

(11) Número de Publicação: **PT 1725567 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 495/10 (2007.10) **C07D 491/04** (2007.10)
A61K 31/407 (2007.10) **A61P 29/00** (2007.10)
C07D 471/10 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.12.21**

(30) Prioridade(s): **2003.12.23 DE 10360792**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.11.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.04.01**
091/2008

(73) Titular(es):

GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN DE

(72) Inventor(es):

ELMAR FRIDERICH DR. DE
STEFAN OBERBÖRSCH DE
BERND SUNDERMANN DE
BABETTE-YVONNE KÖGEL, DR. DE
DEREK SAUNDERS DE

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA PT
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA

(54) Epígrafe: **DERIVADOS ESPIROCÍCLICOS DE CICLO-HEXANO COM AFINIDADE PARA O RECEPTOR ORL-1**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano com afinidade para
o receptor ORL-1"**

O presente invento refere-se a derivados espirocíclicos de ciclo-hexano, a processos para a sua produção, a medicamentos contendo estes compostos e à utilização de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano para o fabrico de medicamentos.

DESCRIÇÃO

"Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano com afinidade para o receptor ORL-1"

O presente invento refere-se a derivados espirocíclicos de ciclo-hexano, a processos para a sua produção, a medicamentos contendo estes compostos e à utilização de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano para o fabrico de medicamentos.

O heptadecapéptido nociceptina é um ligando endogénico do receptor ORL-1 (*Opioid-Receptor-Like-1*) (Meunier et al., *Nature* 377, 1995, pp. 532-535), que pertence à família dos receptores de opióide e que se encontra em muitas regiões do cérebro e da medula espinhal e apresenta uma elevada afinidade para o receptor ORL-1. O receptor ORL-1 é homólogo aos receptores opióides μ , κ e δ e a sequência de aminoácidos do péptido nociceptina apresenta uma forte semelhança com as dos péptidos de opióide que se conhecem. A activação do receptor induzida pela nociceptina provoca uma inibição da adenilatociclase através do acoplamento com proteínas $G_{i/o}$ (Meunier et al., *Nature* 377, 1995, pp. 532-535).

Após uma aplicação intercerebroventricular, o péptido nociceptina apresenta uma actividade pronociceptiva e hiperalgésica em diferentes modelos animais (Reinscheid et al., *Science* 270, 1995, pp. 792-794). Estes diagnósticos podem ser explicados como sendo uma inibição da analgesia induzida por stress (Mogil et al., *Neuroscience* 75, 1996, pp. 333-337). Neste contexto também conseguiu ser provada uma actividade ansiolítica da nociceptina (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

Por outro lado, em diferentes modelos animais, especialmente após uma aplicação intratecal, também se conseguiu demonstrar um efeito antinociceptivo da nociceptina. A nociceptina tem um efeito antinociceptivo em diferentes modelos de dor, por exemplo no teste "tail flick", no rato (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116. Em modelos de dor neuropática pode também ser provado um efeito antinociceptivo da nociceptina, o qual é particularmente

interessante na medida em que a eficácia da nociceptina aumenta após axotomia de nervos espinais. Isto contrasta com os opióides tradicionais, cuja eficácia diminui sob estas condições (Abdulla e Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, pp. 9685-9694).

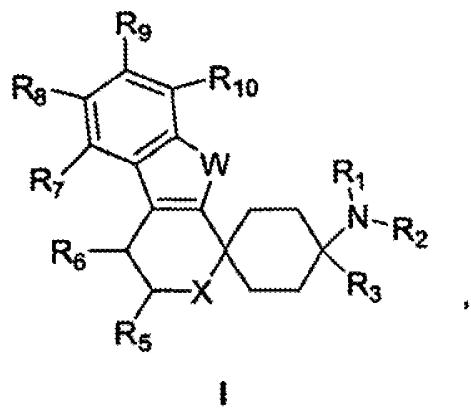
O receptor ORL-1 participa além disso na regulação de outros processos fisiológicos e patofisiológicos. A estes pertencem, entre outros, a aprendizagem e a formação da memória (Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, pp. 577-581), a capacidade auditiva (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, pp. 1858-1864), assim como numerosos outros processos. Num artigo sinóptico de Calo et al. (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261-1283) é dada uma visão geral sobre as indicações ou os processos biológicos nos quais o receptor ORL-1 desempenha, ou poderá com elevada probabilidade, desempenhar um papel. São mencionados, entre outros: a analgesia, a estimulação e regulação da ingestão de comida, a influência exercida em agonistas μ como, por exemplo, a morfina, o tratamento da síndrome de abstinência, a redução do potencial de toxicodependência de opióides, a ansiolise, a modulação da actividade motora, perturbações da memória, a epilepsia; a modulação da descarga de neurotransmissores, em especial do glutamato, da serotonina e da dopamina, e por conseguinte, doenças neurodegenerativas; influenciação do sistema cardiovascular, provoção de uma erecção, diurese, antinatriurese, equilíbrio electrolítico, tensão arterial, doenças de armazenamento de água, motilidade intestinal (diarreia), efeitos relaxantes exercidos nas vias respiratórias, reflexo de micturação (incontinência urinária). Além disso é discutida a utilização de agonistas e antagonistas como anorécticos, analgésicos (também em coadministração com opióides) ou nootrópicos.

Em conformidade, são múltiplas as possibilidades de aplicação de compostos que se ligam ao receptor ORL-1, activando-o ou inibindo-o. No entanto, um papel importante desempenham também, precisamente na área da terapia anti-álgica, mas também em outras das indicações mencionadas, receptores de opióide como, por exemplo, o receptor μ , mas também os outros subtipos destes receptores de opióide, a saber δ e κ . Em conformidade, é útil se o composto apresentar também um efeito nestes receptores opióides.

Em EP 466548 revelam-se derivados espirocíclicos de ciclo-hexano para o tratamento de doenças do sistema nervoso central.

O problema a resolver pelo presente invento era o de disponibilizar medicamentos que actuassem no sistema de nociceptina/receptor ORL-1, sendo assim especialmente adequados para medicamentos para o tratamento das diferentes doenças de acordo com o estado da técnica relacionadas com este sistema, ou que fossem adequados para serem utilizados nas indicações aí mencionadas.

