso durante a noite.

Arrefeceu-se a reacção com um banho de gelo enquanto se extinguiu com cloreto de amónio (360 ml de uma solução saturada diluída a 1440 ml). Agitou-se a reacção e separaram-se as fases. Extraiu-se a camada aquosa uma vez mais com éter e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com solução salina, secaram-se e separaram-se. A purificação por cromatografia intermitente sobre sílica e eluição com $\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$, seguida de $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ produziu o composto em epígrafe como um óleo amarelo (17,2 g).

b) 1-Etoxi-carbonil-4-hidroxi-4-(2,3-epoxi-propil)-piperidina

Dissolveu-se o produto da fase a) (17,2 g, 0,081 moles) em CH_2Cl_2 (370 ml) seco sob azoto.

Adicionou-se ácido m-cloro-perbenzôico (80%, 35 g, 0,16 moles) e agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o precipitado branco



por filtração por sucção, e lavou-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se o CH_2Cl_2 com sulfito de sódio a 10% e extraiu-se uma vez com CH_2Cl_2 . Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com carbonato de hidrogênio e sódio a 10% e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na_2SO_4 e separaram-se. Armazenou-se o óleo amarelo obtido sob azoto no frigorífico. A purificação por cromatografia intermitente de sílica, e eluição com $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ produziu o composto em epígrafe como um óleo amarelo (11,1 g).

c) 1-Etoxi-carbonil-4-hidroxi-4-(2,3-di-hidroxi-propil)-piperidina

Dissolveu-se o produto da fase b) parcialmente purificado (78,9 g, 0,34 moles) em 250 ml de THF e 500 ml de água desionizada. Adicionou-se HClO_4 (50 ml) concentrado e agitou-se a reacção durante a noite. Arrefeceu-se a solução com um banho de gelo e neutralizou-se em NaHCO_3 aquoso saturado. Lavou-se depois a suspensão com CH_2Cl_2 , e extraiu-se em contra corrente com H_2O .

Separaram-se as camadas aquosas. Digeriu-se o resíduo resultante com quatro porções de metanol. Estas combinaram-se, diluíram-se com CHCl_3 , e secaram-se sobre Na_2SO_4 . Separaram-se os solventes e purificou-se a parte bruta por eluição a partir da sílica com um gradiente de metanol/ CHCl_3 combinado com amônia. Isto produziu 37,3 g de óleo castanho ou 13% para as 3 fases a partir da cetona.

d) 8-Etoxi-carbonil-3-hidroxi-1-oxa-8-azaspiro[4.5]-decano

Dissolveu-se o produto da fase c) (5,2 g, 0,021 moles) em piridina (60 ml) seca, colocou-se sob azoto e arrefeceu-se com um banho de gelo. Dissolveu-se cloreto de tosilo (4,8 g, 0,025 moles) em piridina (30 ml) e adicionou-se gota a gota. Aqueceu-se a reacção a 110°C . Depois de 5 horas adicionaram-se outras 2,2 g (0,011 moles) de cloreto de tosilo em 20 ml de piridina à temperatura ambiente e continuou-se o aquecimento durante a noite.

Removeu-se a piridina como um azeótropo com três porções de tolueno e digeriu-se o resíduo sete vezes com éter anidro. Filtraram-se os extractos orgânicos combinados e separaram-se. A purificação sobre sílica, utilizan



do coluna intermitente de MeOH/CHCl₃/NH₃ produziu o composto em epígrafe como um óleo sem cor (1,1 g). A digestão adicional do éter do resíduo, seguida de extracção com éter e purificação produziu um adicional de 1,3 g do produto.

e) Cloridrato de 3-hidroxi-8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

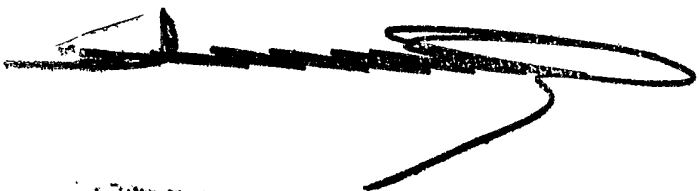
Dissolveu-se o produto da fase d) (1,3 g, 5,7 mmoles) em THF seco (60 ml), colocou-se sob azoto e arrefeceu-se com um banho de gelo. Adicionou-se Vitride (70%, 2,7 ml) em THF (30 ml), gota a gota, e agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Adicionaram-se, gota a gota, três porções adicionais de Vitride (5 ml cada) em THF (15 ml cada) à solução arrefecida e depois de cada porção agitou-se a solução durante várias horas. Arrefeceu-se a solução novamente e tratou-se com NaOH a 5% até terminar a libertação do hidrogénio.

Continuou-se a adição de NaOH à temperatura ambiente até precipitar uma pasta branca pegajosa. Decantou-se o THF, filtrou-se por sucção e lavou-se a pasta uma vez com THF. Secou-se então o solvente e separou-se e lavou-se a pasta uma vez com THF. A purificação por coluna intermitente de sílica utilizando MeOH/CHCl₃ proporcionou um óleo amarelo viscoso (1,1 g) que solidificou parcialmente permanecendo na forma de agulhas brancas cristalizadas. Absorveu-se o sólido em álcool isopropílico e arrefeceu-se a solução e acidificou-se com HCl/etanol. Isto proporcionou um precipitado branco que se recolheu e lavou com éter frio para produzir o composto em epígrafe como o sal cloridrato (0,47 g) pf 228-229°C.

EXEMPLO 2

8-Metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se cloreto de oxalilo (1,9 g, 14,3 mmoles) em CH₂Cl₂ seco (150 ml), colocou-se sob N₂ e arrefeceu-se a -60°C com um banho seco de gelo/acetona. Adicionou-se em gotas lentas DMSO seco (2,2 g, 29 mmoles) em CH₂Cl₂ seco (30 ml). Agitou-se a reacção durante 10 minutos. Adicionou-se a base



livre do Exemplo 1 (1,5 g, 8,8 mmoles) em CH_2Cl_2 (100 ml) em gotas lentas, mantendo-se a temperatura inferior a -60°C . Agitou-se a reacção durante 20 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com di-isopropil-etil-amina (9,0 g, 67,5 mmol).