Um objeto do invento são portanto derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I,



em que

R^1 e R^2 independentemente um do outro representam H; CHO; C_{1-5} -alquilo em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquilo em cada caso saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

ou os radicais R^1 e R^2 em conjunto representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

onde R^{11} significa H; C₁₋₅-alquilo em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou

polissubstituído ou não substituído; C₃₋₈-cicloalquilo em cada caso saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

R³ representa heteroarilo em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído;

W representa NR⁴, O ou S

e

R⁴ representa H; C₁₋₅-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo em cada caso substituídos ou não substituídos; arilo, heteroarilo ou cicloalquilo ligados através de um grupo C₁₋₃-alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; COR¹²; SO₂R¹²,

onde R¹² significa H; C₁₋₅-alquilo em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; C₃₋₈-cicloalquilo em cada caso saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

R⁵ representa =O; H; C₁₋₅-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₃₋₈-cicloalquilo saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R^6 representa H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; C₃₋₈-cicloalquilo saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo, ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

ou R^5 e R^6 em conjunto significam (CH₂)_n com n = 2, 3, 4, 5 ou 6, podendo alguns átomos de hidrogénio também estar substituídos por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ou C₁₋₅-alquilo;

R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} independentemente uns dos outros representam H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; arilo, ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

onde R¹³ significa H; C₁₋₅-alquilo em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; C₃₋₈-cicloalquilo em cada caso saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo, ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R¹⁴ e R¹⁵ independentemente um do outro significam H; C₁₋₅-alquilo em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; ou C₃₋₈-cicloalquilo em cada caso saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo, ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C₃₋₈-cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C₁₋₃-alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

ou R¹⁴ e R¹⁵ em conjunto formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆,

onde R^{16} significa H; C_{1-5} -alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído;

X representa O, S, SO, SO_2 ou NR^{17} ;

R^{17} representa H; C_{1-5} -alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² ou SO_2R^{12} ,

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos ou catiões fisiologicamente aceitáveis.

Ao agrupar radicais diferentes, por exemplo R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} assim como ao agrupar radicais nos seus substituintes, como por exemplo OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} ou $COOR^{13}$, um substituinte, por exemplo R^{13} , pode adoptar significados diferentes para dois ou mais radicais, por exemplo R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , dentro de uma substância.

Os compostos de acordo com o invento apresentam uma boa ligação ao receptor ORL-1, mas também a outros receptores de opióide.

As expressões " C_{1-5} -alquilo" e " C_{1-3} -alquilo" no sentido deste invento compreendem radicais de hidrocarboneto acíclicos saturados ou insaturados, que podem ser ramificados ou lineares, assim como não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de C ou 1, 2 ou 3 átomos de C, respectivamente, isto é, C_{1-5} -alcanilos, C_{2-5} -alcenilos e C_{2-5} -alcinilos ou C_{1-3} -alcanilos, C_{2-3} -alcenilos e C_{2-3} -alcinilos, respectivamente. Os alcenilos apresentam, pelo menos, uma ligação C-C dupla e os alcinilos, pelo menos, uma ligação C-C tripla. O alquilo é escolhido com vantagem do grupo que compreende metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo; etenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo e pentinilo.

A expressão "cicloalquilo" ou "C₃₋₈-cicloalquilo" significa para os fins deste invento, hidrocarbonetos cílicos com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, onde os hidrocarbonetos podem ser saturados ou insaturados (mas não aromáticos), não substituídos ou mono- ou polissubstituídos. No que se refere ao cicloalquilo, este termo comprehende também cicloalquilos saturados ou insaturados (mas não aromáticos) nos quais um ou dois átomos de carbono estão substituídos por um heteroátomo de S, N ou O. O C₃₋₈-cicloalquilo é seleccionado com vantagem do grupo que contém ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e ciclooctenilo, mas também tetra-hidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo e pirrolidinilo.

Pelo termo (CH₂)₃₋₆ deve entender-se -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- e CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

O termo "arilo" significa no sentido deste invento, sistemas anelares carbocílicos com, pelo menos, um anel aromático, mas sem heteroátomos nem mesmo num dos anéis, entre outros fenilos, naftilos, fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos e tetralinilos. Os radicais arilo podem também estar fundidos com outros sistemas anelares saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos. Cada radical arilo pode estar presente sob a forma não substituída ou mono- ou polissubstituída, sendo que os substituintes do arilo podem ser iguais ou diferentes e existir em qualquer posição possível do arilo. Particularmente convenientes são os radicais fenilo ou naftilo.

O termo "heteroarilo" representa um radical cílico aromático com 5, 6 ou 7 membros que contém, pelo menos, 1, eventualmente também 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, sendo os heteroátomos iguais ou diferentes e podendo o heterociclo não estar substituído ou mono- ou polissubstituído; no caso de haver uma substituição no heterociclo, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e estar em qualquer posição possível do heterociclo. O heterociclo pode também fazer parte de um sistema bi- ou policílico. Heteroátomos preferidos são

azoto, oxigénio e enxofre. Prefere-se que o radical heteroarilo seja seleccionado do grupo que contém pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo, (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo ou oxadiazolilo, sendo que a ligação aos compostos de estrutura geral I pode ocorrer através de qualquer membro possível do anel do radical heteroarilo.

No que se refere a "alquilo" entende-se no sentido deste invento sob o termo "substituído", a substituição de um ou vários átomos de hidrogénio por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquilarilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquil-heteroarilo, S-ciclo-alquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquil-heteroarilo, O-ciclo-alquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-alquilo, C(=S)C₁₋₆-alquilo, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)C₁₋₆-alquilarilo, C(=S)C₁₋₆-alquilarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(-O)-cicloalquilo, C(=S)cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-C₁₋₆-alquilo)₂, Si(C₁₋₆-alquilo)₃, Si(C₃₋₈-cicloalquilo)₃, Si(CH₂-C₃₋₈-cicloalquilo)₃, Si(fenilo)₃, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo, devendo entender-se sob radicais polisubstituídos, radicais que estão substituídos várias vezes, por exemplo duas ou três vezes, em átomos diferentes ou nos mesmos átomos, por exemplo três vezes no mesmo átomo de C, como no caso do CF₃ ou -CH₂CF₃, ou em posições diferentes como no caso do -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. A substituição múltipla pode ocorrer como o mesmo substituinte ou com substituintes diferentes. Eventualmente, um substituinte pode também, por

sua vez, estar substituído; desta maneira, -O-alquilo abrange também, entre outros, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

No que se refere a "arilo", "heteroarilo" assim como "cicloalquilo" entende-se no sentido deste invento por "mono- ou polissubstituído", a substituição simples ou múltipla, por exemplo dupla, tripla, quádrupla ou quíntupla, de um ou vários átomos de hidrogénio do sistema anelar por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquil-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-alquilo, C(=S)C₁₋₆-alquilo, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)C₁₋₆-alquilarilo, C(=S)C₁₋₆-alquilarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(-O)-cicloalquilo, C(=S)cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo, arilo e/ou heteroarilo; num átomo ou, eventualmente, em átomos diferentes (podendo um substituinte eventualmente, por sua vez, estar substituído). Neste âmbito, a substituição múltipla ocorre com o mesmo substituinte ou com substituintes diferentes.