Removeu-se o banho e permitiu-se que a reacção aquecesse ligeiramente. Tratou-se a solução com água destilada (150 ml) em gotas rápidas. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa três vezes com CH_2Cl_2 . Adicionou-se um pouco de Na_2CO_3 saturado e realizaram-se mais duas extracções com CH_2Cl_2 .

Secaram-se as camadas orgânicas com Na_2SO_4 e separaram-se. A purificação por cromatografia intermitente de sílica utilizando $\text{NeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ produziu o composto em epígrafe como um óleo amarelo (1,5 g).

EXEMPLO 2A

Maleato de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Absorveu-se o óleo amarelo obtido no Exemplo 2 em acetato de etilo, arrefeceu-se a solução num banho de gelo e adicionou-se ácido maleico/acetato de etilo. Obteve-se o composto em epígrafe como um pó de cor branca deficiente pf. 127-128,5°.

	C	H	N
Teoria:	54.73	6.71	4.91
Verificado:	54.33	6.55	4.77

RMN (DMSO): δ 6.1(2H), 4.0(2H), 3.3(4H,m), 2.8(3H), 2.0(4H,m)

IV (KBr) : 2675, 1760, 1580, 1360, 1380, 930 cm^{-1}

(M+1)⁺ = 170

EXEMPLO 3

Oxima de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se o composto do Exemplo 2 (0,6 g, 3,5 mmoles) em metanol (50 ml) e colocou-se sob azoto. Adicionou-se cloridrato de hidroxil-amina e agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite.



Evaporou-se o solvente e absorveu-se o resíduo em CHCl_3 e tratou-se com Na_2CO_3 saturado. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada alcalina com mais três porções de CHCl_3 . Secaram-se os extractos orgânicos combinados com Na_2SO_4 e separaram-se. A purificação por cromatografia intermitente de sílica utilizando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ produziu o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido.

EXEMPLO 3A

Maleato de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima

Dissolveu-se o composto do Exemplo 3 (0,76 g, 4,1 mmoles) em acetato de etilo quente e misturou-se com ácido maleico (0,48 g, 0,41 mmoles) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco, pf. 183-184º.

	C	H	N
Teoria	51.99	6.71	9.33
Verificado:	51.79	6.63	9.20
RMN (DMSO) :	δ 6.1(2H), 4.4(2H), 3.1(4H,m), 2.8(3H), 1.9(4H)		
IV (KBr) :	3250, 2700, 2450, 1580, 1360, 1380 cm^{-1}		
(M+1) ⁺ =	185		

EXEMPLO 4

éter-oxima-metílico de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se a cetona do Exemplo 2 (0,5 g, 3 mmoles) em metanol (30 ml) sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se cloridrato de metoxi-amina (0,25 g) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se 0,02 g do reagente e continuou-se a agitação durante 3 dias. Evaporou-se o metanol e dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com carbonato de sódio aquoso saturado. Secou-se a camada de clorofórmio sobre Na_2SO_4 e evaporou-se para produzir um produto bruto que se purificou por cromatografia intermitente sobre gel de sílica e eluiu-se com composto de amônio a 5% e metanol/clorofórmio a 10%. A concentração do solvente proporcio-


nou um resíduo que se dissolveu em éter e tratou com ácido fumárico dissolvido em éter enquanto se procedia ao aquecimento sobre um banho de vapor. Manteve-se o sólido precipitado à temperatura ambiente durante a noite e depois recolheu-se por filtração e lavou-se um éter para proporcionar 0,35 g do sal de fumarato, p.f. 149-152°C.

	C	H	N
Teoria :	53.49	7.05	8.91
Verificado :	53.22	7.00	8.77

EXEMPLO 5

3-Hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

a) 4-(3-Hidroxi-1-butinil)-1-etoxi-carbonil-4-piperidinol

Arrefeceu-se uma solução de 3-butin-2-ol (42 g, 0,6 moles) em THF seco (800 ml) sob azoto, com um banho de gelo/acetona seco. Adicionou-se, rapidamente gota a gota, n-butil-lítio (390 ml de 2,5M e 230 ml de 1,5M) em hexano. A suspensão tornou-se gelatinosa e adicionou-se mais 800 ml de THF seco. Agitou-se a reacção a aproximadamente -78°C durante 1 hora e depois a 0°C durante 20 minutos. Arrefeceu-se a reacção a -78°C e adicionou-se rapidamente, gota a gota, 1-etoxi-carbonil-4-piperidinona (104 g, 0,607 moles) em 300 ml de THF seco. Permitiu-se que a mistura de reacção aquecesse à temperatura ambiente e depois agitou-se durante a noite. Arrefeceu-se a mistura de reacção num banho de gelo, diluiu-se com THF (1,5l), decompôs-se com NH_4Cl saturado e lavou-se a camada de THF três vezes com 200 ml de cloreto de amónio saturado. Lavaram-se as camadas aquosas em contra corrente com THF (200 mlx3). Combinaram-se as camadas orgânicas e secaram-se sobre MgSO_4 e evaporaram-se para produzir um óleo. Purificou-se uma porção de um quinto de óleo por cromatografia intermitente sobre gem de sílica e eluiu-se com acetato de etilo/éter a 30% proporcionando o produto desejado diol (19,7 g).

b) 8-Etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspirodecan-3-ona



Dissolveu-se o diol da fase a) (19,7 g, 0,082 moles) em etanol (82 ml) e água (7,4 g, 0,41 moles). Adicionou-se Mercúrio/Nafion NR50 (41 g) preparado de acordo com Y Saimoto et al (Bull Chem Soc Japan, 56, 3078 (1983)) e agitou-se a pasta num frasco fechado durante três dias. Filtrou-se a resina e lavou-se com cloridrato de metileno. Evaporaram-se os filtrados combinados. Dissolveu-se o resíduo o mais possível em éter e filtrou-se através de um leito de gel de sílica para clarificar a solução. Evaporou-se o filtrado para proporcionar a cetona como um óleo amarelado (13,3 g).

c) 3-Hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Dissolveu-se a cetona da fase b) (10,2 g, 0,042 moles) em THF seco (375 ml) sob azoto e arrefeceu-se em banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, Vitride (57 ml, 0,021 moles) diluída com THF (450 ml) e agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Decompôs-se a reacção com água de acordo com o método do Exemplo 2 (e) e isolou-se o composto desejado em epígrafe como um óleo.