Pelo termo "sal" deve entender-se qualquer forma da substância activa de acordo com o invento na qual esta adopta uma forma iônica ou está carregada e acoplada a um contra-ião (um catião ou anião) ou se encontra dissolvida. Isto abrange também complexos da substância activa com outras moléculas e iões, especialmente complexos que se encontram complexados através de interacções iônicas. Em especial entende-se por este termo (e isto é também uma concretização preferida deste invento) sais fisiologicamente aceitáveis, especialmente sais fisiologicamente aceitáveis com catiões ou bases e sais fisiologicamente aceitáveis com aníões ou ácidos ou também um sal formado com um ácido fisiologicamente aceitável ou com um catião fisiologicamente aceitável.

Pelo termo do "sal fisiologicamente aceitável" formado com aníões ou ácidos são entendidos no sentido deste invento sais de, pelo menos, um dos compostos de acordo com o invento - na maioria dos casos protonados, por exemplo no azoto - como catião com, pelo menos, um anião, que sejam fisiologicamente aceitáveis - especialmente quando aplicados em humanos e/ou mamíferos. Em especial entende-se no sentido deste invento, por este termo, o sal formado com um ácido fisiologicamente aceitável, a saber, sais da respectiva substância activa com ácidos inorgânicos ou orgânicos fisiologicamente aceitáveis - especialmente quando aplicados em humanos e/ou mamíferos. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis de determinados ácidos, são sais do ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido mállico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzólico, ácido 2,4,6-trimetilbenzólico, ácido α -lipóico, acetilglicina, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico. Particularmente preferido é o sal de cloridrato, o citrato e o hemicitrato.

Pelo termo do "sal formado com um ácido fisiologicamente aceitável" são entendidos no sentido deste invento, sais da respectiva substância activa com ácidos inorgânicos ou orgânicos fisiologicamente aceitáveis - especialmente quando aplicados em humanos e/ou mamíferos. Particularmente preferido é o cloridrato ou o citrato. Exemplos de ácidos fisiologicamente aceitáveis são: o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzólico, ácido 2,4,6-trimetilbenzólico, ácido α -lipóico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico.

Pelo termo do "sal fisiologicamente aceitável" formado com catiões ou bases são entendidos no sentido deste invento

sais de, pelo menos, um dos compostos de acordo com o invento - na maioria dos casos de um ácido (desprotonado) - como anião com, pelo menos, um catião de preferência inorgânico, que sejam fisiologicamente aceitáveis - especialmente quando aplicados em humanos e/ou mamíferos. Particularmente preferidos são os sais dos metais alcalinos e alcalino-terrosos, mas também sais de amónio, particularmente no entanto sais (mono-) ou (di-)sódicos, (mono-) ou (di-)potássicos, sais do magnésio ou do cálcio.

Pelo termo do "sal formado com um catião fisiologicamente aceitável" são entendidos no sentido deste invento sais de, pelo menos, um dos respectivos compostos como anião com, pelo menos, um catião inorgânico que seja fisiologicamente aceitável - especialmente quando aplicado em humanos e/ou mamíferos. Particularmente preferidos são os sais dos metais alcalinos e alcalino-terrosos, mas também sais de amónio, particularmente no entanto sais (mono-) ou (di-)sódicos, (mono-) ou (di-)potássicos, sais do magnésio ou do cálcio.

Para uma concretização preferida dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento é válido que

R^1 e R^2 independentemente um do outro representam H; C_{1-2} -alquilo em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

ou os radicais R^1 e R^2 em conjunto representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$.

Para uma outra concretização preferida dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento é válido que

R^1 e R^2 independentemente um do outro representam H, C_{1-5} -alquilo ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído, ou CHO,

R^3 representa heteroarilo não substituído ou mono- ou polissubstituído,

R^5 representa H, C_{1-5} -alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído, $COOR^{13}$,

R^6 representa H ou C_{1-5} -alquilo,

R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} independentemente uns dos outros representam H; C_{1-5} -alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ ou $N(CH_3)_2$ ou NO_2 .

Preferidos de acordo com o invento são também derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I nos quais

W representa NR^4 , O ou S, e X significa O, S, SO , SO_2 ou NR^{17} , de preferência O ou NR^{17} ,

R^1 e R^2 independentemente um do outro representam H; C_{1-4} -alquilo ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou CHO,

R^3 representa heteroarilo não substituído ou mono- ou polissubstituído,

R^4 representa H; C_{1-3} -alquilo mono- ou polissubstituído ou não substituído; $CO(CH_2)_mH$, com $m = 0$ a 2, e/ou

R^5 e R^6 em cada caso representam H, e/ou

R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} independentemente uns dos outros representam H; C_{1-5} -alquilo, OC_{1-3} -alquilo, em cada caso ramificados ou não ramificados, saturados ou insaturados, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ ou $N(CH_3)_2$ ou NO_2 ,

preferindo-se particularmente compostos nos quais W representa NR^4 e X representa O.

Para uma concretização particularmente preferida dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento é válido que

R^1 e R^2 independentemente um do outro significam H ou CH_3 , sendo que R^1 e R^2 não significam simultaneamente H.

Para uma concretização particularmente preferida dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento é válido que

R^3 significa tienilo ou piridilo.

Para uma concretização muito particularmente preferida dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento é válido que

o radical R^5 representa H, CH_3 , $COOCH_3$ ou CH_2OH ,

o radical R^6 representa H,

R^7 R^8 , R^9 e R^{10} independentemente uns dos outros significam H; C_{1-5} -alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ ou $N(CH_3)_2$ ou NO_2 ,

de preferência

os radicais R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} representam H

ou

um dos radicais R^6 , R^7 e R^8 representa H; C_{1-5} -alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ ou $N(CH_3)_2$ ou NO_2 , enquanto que os radicais restantes são H

ou

dois dos radicais R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} independentemente um do outro representarem H; C_{1-5} -alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ ou $N(CH_3)_2$ ou NO_2 , enquanto que os radicais restantes são H.

Particularmente preferidos são, além disso, compostos nos quais W significa NR⁴, X significa O e R⁴ significa H, CH₃, C₂H₅, acetilo, fenilo, benzilo ou COR¹², de preferência H.

Para uma concretização muito particularmente preferida dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento é válido que

R¹ e R² independentemente um do outro significam H ou CH₃, especialmente CH₃,

R³ significa piridilo ou tienilo

e/ou os radicais R⁵ R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ significam H e o radical R⁸ significa H ou F.