EXEMPLO 6

2,8-Di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Oxidou-se o álcool do Exemplo 5 de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2 anterior para produzir a amina em epígrafe.

EXEMPLO 6A

Fumarato de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se a amina (2 g) do Exemplo 6 em éter e tratou-se com uma quantidade equivalente de ácido fumárico dissolvido em éter. Filtrou-se o sal precipitado e secou-se para produzir o composto em epígrafe (1,15 g), pf. 139-141°C.

	C	H	N
Teoria :	56.18	7.07	4.68

Verificado : 55.95 7.06 4.68

EXEMPLO 68

Preparação Alternativa de

2,8-Di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

a) Etileno-cetal de 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro-
[4.5]decan-3-ona

Suspenderam-se 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (23 g, 0,0963 moles), etileno-cetal (50 ml) e ácido p-tolueno-sulfônico (1 g) em tolueno (500 ml) e fez-se o refluxo durante 3 horas enquanto se recolheram a água e o etileno-glicol num aparelho Dean e Stark. Arrefeceu-se a solução, lavou-se com água e a camada aquosa lavou-se em contra corrente com cloroformio. Secaram-se as camadas de solvente combinadas e concentraram-se para produzir o cetal em epígrafe como um óleo espesso (25,8 g).

b) Etileno-cetal de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-
-ona

Adicionou-se o carbamato-cetal da fase (a) (10 g, 0,035 moles) em THF (50 ml) à temperatura ambiente durante 30 minutos a uma solução de Vitride (0,105 moles) em THF (150 ml). Agitou-se a reação durante 1 hora e depois decompôs-se por adição de 20 ml de THF aquoso a 20% e depois água adicional até se formar uma camada clara sobrenadante. Separou-se a camada de solvente e evaporou-se in vacuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica e eluiu-se com 20% de MeOH/CH₂Cl₂ para produzir di-metil-etileno-cetal como um óleo espesso (1414 g). Converteu-se uma amostra de óleo (0,5 g) no sal maleato em éter e cristalizou-se a partir do cloreto de metileno/éter para produzir o sal (0,24 g), p.f. 105-108°C

	C	H	N
Teoria :	55.96	7.34	4.08
Verificado :	56.10	7.48	4.10

c) Maleato de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Aqueceu-se a base cetal da fase (c) (14,4 g, 0,0634 mol) dissolvida em HCl 1,25N (100 ml) a 50°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a reacção, alcalinizou-se com solução de Na₂CO₃ aquosa saturada e extraiu-se a base precipitada em clorofórmio. Secou-se a solução de clorofórmio e evaporou-se o solvente in vacuo para produzir a cetona como um óleo (13,35 g).

Convertreu-se uma amostra do óleo (4,46 g) no sal maleato em éter. Recristalizou-se o sal precipitado duas vezes a partir do acetato de etilo para produzir o produto em epígrafe (3,11 g), p.f. 137,5-139°C.

	C	H	N
Teoria :	56.18	7.07	4.60
Verificado :	56.23	7.14	4.70

EXEMPLO 7

Cloridrato de 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se 8-etoxi-carbonil-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (3,1 g, 0,0136 moles) em HCL concentrado (25 ml) e aqueceu-se sob refluxo durante 4 horas. Adicionou-se tolueno e removeu-se a água por um processo azeotrópico. Evaporou-se o tolueno in vacuo e triturou-se o resíduo com éter e decantou-se o éter. Repetiu-se este procedimento quatro vezes e formou-se um precipitado sólido. Lavou-se o sólido com éter e secou-se in vacuo para produzir o produto em epígrafe como o cloridrato (0,95 g).

	C	H	N	Cl
Teoria :	49.09	7.42	7.09	17.94
Verificado :	49.43	7.34	6.91	17.86

EXEMPLO 8

• Maleato de 2-etil-6-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

• a) 8-Etoxi-carbonil-2-etil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona



Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como descrito no Exemplo 5, fases a e b, e substituindo 3-pentin-2-ol (18,9 g, 19,7 moles) por 3-butin-2-ol preparou-se o intermediário 2-etil-cetona como um óleo (18,7g).

b) 2-Etil-8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se 2-etil-cetona bruta (18,7 g) da fase (a) em 350 ml de tolueno sob uma atmosfera de azoto. Adicionaram-se etileno-glicol (35 ml) e ácido p-tolueno-sulfônico (0,75 g) e aqueceu-se a reacção por refluxo. Utilizou-se um aparelho Dean & Stark para remover a água 3 horas depois arrefeceu-se a reacção com um banho de gelo e lavou-se a camada de tolueno com água fria. Extraíu-se em contra corrente a camada aquosa com clorofórmio e secaram-se as camadas orgânicas combinadas e evaporaram-se para produzir o cetol bruto como um óleo (21,5 g). Dissolveu-se o cetol (21,5 g, 0,072 moles) em THF (220 ml) e adicionou-se gota a gota, a Vitride (0,216 moles) em THF (284 ml). Agitou-se a reacção durante a noite, arrefeceu-se e depois adicionou-se água para decompôr o complexo e excesso de Vitride. Separou-se a camada de THF, secou-se e concentrou-se para produzir o 8-metil-cetol bruto (20,8 g). Aqueceu-se uma porção de cetol (18,8 g, 0,078 moles) com 125 ml de HCl 1,25 N a 50°C durante 3 horas. Neutralizou-se a solução arrefecida com solução saturada de Na_2CO_3 . Extraíu-se a mistura aquosa duas vezes com clorofórmio, secou-se a camada de clorofórmio e concentrou-se para produzir a cetona em epígrafe como um óleo (11,6 g).

c) Maleato de 2-etil-8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Dissolveu-se a base cetona bruta (11,6 g) em acetato de etilo e adicionou-se uma solução saturada de ácido maleico (6,8 g) em acetato de etilo. Recristalizou-se o sal precipitado a partir do acetato de etilo para produzir o sal de maleato (8,3 g) p.f. 131-132,5°C.