Particularmente preferidos são derivados espirocíclicos de ciclo-hexano provenientes do grupo que inclui

1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
2-acetil-1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno
1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, hemicitrato, diastereoisómero menos polar
1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato, diastereoisómero mais polar
1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, dimetanossulfonato; diastereoisómero mais polar
1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato; diastereoisómero menos polar
1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, hemicitrato; diastereoisómero menos polar

1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato; diastereoisómero mais polar

1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, hemicitrato; diastereoisómero menos polar

1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato; diastereoisómero mais polar

1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, dimetanossulfonato; diastereoisómero mais polar

1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, hemicitrato; diastereoisómero menos polar

1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato

1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato

1,1-[3-metilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato

1,1-[3-metilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato

opcionalmente também como mistura.

As substâncias de acordo com o invento actuam, por exemplo, no receptor ORL-1 que é relevante em relação a várias doenças, sendo, desta maneira, apropriadas para serem utilizadas como substância activa farmacêutica num medicamento. Um outro objecto do invento são, por isso, medicamentos contendo, pelo menos, um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento assim como, eventualmente, aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e/ou, eventualmente, ainda outras substâncias activas.

Além de, pelo menos, um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento, os medicamentos de acordo com o invento contêm, eventualmente, aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados, assim por exemplo, também materiais de suporte, substâncias de enchimento, solventes, diluentes, corantes e/ou aglutinantes e podem ser administrados como

formas de medicamento líquidas sob a forma de soluções para injecção, gotas ou sumos, como formas de medicamento semi-sólidas sob a forma de granulados, comprimidos, peletes, pensos, cápsulas, emplastros/pensos pulverizados ou aerossóis. A escolha das substâncias auxiliares etc. assim como as suas quantidades a aplicar dependem de como se pretende aplicar o medicamento: por via oral, peroral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal ou local, por exemplo na pele, nas mucosas ou nos olhos. Para a aplicação oral são adequadas preparações sob a forma de comprimidos, drageias, cápsulas, granulados, gotas, sumos e xaropes, para as aplicações parentérica, tópica e inalativa soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis, assim como sprays. Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento num depósito, sob a forma dissolvida ou num emplastro, eventualmente sob adição de agentes que fomentam a penetração na pele, são preparações de aplicação percutânea apropriadas. As formas de preparação aplicáveis por via oral ou percutânea podem libertar os derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento de modo retardado. Os derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento podem também ser aplicados em formas de depósito parentéricas de longa duração, como por exemplo implantes ou bombas implantadas. Em princípio é possível adicionar aos medicamentos de acordo com o invento outras substâncias activas que o perito conhece.

A quantidade de substância activa a administrar ao paciente varia em função do peso do paciente, do tipo de aplicação, da indicação e da gravidade da doença. Usualmente são aplicados 0,00005 a 50 mg/kg, de preferência 0,001 a 0,5 mg/kg, de, pelo menos, um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento.

Para todas as formas anteriormente mencionadas dos medicamentos de acordo com o invento é particularmente preferido se o medicamento contiver além de, pelo menos, um derivado espirocíclico de ciclo-hexano, ainda uma outra substância activa, especialmente um opióide, de preferência um opióide forte, particularmente morfina, ou um anestésico, de preferência hexobarbital ou halotano.

Numa forma preferida do medicamento, um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento está contido sob a forma de diastereoisómero e/ou enantiómero puro, sob a forma de racemato ou sob a forma de uma mistura não equimolar ou equimolar dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros.

Como se pode ver na introdução referente ao estado da técnica, o receptor ORL-1 foi identificado particularmente no âmbito da nocicepção. Em conformidade com isto, os derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento podem ser utilizados para a fabricação de um medicamento para o tratamento da dor, em especial de dor aguda, neuropática ou crónica.

Um outro objecto do invento é, por isso, a utilização de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento, para a fabricação de um medicamento para o tratamento da dor, em especial de dor aguda, visceral, neuropática ou crónica.

Em testes farmacológicos notou-se que os compostos de acordo com o invento são particularmente adequados para o tratamento do abuso de opióides, mas também como relaxante muscular ou anestésico. Um outro objecto do invento é, por isso, a utilização de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de sintomas de privação, do consumo abusivo e/ou dependência do álcool e/ou de drogas e/ou de medicamentos, como relaxante muscular ou anestésico, ou para a co-administração no tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para o tratamento de sintomas de privação e/ou para a redução do potencial de toxicodependência de opióides.

Um outro objecto do invento é a utilização de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de estados de ansiedade, do stress e de síndromes relacionadas com o stress, de depressões, epilepsia, da doença de Alzheimer, da demência senil, de disfunções cognitivas gerais, de dificuldades de aprendizagem e da

memória (como nootrópico), de disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, da hipotensão, da hipertensão, do tinitus, do prurido, da enxaqueca, de deficiências auditivas, da motilidade intestinal deficiente, de perturbações da ingestão alimentar, da anorexia, da obesidade, de perturbações locomotoras, da diarreia, da caquexia, da incontinência urinária ou como anticonvulsivo, para a diurese ou antinatriurese, para a ansiólise, para a modulação da actividade motora, para a modulação da descarga de neurotransmissores e o tratamento de doenças neurodegenerativas relacionadas com esta.

Neste âmbito pode ser preferido numa das utilizações anteriormente mencionadas, se um derivado espirocíclico de ciclo-hexano utilizado estiver presente sob a forma de diastereoisómero e/ou enantiómero puro, sob a forma de racemato ou sob a forma de uma mistura não equimolar ou equimolar dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros.

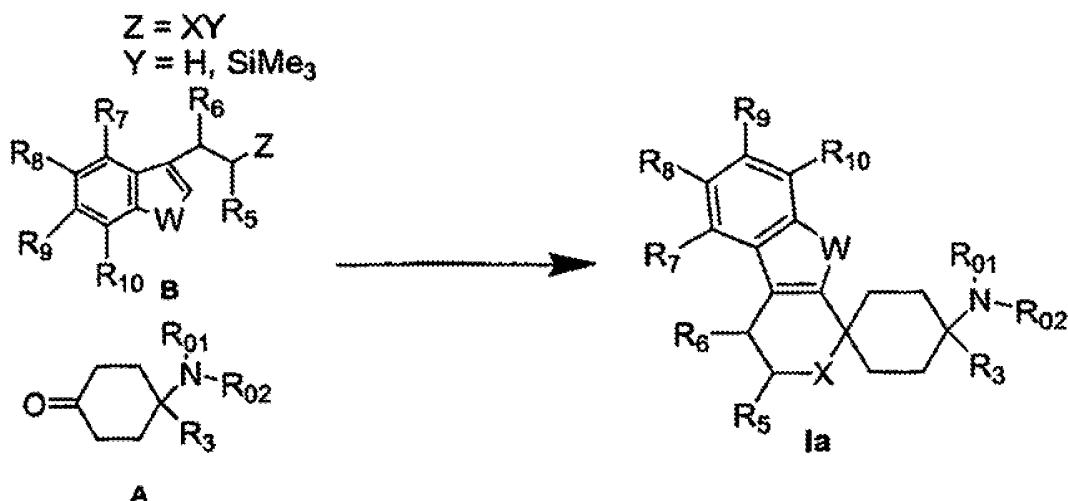
Um outro objecto do invento é um método para o tratamento, em especial numa das indicações que acabam de ser mencionadas, de um mamífero não humano ou de humanos que necessitem de um tratamento da dor, em especial da dor crónica, através de administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento ou de um medicamento de acordo com o invento.

Um outro objecto do invento é um processo para a produção dos derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com o invento, como referido na descrição e nos exemplos que se seguem. Particularmente adequado é neste caso um processo, no texto que se segue chamado processo principal, para a produção de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com o invento, com as etapas seguintes,

onde X, W, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm o significado indicado para os compostos de acordo com o invento de acordo com a fórmula I,

e

R^{01} e R^{02} têm o significado indicado para R^1 e R^2 nos compostos de acordo com o invento de acordo com a fórmula I, podendo além disso, independentemente um do outro, representar um grupo protector:



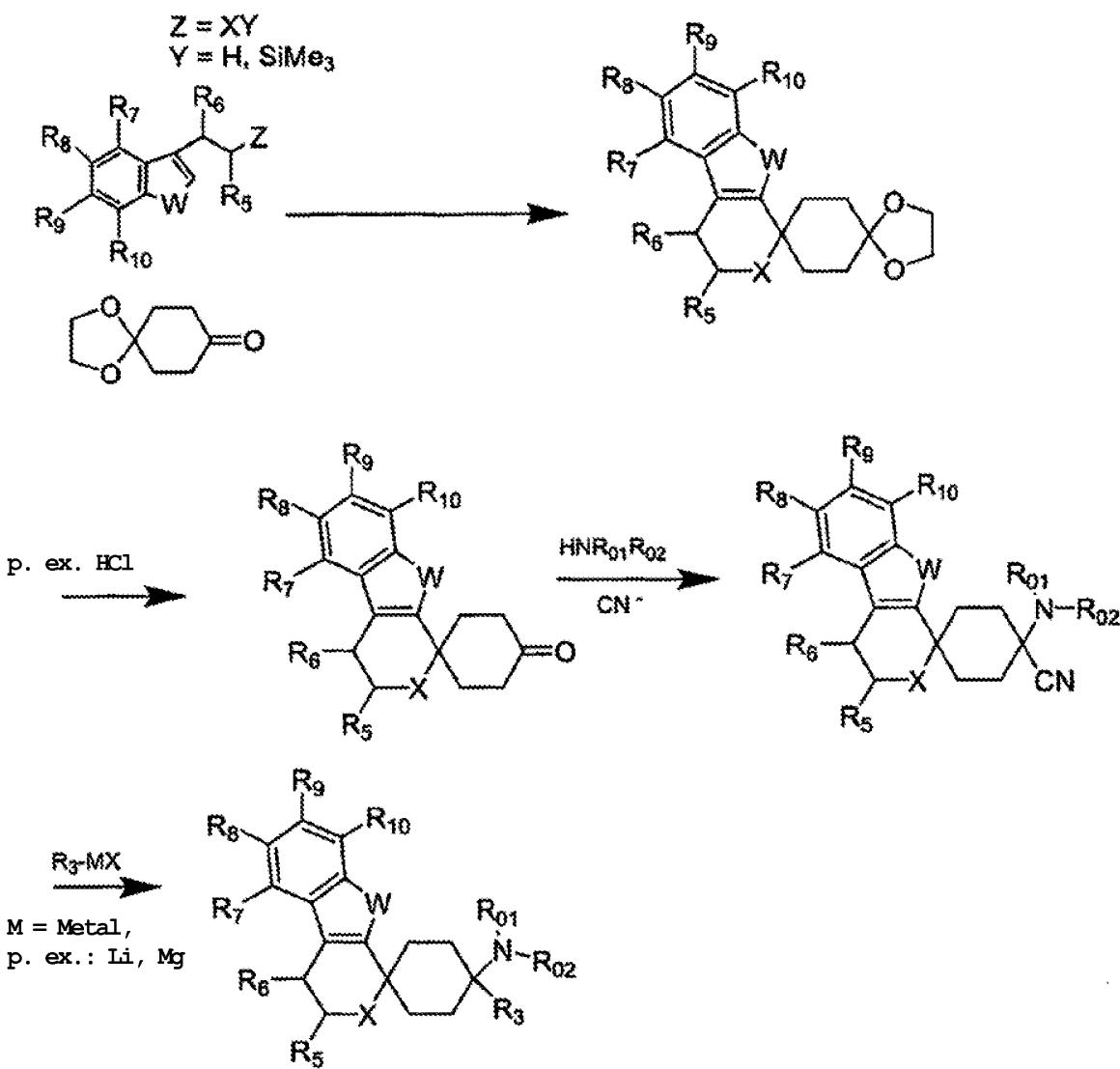
Para a produção dos compostos de fórmula geral Ia faz-se reagir cetonas de fórmula geral A com compostos heteroaromáticos de fórmula geral B, sob adição de um ácido ou de seu éster trimetilsilílico, por exemplo trifluorometanossulfonato de trimetilsílico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico ou ácido trifluoroacético num solvente adequado, por exemplo dicloroetano, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, éter dietílico ou nitrometano.

A produção de 4-aminociclo-hexanonas apropriadas é conhecida da literatura (Lednicer et al., *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 424-430; WO 0290317; US 4065573).

Alternativamente, a produção pode também ser realizada de acordo com o esquema seguinte, onde X, W, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm o significado indicado para os compostos de acordo com o invento de acordo com a fórmula I,

e

R^{01} e R^{02} têm o significado indicado para R^1 e R^2 nos compostos de acordo com o invento de acordo com a fórmula I, podendo além disso, independentemente um do outro, representar um grupo protector.