	C	H	N
Teoria :	57.50	7.40	4.47
Verificado :	57.49	7.63	4.49

EXEMPLO 9

Cloridrato de 2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-ona

a) 4-Acetoxi-8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]-3-deceno

Combinou-se 1-etoxi-carbonil-4-hidroxi-4-(3-acetoxi-1-butilil)piperidina (14,5 g, 0,051 moles), preparada a partir do produto do Exemplo 8a por acetilação com anidrido acético/piridina, com tolueno seco (150 ml) e perclorato de prata (0,6 g). Envolheu-se o vaso de reacção em chapa e aqueceu-se a mistura de reacção sob azoto a 80°C durante 19 horas. Adicionaram-se mais 0,2 g de perclorato de prata e continuou-se o aquecimento durante outras 5 horas. Diluiu-se a solução arrefecida com cloridrato de metileno (150 ml) e lavou-se com 450 ml de hidróxido de amónio aquoso a 10%. Secou-se a camada orgânica e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente em gel de sílica com amonia e eluiu-se com 4% hexano/éter. Isolou-se o acetato de enol, 12,8 g.

b) Cloridrato de 2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-ona

Aqueceu-se o acetato de enol (3,4 g, 0,012 moles) na fase (a) com 15 ml de HCl concentrado em 40 ml de tolueno sob refluxo, sob condições Dean e Stark. 3 horas depois adicionaram-se 10 ml de HCl concentrado e continuou-se o aquecimento durante 2 horas. Evaporou-se o tolueno e queceu-se o resíduo por refluxo com HCl concentrado (15 ml) durante mais 3 horas e adicionou-se tolueno para remover a água. A evaporação do tolueno proporcionou um sólido que se triturou com éter para remover as impurezas. Dissolveram-se as porções insolúveis em isopropanol, trataram-se com carvão, filtraram-se e concentrou-se o filtrado para o secar. Agitou-se o resíduo sólido em éter e decantou-se o éter para libertar o cloridrato de cetona em epígrafe como um sólido.

	C	H	N	Cl
Teoria :	51.83	7.89	6.72	17.00
Verificado :	51.34	7.74	6.64	16.72



EXEMPLO 10

Fumarato de 4-hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-azaspiro[4.5]decano

a) 4-Etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-ona

Dissolveu-se o acetato de enol (12,6 g, 0,044 mol) do Exemplo 9, fase (a) em THF, sob azoto e arrefeceu-se com um banho de gelo. Adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio (1,0 g) em água. Adicionou-se água até se obter a solução. Depois de 3 horas a 00°C, aqueceu-se a reacção à temperatura ambiente e adicionaram-se mais 2 g de hidróxido de lítio. Separou-se a fase de THF e extraiu-se a fase aquosa adicional com THF. Secaram-se os extractos combinados e concentraram-se e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica e eluição com hexano/etanol (3:7) com amónia. A evaporação dos solventes proporcionou a cetona em epígrafe (8,2 g) que se utilizou directamente na fase seguinte.

b) Fumarato de 4-hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento do Exemplo 5, fase (c), e substituindo 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-ona (8,2 g, 0,034 moles) por 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona proporcionou-se o correspondente 4-hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano como um óleo (3,4 g) convertendo-se uma amostra do óleo (1 g) em sal fumarato por tratamento com ácido fumárico em éter (124 ml). Purificou-se o precipitado sólido por trituração com acetato de etilo p.f. 161-168°C.

EXEMPLO 11

2,8-Di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-4-ona

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como descrito nos Exemplos 2 e 2A, e substituindo 4-hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (2,4 g, 0,013 moles) por 3-hidroxi-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano proporcio-



nou-se o correspondente maleato de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-ona (0,9 g), pf. 128-130°C.

	C	H	N
Teoria:	56.18	7.07	4.68
Verificado :	56.17	7.11	4.65

EXEMPLO 12

Maleato de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-O-acetil-oxima

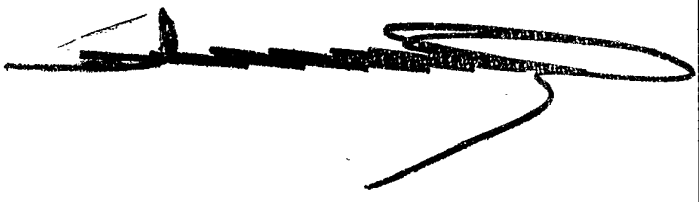
Aqueceram-se 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima (1,6 g, 8,7 mmoles) e anidrido acético (50 ml) por refluxo sob azoto durante 2 1/2 horas. Evaporou-se o excesso de anidrido acético in vacuo e recuperou-se com heptano. Dissolveu-se o xarope residual em cloroformio e lavcu-se com solução de carbonato de sódio aquoso. Secou-se a camadazde cloroformio e evaporou-se para produzir um resíduo que se dissolveu em acetato de etilo e adicionou-se ácido maleico (0,76 g). Filtrou-se o precipitado sólido e purificou-se por digestão com acetato de etilo quente para produzir o produto em epígrafe, p. f. 154-158°C (decomp.).

	C	H	N
Teoria :	56.18	7.07	4.68
Verificação	56.17	7.11	4.65

EXEMPLO 13

Maleato de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-O-acetil-oxima

Aqueceram-se 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima (1,6 g, 8,7 mmoles) e anidrido acético (50 ml) por refluxo sob azoto durante 2 1/2 horas. Evaporou-se o excesso de anidrido acético in vacuo e recuperou-se com heptano. Dissolveu-se o xarope residual em clorofórmio e lavou-se com solução de carbonato de sódio aquoso. Secou-se a camada de clorofórmio e evaporou-se para produzir um resíduo que se dissolveu em acetato de etilo e adicionou-se ácido maleico (0,76 g).



Filtrou-se o precipitado sólido e purificou-se por digestão com acetato de etilo quente para produzir o produto em epígrafe, p. f. 154-158°C (decomp.).

	C	H	N
Teoria :	52.00	6.54	8.06
Verificado :	52.29	6.32	6.92

EXEMPLO 13

Maleato de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-0-propionil-oxima

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12 e substituindo o anidrido propiônico por anidrido acético e aquecendo a apenas 50°C durante aproximadamente 6 horas, proporcionou-se o produto em epígrafe, p.f. 132-137°C (decomp.).

	C	H	N
Teoria :	53.36	6.83	7.78
Verificado :	53.33	6.83	7.66

EXEMPLO 14

Maleato de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-0-benzoil-oxima

Seguindo-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12 e substituindo o anidrido benzóico por anidrido acético, e aquecendo apenas a 50°C durante 6 horas proporcionou-se o produto em epígrafe, p.f. 147-150°C.

	C	H	N
Teoria :	59.25	6.2	6.91
Verificado :	58.72	5.90	6.71

EXEMPLO 15

Aqueceu-se 2,3-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima (3 g, 0,015 mol) a 50°C com anidrido propiônico (60 ml) durante 3 horas. Evaporou-se o excesso de ani



drido in vacuo. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com carbonato de sódio aquoso saturado. Secou-se a camada de clorofórmio e evaporou-se para proporcionar um óleo que se purificou por cromatografia em SiO_2 e eluiu-se com 2-10% de MeOH com amônia/ CHCl_3 . Tratou-se o produto isolado com ácido maleico em acetato de etilo quente e recolheu-se o sal do composto em epígrafe e lavou-se com éter p.f. 119-120°C.

EXEMPLO 16

Fumarato de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como descrito para o Exemplo 3 e substituindo 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (1,4 g, 7,7 nmoles) por 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona proporcionou-se a base livre como um óleo (2,1 g). Dissolveu-se o óleo em acetato de etilo e diluiu-se com uma solução saturada de ácido fumárico em éter. Filtrou-se o precipitado sólido e secou-se para proporcionar o produto em epígrafe (1,5 g).

	C	H	N
Teoria :	53.49	7.05	8.91
Verificado :	53.48	7.24	9.55

EXEMPLO 17

Maleato de 3-amino-8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Dissolveu-se 3-etoxi-carbonil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima (15,2 g, 0,063 moles) em THF seco (400 ml) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução agitada de Vitride (71 ml, 0,25 moles) em THF (400 ml) arrefecida com um banho de gelo. Depois da agitação da reacção durante toda a noite à temperatura ambiente, adicionou-se Vitride (35 ml) adicional em THF (200 ml) e continuou-se a agitação durante 24 horas. Realizou-se a decomposição do complexo e excesso de Vitride com adição sucessiva de água, NaOH aquoso a 15% e água. Filtrou-se o THF e evaporou-se para produzir a amina bruta que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica e eluiu-se com



2-20% de MeOH com amônia/CHCl₃. Dissolveu-se a amina bruta em acetato de etilo e ácido maleico. Recristalizou-se o sal precipitado a partir de isopropanol/acetato de etilo para produzir o composto em epígrafe.

	C	H	N
Teoria :	50.87	6.28	6.98
Verificado :	50.53	6.30	6.62

EXEMPLO 18

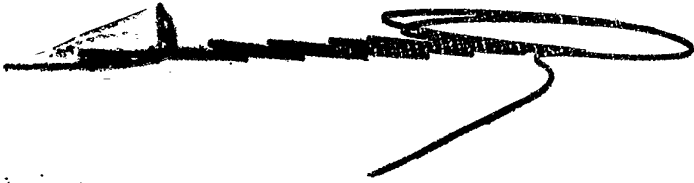
3-Amino-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

a) 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima

Dissolveu-se 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (20 g, 0,083 moles) em etanol absoluto (1 l) e combinou-se com tri-etil-amina (11,5 ml) e cloridrato de hidroxil-amina (5,7 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se o etanol in vacuo e agitou-se o resíduo com éter. Filtraram-se os sólidos insolúveis e evaporou-se o éter filtrado. Purificou-se a oxima residual por cromatografia sobre gel de sílica e eluiu-se com 2-10% de MeOH com amônia/CHCl₃. A evaporação dos solventes proporcionou a oxima, 11,5 g.

b) Maleato de 3-amino-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 8-etoxi-carbonil-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-oxima (9,2 g, 0,036 moles) da fase (a) em THF seco (180 ml) a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (5,5 g, 0,098 mol) e cloreto de alumínio (0,55 g, 4 mmol) em THF seco (360 ml). Agitou-se a reação durante a noite à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a reação e decompôs-se por adição sucessiva de água (5,5 ml), NaOH aquoso a 15% (5,5 ml) e água (16,5 ml). Filtraram-se os sólidos e concentrou-se o filtrado de THF in vacuo. Dissolveu-se o óleo residual em clorofórmio, secou-se e evaporou-se. Purificou-se a amina bruta por cromatografia em gel de sílica e eluição com 10-40% de MeOH com amônia/CHCl₃. Dissolveu-se uma amostra de



1 g de amina em acetato de etilo quente e tratou-se com ácido maleíco (1,3 g). Dissolveu-se o precipitado gomoso em isopropanol quente e adicionou-se acetato de etilo até começar a precipitação. 16 horas depois isolou-se o precipitado sólido por filtração e secou-se para produzir o produto em epígrafe (1,15 g), p.f. 115-120°C (decomp.).