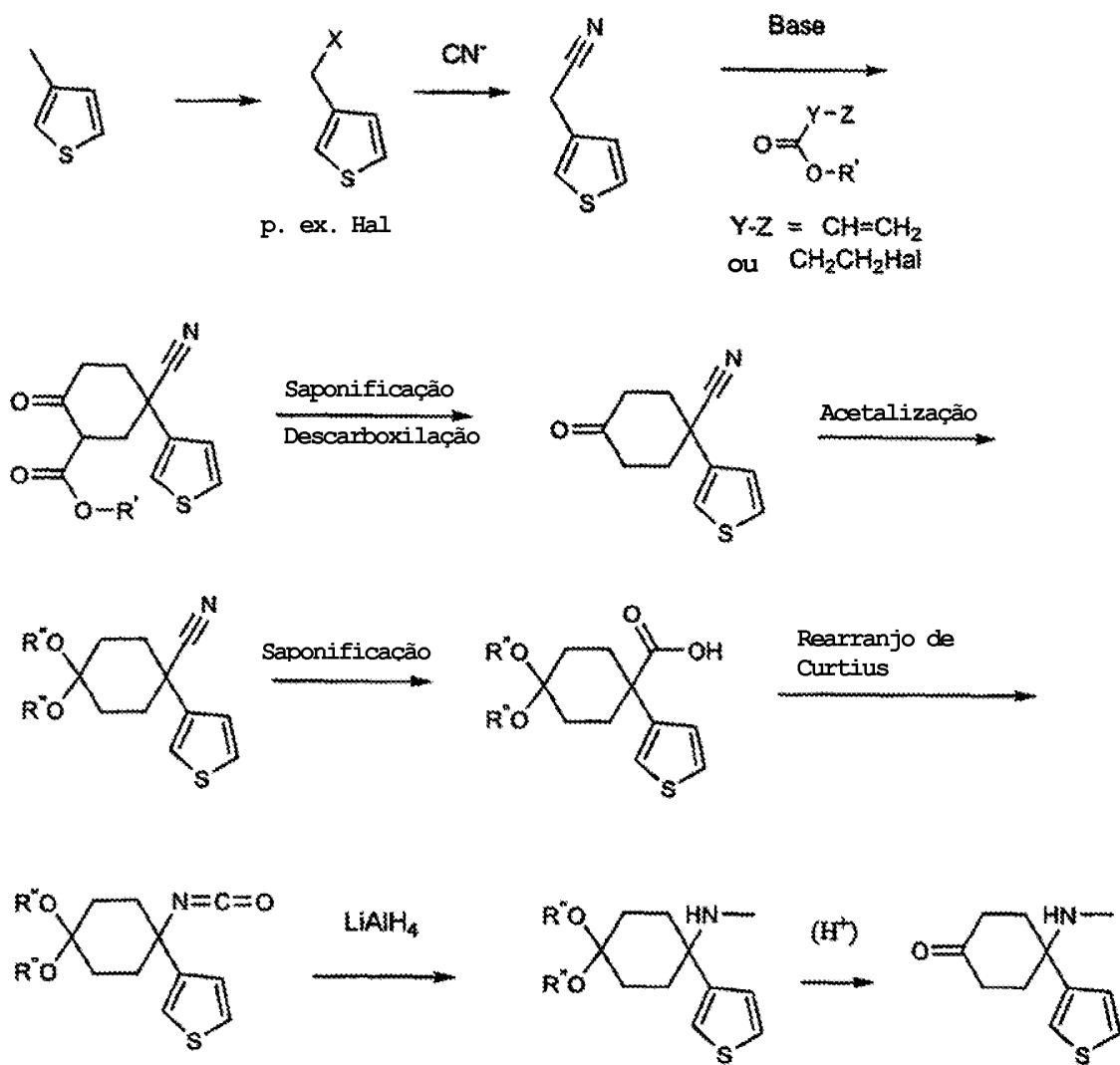


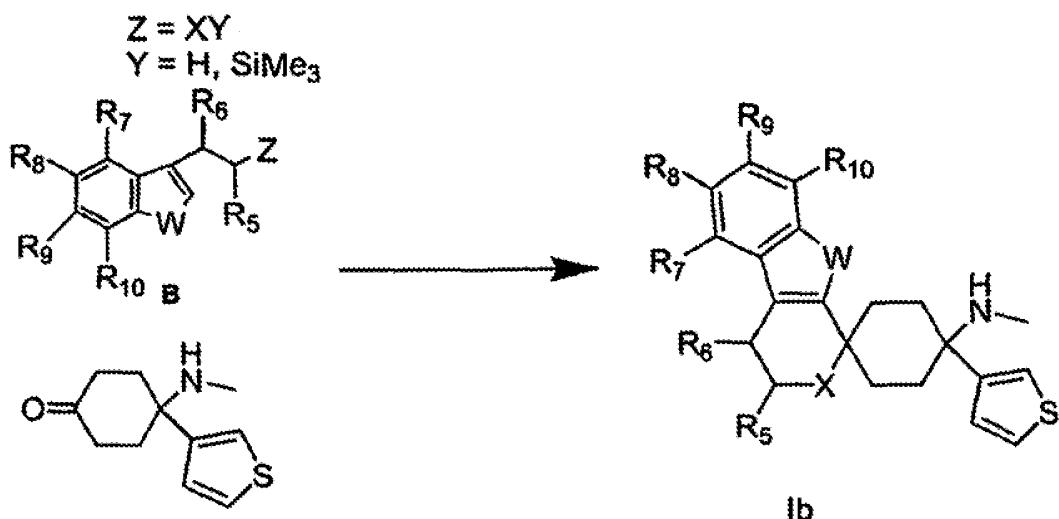
Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I nos quais X significa NR^{17} e R^{17} significa COR^{12} ou SO_2R^{12} , podem ser obtidos através de reacção de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I nos quais X significa NH , com um anidrido ou um cloreto de ácido sob adição de uma base, por exemplo trietilamina. De preferência, esta reacção é realizada sob irradiação com microondas.

Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I nos quais X significa SO ou SO_2 , podem ser obtidos através de reacção de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I nos quais X significa S , com um oxidante, por exemplo H_2O_2 .

Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano nos quais R^3 representa 3-tienilo e R^1 representa CH_3 e R^2 representa H ,

podem ser sintetizados de acordo com a descrição que se segue, onde R' e R'' independentemente um do outro representam um grupo protector:





Neste processo é introduzido um grupo abandonante, como por exemplo um halogéneo, de preferência bromo, no grupo metilo do 3-metiltiofeno, de acordo com métodos que o perito conhece, por exemplo através de bromação com *N*-bromo-succinimida num solvente inerte, como por exemplo benzeno, sob adição de um iniciador, como por exemplo peróxido de benzoílo e, eventualmente, sob aquecimento.

O produto desta maneira obtido, por exemplo 3-bromo-metiltiofeno, é transformado no nitrilo correspondente, utilizando uma fonte de cianeto, como por exemplo cianeto de sódio, por exemplo na presença de um sal de amónio quaternário, como por exemplo brometo de tetrabutilamónio, eventualmente sob aquecimento.