	C	H	N
Teoria :	51.12	6.84	6.62
Verificado :	51.26	6.61	6.52

EXEMPLO 19

2-[2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ilidene]-acetato-maleato de metilo

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de fosfono-acetato de tri-metilo (7,4 g, 0,041 moles) em 1,2-di-metoxi-etano (30 ml) a uma suspensão de hidreto de sódio (2 g, 0,049 moles) em DME (60 ml). 1 hora depois, adicionou-se, gota a gota, o 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (6 g, 0,0327 moles) em DME (30 ml) à temperatura ambiente e agitou-se a reacção durante 3 horas. Verteu-se a mistura de reacção em Na₂CO₃ aquoso saturado e extraiu-se com clorofórmio (3x). Secaram-se os extractos combinados e evaporou-se o solvente para produzir um óleo que se cromatografou em gel de sílica e se eluiu com CHCl₃/EtOAc/MeOH(2/2/1) com amónia. Converteu-se a fracção maior (1,89 g) do sal maleato em éter, o precipitado sólido recristalizou-se a partir do acetato de etilo para produzir 1,59 g de um isómero único, p.f. 134-135,5°C.

	C	H	N
Teoria :	57.45	7.09	3.97
Verificado :	57.26	7.09	3.90

Converteu-se uma fracção menor (1,05 g) do maleato em éster e recristalizou-se a partir do acetato de etilo para produzir um segundo isómero (0,46 g) p.f. 142-145°C.

	C	H	N
Verificado :	57.05	7.36	3.84

EXEMPLO 20

2-[8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ilidene]-acetato-maleato de metilo

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento como descrito no Exemplo 19 e substituindo 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (0,43 g, 2,5 mmoles) por 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona proporcionou-se o produto em epigrafe (0,2 g), p.f. 158-159,5.

	C	H	N
Teoria :	56.30	6.79	4.10
Verificado :	55.97	6.73	4.03

EXEMPLO 21

2,8-Di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-carboxilato-maleato de metilo

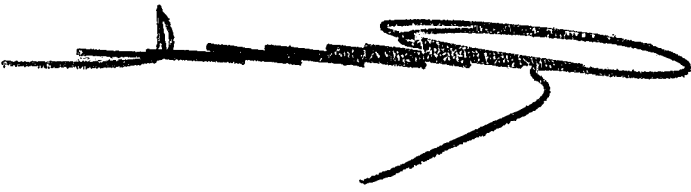
a) 2,8-Di-metil-3-(1,3-ditian-2-ilidene)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]-decano

Adicionaram-se a uma solução de 2-(tri-metil-silil)-1,3-ditiano (8,4 g, 0,0436 moles) em THF (70 ml) arrefecida a 0°C, 17,4 ml de uma solução 2.5M de n-butil-lítio em hexano, gota a gota, e agitou-se a solução durante 30 minutos. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (4 g, 0,0218 moles) em THF (20 ml) e agitou-se a reacção durante 2,5 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água e depois decantou-se o líquido sobrenadante limpo. A evaporação da camada do solvente proporcionou o produto ditiano (3,79 g). Converteu-se uma porção do produto (10,3 g) no sal maleato em éter e recristalizou-se a partir do acetato de etilo, p. f. 128,5-129,5°C.

	C	H	N	S
Teoria :	53.84	6.78	3.49	15.97
Verificado :	53.86	6.71	3.48	16.19

b) 2,8-Di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane-3-carboxilato de metilo

Aqueceu-se por refluxo durante 2 horas



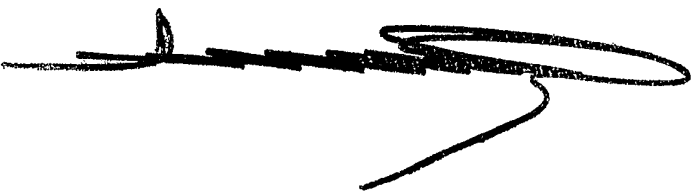
uma suspensão de 2,8-di-metil-3-(1,3-ditian-2-ilideno)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (2,84 g, 9,95 mmoles), H_gCl_2 (10,8 g, 0,04 moles) e ácido perclórico (60%, 5,2 ml) em MeOH/85 ml, arrefeceu-se e decompôs-se com uma solução de bicarbonato de sódio aquoso saturada. Filtraram-se os sólidos e extraiu-se o filtrado com cloreto de metileno. Secaram-se e evaporaram-se os extractos orgânicos. Cromatografou-se o resíduo obtido sobre gel de sílica e eluiu-se com 10-25% de MeOH com amônia/ CH_2Cl_2 para produzir o éster em epígrafe como um óleo (1,39 g). Converteu-se uma amostra de 1 g de óleo no sal maleato em éter. Cristalizou-se o sal bruto a partir do cloreto de metileno/éter para produzir o sal maleato do produto em epígrafe (0,48 g), p.f. 105-107°C.

	C	H	N
Teoria :	55.97	7.34	4.08
Verificado :	55.36	7.23	4.04

EXEMPLO 22

Maleato de 2,8-di-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Fez-se o refluxo durante uma hora numa mistura de hidreto de sódio (0,176 g, 0,0044 moles) e N-hidroxi-acetamidina (0,36 g, 0,0048 moles) em THF (100 ml). Arrefeceu-se a reacção, adicionaram-se 2 g de crivos moleculares (Tipo 3A) seguidos de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 0,0022 moles) em THF (10 ml). Aqueceu-se a reacção por refluxo durante 3 horas e manteve-se à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água seguida de Na_2CO_3 aquoso saturado e extraiu-se a mistura com clorofórmio. Secou-se o solvente e evaporou-se para produzir um óleo que se cromatografou sobre gel de sílica e eluiu-se com 10% de MeOH com amônia $CHCl_3$ para produzir um óleo (0,4 g). Tratou-se o óleo com ácido maleico em éter e recristalizou-se o precipitado sólido a partir de acetato de etilo/éter para produzir o produto em epígrafe (0,3 g), p.f. 106-108°C.



	C	H	N
Teoria :	55.58	6.86	11.44
Verificado :	55.65	7.13	11.35

EXEMPLO 23

Fumarato de 3-acetamido-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Aqueceu-se 3-amino-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (1 g, 5,4 mmoles) com anidrido acético (5 ml) sob N_2 a 50°C durante 3 horas. Destilou-se o excesso de anidrido acético in vacuo e dissolveu-se o resíduo em $CHCl_3$. Lavou-se a camada de clorofórmio com Na_2CO_3 aquoso, secou-se e evaporou-se. Purificou-se o produto bruto por cromatografia sobre gel de sílica e eluiu-se com 2-20% de MeOH com amônia/ $CHCl_3$ para produzir um óleo (0,75 g). Tratou-se o óleo com ácido fumárico em éter para produzir o produto em epígrafe p.f. 143-147°C.

	C	H	N
Teoria :	56.07	8.38	9.03
Verificado :	55.53	8.06	8.39

EXEMPLO 24

Maleato de 2,8-di-metil-3-(di-metil-amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

a) 8-(Etoxi-carbonil)-2-metil-3-(di-metil-amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano

Combinou-se 8-(etoxi-carbonil)-2-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (12 g, 0,05 moles) com ciano-boro-hidreto de sódio (3 g, 0,05 moles) em etanol absoluto (150 ml) num recipiente de aço. Adicionou-se di-metil-amina (32 ml, 0,45 moles), depois adicionou-se uma solução de HCl/EtOH saturada até se atingir o pH7. Vedou-se o recipiente e aqueceu-se a 60°C durante a noite. Adicionaram-se mais 20 ml de di-metil-amina e aqueceu-se a reacção a 60°C durante 8 horas. Depois de arrefecida à temperatura ambiente e de permanecer durante a noite acidificou-se a solu


ção a pH2 com HCl concentrado. Concentrou-se a solução in vacuo e dissolveu-se o resíduo em água. Alcalinizou-se a solução a pH10 com grânulos de KOH e depois extraiu-se a base precipitada em clorofórmio. Secou-se e concentrou-se a solução de clorofórmio. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica e eluiu-se com 2-5% de MeOH com amônio /CHCl₃ para produzir a amina-carbamato em epígrafe.

b) Maleato de 2,8-di-metil-3-(di-metil-amino)-1-oxa-8-azaspiro [4.5]decano

Adicionou-se, gota a gota, 8-etoxi-carbonil-2-metil-3-(di-metil-amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (11,9 g, 0,044 moles) dissolvida em THF (135 ml) a uma solução de Vitride (172 ml, 0,126 moles). Agitou-se a reação durante 4 horas à temperatura ambiente e depois por refluxo durante 30 minutos. Depois de arrefecida com um banho de gelo, extinguiu-se a reação por adição de água. Decantou-se a solução de THF sobrenadante, secou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo do produto bruto por filtração através de um leito de gel de sílica e eluiu-se com MeOH com amônia/CHCl₃. Evaporou-se o filtrado para produzir a amina em epígrafe como um óleo amarelo (5,7 g). Converteu-se o óleo no sal maleato por tratamento com ácido maleico e acetato de etilo. Cristalizou-se o sal oleoso obtido a partir de isopropanol/acetato de etilo para produzir o sal maleato (5,7 g) p.f. 127-130°C.

	C	H	N
Teoria :	54.05	7.26	6.30
Verificado :	53.92	7.47	6.28

EXEMPLO 25

Ácido etil-éster-(2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-il)-carbamico

Adicionou-se cloro-formiato de etilo a 3-amino-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (1 g, 5,4 mmoles) em THF (20 ml). Adicionaram-se mais 20 ml de THF e agitou-se a reação durante 2 horas à temperatura ambiente. Misturou-



-se a solução de THF com uma solução de carbonato de sódio saturada e separou-se a camada de THF, secou-se e evaporou-se para produzir um produto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica e eluição com 5-10% de MeOH com amônia/CHCl₃. Converteu-se a fracção principal do sal do ácido fumárico em éter mas não se pode obter um sólido. Neutralizou-se o sal com alcali aquoso e extraiu-se a base em cloreto de metileno. A concentração do cloreto de metileno proporcionou o composto carbamato em epígrafe como um óleo.

EXEMPLO 26

N-Acetil-2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-hidrazona

Combinou-se 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (1,0 g, 5,5 mmoles) com hidrazida acética (0,5 g, 6,7 mmoles) em etanol absoluto (50 ml). Adicionou-se HCL etanólico a pH5 e depois agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se o etanol in vacuo e dissolveu-se o resíduo em CHCl₃. Lavou-se a solução de clorofórmio com Na₂CO₃ saturada. Evaporou-se a camada de CHCl₃ até secagem. Purificou-se o produto bruto por cromatografia sobre gel de sílica e eluição com 2-20% de MeOH com amonia/CHCl₃ para produzir 0,86 g de um sólido amarelo. Dissolveu-se o sólido em acetato de etilo quente e adicionou-se ácido maleíco (0,42 g). Filtrou-se o precipitado sólido para produzir o composto em epígrafe (0,98 g), p.f. 164-167°C.

	C	H	N
Teoria :	54.08	7.04	11.64
Verificado :	53.86	7.03	11.60

EXEMPLO 27

Maleato de 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona-semi-carbazona

Dissolveram-se 2,8-di-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona (1,0 g, 5,5 mmoles) e cloridrato de semi-carbazida (1 g) em EtOH absoluto (50 ml). Agitou-se a reac

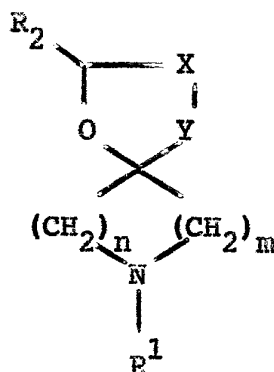
ção à temperatura ambiente durante a noite. Concentrou-se a reacção in vacuo e dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com Na_2CO_3 saturada. Secou-se e concentrou-se a camada de clorofórmio para produzir o produto bruto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica e eluição com 2-10% de MeOH com amônia/ CHCl_3 . Converteu-se o sólido obtido (1,4 g) no sal maleato em acetato de etilo quente. Digeriu-se o sólido resultante com acetato de etilo e secou-se para produzir o produto em epígrafe, p.f. 204-206°C.