O tiofen-3-ilacetonitrilo desta maneira obtido é feito reagir na presença de um éster acrílico ou de um éster 3-bromopropiónico em excesso, de preferência com 2,3 equivalentes em mole de 3-bromopropionato de etilo, assim como na presença de uma base, por exemplo amida de sódio, num solvente aprótico, por exemplo tolueno, eventualmente sob aquecimento.

Os ésteres 5-ciano-2-oxo-5-tiofen-3-ilciclo-hexano-carboxílicos desta maneira obtidos podem ser saponificados e descarboxilados de acordo com processos familiares ao perito, de preferência através de aquecimento numa mistura de ácido clorídrico concentrado e ácido acético glacial, sob refluxo.

O grupo cetónico do 4-oxo-1-tiofen-3-ilciclo-hexano-carbonitrilo desta maneira obtido pode ser equipado com um grupo protector de acordo com processos familiares ao perito, de preferência através de acetalização, de particular preferência através de transformação no grupo protector etilenodioxi, muito particularmente através de aquecimento da cetona em tolueno, na presença de etilenoglicol e de um catalisador ácido, por exemplo ácido *para*-toluenossulfónico, sob aquecimento, de preferência sob refluxo.

O 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo desta maneira obtido pode ser transformado de acordo com processos familiares ao perito, através de saponificação do grupo nitrilo, no respectivo ácido carboxílico, por exemplo num meio básico, de preferência com hidróxido de sódio e etilenoglicol, sob refluxo. O ácido 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico desta maneira obtido pode ser transformado de acordo com processos familiares ao perito, no respectivo isocianato, de preferência por meio de transformações que decorrem à maneira de um rearranjo de Curtius, transformando-se, de preferência, o ácido carboxílico com azidofosfato de difenilo na presença de trietilamina em anisol, sob aquecimento sob refluxo, no isocianato.

O 8-isocianato-8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano desta maneira obtido pode ser transformado, por exemplo com hidreto de alumínio e lítio num solvente aprótico, de preferência tetra-hidrofurano, no respectivo composto metilaminado. A metil-(8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)amina desta maneira obtida pode ser desprotegida por catálise ácida, obtendo-se a 4-metilamino-4-tiofen-3-ilciclohexanona, transformando-a a seguir, por exemplo com compostos de fórmula geral B, em derivados espirocíclicos de ciclohexano.

Exemplos

Os exemplos que se seguem servem para pormenorizar melhor o invento, mas não limitam a ideia geral do invento.

Os rendimentos dos compostos produzidos não foram optimizados.

Nenhuma temperatura foi corrigida.

A indicação de "éter" significa éter dietílico, "EE" significa acetato de etilo, "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo e "THF" significa tetra-hidrofuran. A indicação de "equivalentes" significa equivalentes de quantidade material, "Pf." significa ponto de fusão ou intervalo de fusão, "Decom." decomposição, "RT" significa temperatura ambiente, "abs." absoluto (anidro), "rac." racémico; "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" dias, "Vol.%" por cento em volume, "m%" por cento em massa e "M" é uma indicação da concentração em mol/l.

Como fase estacionária para a cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 (0,040-0,063 mm) da empresa E. Merck, Darmstadt.

As análises cromatográficas em camada fina foram realizadas com placas de HPTLC prontas para uso, sílica gel 60 F 254, da firma E. Merck, Darmstadt.

As proporções de mistura dos eluentes para as análises cromatográficas são indicadas sempre em volume/volume.

Exemplos

Exemplo 1

1,1-[3-Dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazzafluoreno, mistura diastereoisomérica

4-Dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexanona (4,37 g, 20 mmol) e 2-(1H-indol-3-il)etilamina ("Triptamina", 3,2 g, 20 mmol) foram dissolvidas, sob argon, em MeOH anidro (200 ml). Ao cabo de um tempo reaccional de 24 h, o MeOH foi removido por destilação, o resíduo oleoso amarelo foi suspenso em 1,2-dicloroetano (200 ml), foi adicionado ácido trifluoroacético (20 ml) e agitou-se durante 2 h à RT. Para o processamento, a preparação foi diluída com água (100 ml) e ajustada com NaOH (5 mol/l) ao pH 11. Após a adição de EE (50 ml) precipitou-se, ao agitar, um sólido branco que foi separado por aspiração através de um filtro de fibra de vidro. O sólido

foi lavado com água (3×25 ml) e seco sob vácuo. O 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-di-hidro-1*H*-2,9-diazafluoreno foi obtido sob a forma de uma mistura diastereoisomérica (4,9 g de um sólido branco, Pf. 122-125°C).

Exemplo 2

2-Acetyl-1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-di-hidro-1*H*-2,9-diazafluoreno

O 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-di-hidro-1*H*-2,9-diazafluoreno obtido de acordo com o exemplo 1 (200 mg, 0,56 mmol) foi dissolvido em piridina (5 ml), anidrido acético foi adicionado gota a gota (484 μ l, 5,6 mmol) e agitou-se durante 5 d à RT. Para o processamento, a piridina foi removida por destilação no vaporizador rotativo, o resíduo foi diluído com água (10 ml), ajustado com NaOH 5 M ao pH 11 e extraído com EE (3×10 ml). Dos extractos orgânicos reunidos precipitou-se um sólido que foi separado por aspiração e foi seco. Foram obtidos 160 mg de um sólido branco diastereoisomericamente puro. 150 mg (0,37 mmol) deste sólido foram dissolvidos em etanol quente (10 ml) e foi-lhe adicionada uma solução também quente de ácido cítrico (72 mg, 0,37 mmol) em etanol (1 ml). Após o arrefecimento a cerca de 5°C, a preparação foi deixada em repouso durante 4 h e, a seguir, concentrada até à secura. O citrato de 2-acetyl-1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-di-hidro-1*H*-2,9-diazafluoreno foi obtido deste modo com um rendimento de 222 mg (espuma branca, Pf. 108-112°C).