	C	H	N
Teoria :	50.56	6.79	15.72
Verificado :	50.62	6.73	15.41

REIVINDICAÇÕES

- 1a -

Processo para a preparação de um composto da fórmula I



em que

R^1 representa hidrogênio ou alquilo (C_1-C_3),

R^2 representa hidrogênio, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6) ou alquinilo (C_3-C_6),

n e m são números inteiros entre 1 e 3, na condição de $n+m$ ser igual a 4,

e um de X e Y representa CH_2 e o outro representa CHR^3 , $C=CHR^4$ ou $C=NR^5$, nos quais

R^3 representa NR^6R^7 , NR^8R^9 , CO_2R^{10} , 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo ou 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

R^4 representa alcanoilo (C_1-C_6) ou $COOR^{11}$,

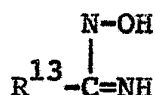
R^5 representa OR^{12} , alcanoiloxi (C_1-C_6), benzoiloxi, alcanoil (C_1-C_6)-amino ou (amino-carbonil)amino,

R^6 representa alcanoil (C_1-C_6) ou alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, e R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} representam hidrogênio ou alquilo (C_1-C_6), ou um seu sal ou solvato, caracterizado por

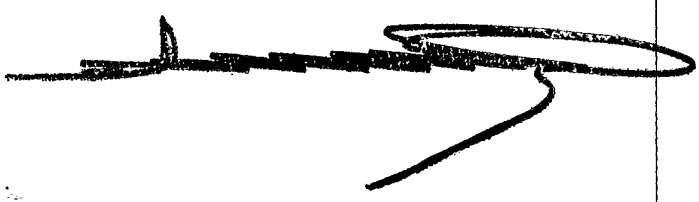
a) se preparar um composto de fórmula I na qual X ou Y representa CHR^3 em que R^3 é NR^6R^7 ,

fazendo reagir um composto correspondente no qual R^3 é NHR^9 com um anidrido de ácido alcanoico (C_1-C_6), halogeneto de alcanoilo (C_1-C_6) ou um éster de haloformato (C_1-C_6), ou

- b) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa CHR^3 na qual R^3 é COOR^{10} , oxidando o composto correspondente no qual X ou Y representa CH-CHO , ou
- c) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa CHR^3 na qual R^3 é NR^8R^9 , fazendo reagir um composto correspondente no qual X ou Y representa carbonilo e R^1 é um grupo protector com um composto de fórmula HNR^8R^9 ou H_2NOH na presença de um agente redutor, ou
- d) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa CHR^3 na qual R^3 é um grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo substituído por metilo ou amino fazendo-se reagir um composto correspondente no qual R^3 é COOR^{10} com uma amidina da fórmula



- na qual R^{13} representa metilo ou amino, ou
- e) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa C=CHR^4 fazendo-se reagir o composto correspondente no qual X ou Y representa carbonilo, com um reagente de Wittig da fórmula $\text{R}^4-\text{CH}_2\text{P}$ na qual P representa um radical fosfônio adequado, ou
- f) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa C=NR^5 na qual R^5 é alcanoihoxi (C_1-C_6) ou benzoilhoxi, fazendo-se reagir o composto correspondente no qual R^5 é OH com um anidrido ácido adequado ou halogeneto de acilo, ou
- g) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa C=NR^5 no qual R^5 é OR^{12} , alcanoiho (C_1-C_6) amino ou (amino-carbonil) amino, fazendo-se reagir o composto correspondente no qual X ou Y representa carbonilo com nucleófilo de azoto da fórmula $\text{H}_2\text{N-OR}^{12}$ ou $\text{H}_2\text{N-CONHNH}_2$ ou $\text{H}_2\text{N-NHCOR}^{14}$ na qual R^{14} é alquilo (C_1-C_5), ou
- h) remover-se um grupo protector de um composto da fórmula I na qual um ou mais dos grupos amino ou ácido carboxílico está



protegido, ou

- i) preparar-se um sal farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula I, tratando um composto de fórmula I com um ácido adequado ou preparando-se uma base livre de um composto de fórmula I, tratando o sal de adição de ácido com uma base mais forte.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y representar CH_2 .

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^2 representar o grupo metilo.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 representar o grupo metilo.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^2 representar metilo, n e m representam ambos 2, e Y representa CH_2 .

- 6a -

- 41 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula I ser oxima de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, éter metílico de oxima de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, O-acetiloxima de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, O-propioniloxima de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, O-benzoiloxima de 8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, O-propioniloxima de 2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, oxima de 2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, 3-amino-8-metil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano, 2-[2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ilidino]acetato de metilo, 2-[8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ilidino]acetato de metilo, 2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de metilo, 2,8-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano, 3-acetamido-2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano, 2,8-dimetil-3-(dimetilamino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano, ester etílico de ácido (2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-il carbâmico, hidrazona de N-acetil-2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, semi-carbazona de 2,8-dimetil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-ona, ou um seu sal ou solvato.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 21 de Junho de 1989, sob o número de série 07/369,324.

Lisboa, 21 de Junho de 1990.

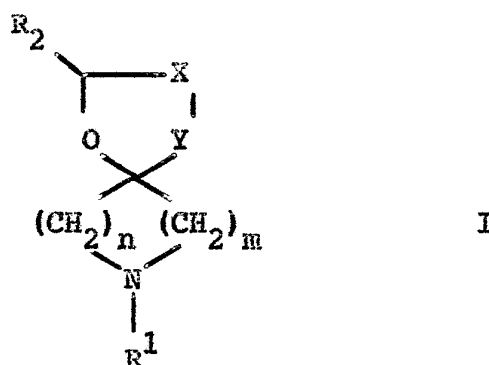
O AGENTE ESPECIALIZADO EM INVESTIGAÇÃO

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ESPIRO-FURANO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula I



ou um seu sal ou solvato, que compreende nomeadamente

- a) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa CHR^3 em que R^3 é NR^6R^7 ,
fazendo reagir um composto correspondente no qual R^3 é NHR^9 com um anidrido de ácido alcanóico ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halogeneto de alcancóilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou um éster de haloformato ($\text{C}_1\text{-C}_6$), ou
- b) preparar-se um composto de fórmula I na qual X ou Y representa CHR^3 na qual R^3 é COOR^{10} ,
oxidando o composto correspondente no qual X ou Y representa CH-CHO .