Exemplo 3

1,1-[3-Dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-di-hidro-1*H*-2-oxa-9-tiafluoreno, citrato

Sob árgon, foram dissolvidos 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexanona (218 mg, 1 mmol) e 2-benzo[b]tiofen-2-iletanol (178 mg, 1 mmol) em DCM abs. (5 ml), foi adicionado ácido metanossulfónico (3 ml) e a preparação foi agitada durante 3 d à RT. Para o processamento, foi adicionado gelo (5 g) e água (30 ml) à mistura reaccional. A seguir à neutralização com hidrogenocarbonato de sódio (4,4 g, 52 mmol) e à adição de NaOH 5 M (1 ml), foi adicionado DCM (10

ml), a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (2×30 ml). Após a secagem, as fases orgânicas reunidas foram concentradas e o resíduo (375 mg) foi separado por cromatografia em sílica gel (45 g, eluente: EE/metanol 10:1, a seguir 4:1, depois metanol). O produto em bruto foi obtido com um rendimento de 143 mg (0,377 mmol) sob a forma de um sólido branco (Pf. 155-168°C), foi dissolvido em etanol (10 ml) a 50°C, foi-lhe adicionado ácido cítrico (72 mg, 0,377 mmol) dissolvido em etanol quente (3 ml), agitou-se durante 2 h à RT e a mistura foi concentrada a 5 ml. O sólido precipitado nesta operação foi separado por aspiração e lavado com etanol (2×1 ml). O citrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-di-hidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno foi obtido com um rendimento de 179 mg (sólido branco, Pf. 189-191°C).

Exemplo 4

1,1-[3-Dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, hemicitrato, diastereoisómero menos polar

4-Dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexanona (654 mg, 3 mmol) e 2-(1H-indol-3-il)etanol ("Tryptophol", 483 mg, 3 mmol) foram colocados em DCM (50 ml), no espaço de 3 min foi adicionado ácido metanossulfônico (400 µl, 6,2 mmol) e agitou-se durante 70 h à RT. Para o processamento, foi adicionado NaOH 2 M (15 ml) à mistura reaccional, agitou-se durante 20 min, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa remanescente foi extraída com diclorometano (3×20 ml). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água (2 x 30 ml), secas, filtradas e concentradas. O resíduo obtido foi cromatografado em sílica gel (60 g, EE/etanol 2:1) e a base do diastereoisómero menos polar do produto-alvo foi obtida com um rendimento de 123 mg. 108 mg (0,3 mmol) da mesma foram dissolvidos em etanol quente (15 ml), foi-lhes adicionada uma solução etanólica também quente de ácido cítrico (58 mg, 0,3 mmol em 1 ml) e a preparação foi deixada em repouso durante 12 h a 5°C. O sólido resultante foi separado por aspiração. O hemicitrato do diastereoisómero menos polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole foi obtido desta maneira com um rendimento de 79 mg (sólido branco, Pf. 255-260°C).

Exemplo 5

1,1-[3-Dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato, diastereoisómero mais polar

Como descrito para o Exemplo 4, foram também obtidos 415 mg do diastereoisómero mais polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-indole. 400 mg (1,1 mmol) do mesmo foram dissolvidos em etanol quente (12 ml) e foi adicionada uma solução etanólica quente de ácido cítrico (ao todo 211 mg, 1,1 mmol in 2 ml). A preparação foi deixada em repouso durante 2 h a 5°C e, a seguir, concentrada até à secura. O citrato do diastereoisómero mais polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)-pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole foi obtido desta maneira com um rendimento de 612 mg (sólido vítreo branco, Pf. 96-100°C).

Exemplo 6

1,1-[3-Dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, dimetanossulfonato

e

Exemplo 7

1,1-[3-Dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato

4-Dimetilamino-4-(2-tienil)ciclo-hexanona (223 mg, 1 mmol) e 2-(1*H*-indol-3-il)etanol (161 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em DCM abs. e foi-lhes adicionado ácido metano-sulfónico (0,071 ml, 1,1 mmol). Agitou-se durante 16 h à RT, precipitando-se o diastereoisómero mais polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, sob a forma do dimetanossulfonato (Exemplo 6). O sólido cinzento claro foi obtido com um rendimento de 25% (117 mg; Pf. 132°C).

Ao filtrado foi adicionado NaOH 1 M (20 ml) e agitou-se durante 16 h à RT. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída com DCM e as fases orgânicas reunidas foram concentradas. Desta maneira foi obtida uma mistura de

substâncias que foi separada por cromatografia [sílica gel G (20 g); EE/metanol 8:11. Desta maneira foi obtido o diastereoisómero menos polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole com um rendimento de 54% (196 mg, Pf. 235-238°C) e o diastereoisómero mais polar, com um rendimento de 10% (38 mg).

Para a produção do citrato, o diastereoisómero menos polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole (170 mg, 0,46 mmol) foi dissolvido sob aquecimento em etanol (50 ml) e foi-lhe adicionado ácido cítrico (98 mg, 0,51 mmol) em etanol (5 ml). Agitou-se durante 1 h à RT. O citrato (exemplo 7) foi obtido sob a forma de um composto incolor com um rendimento de 60% (153 mg; Pf. 222-225°C).

Exemplo 8

1,1-[3-Dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, hemicitrato

e

Exemplo 9

1,1-[3-Dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato

A 4-dimetilamino-4-(3-tienil)ciclo-hexanona (223 mg, 1 mmol) e 2-(1*H*-indol-3-il)etanol (161 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em DCM abs. (50 ml) e foi-lhes adicionado ácido metanossulfónico (0,13 ml, 2,0 mmol). A preparação foi agitada durante 2 d à RT, precipitando-se uma parte do diastereoisómero mais polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole sob a forma do metanossulfonato. O sólido foi separado por aspiração, lavado com DCM e obtido com um rendimento de 12% (55 mg). Ao filtrado foi adicionado NaOH 0,5 M (20 ml) e agitou-se durante 2 h à RT, precipitando-se o diastereoisómero menos polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole sob a forma de um sólido incolor que foi obtido após filtração, com um rendimento de 38% (138 mg) e com um Pf. de 291-294°C. A fase orgânica do filtrado foi separada e a fase aquosa foi

extraída com DCM (2×20 ml). As fases orgânicas reunidas forneceram uma mistura diastereoisomérica (184 mg, 50%). A seguir à adição de metanol (10 ml) foi apenas dissolvido o diastereoisómero mais polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole (45 mg, 12%, Pf. 235-238°C), o resíduo era o diastereoisómero menos polar.

Para a produção do citrato, o diastereoisómero menos polar de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole (111 mg, 0,3 mmol) foi suspenso em etanol (35 ml) sob aquecimento, a 50°C, e foi-lhe adicionado ácido cítrico (60 mg, 0,31 mmol) em etanol (5 ml). Agitou-se durante 16 h à RT. O hemicitrato (Exemplo 8) precipitado foi separado por aspiração e lavado com etanol (2×5 ml). O composto incolor foi obtido com um rendimento de 79% (110 mg; Pf. 246-250°C).

O diastereoisómero mais polar (81 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em etanol (20 ml), foi-lhe adicionado ácido cítrico (46 mg, 0,24 mmol) em etanol (3 ml) e agitou-se durante 16 h à RT. A mistura transparente foi concentrada a 3 ml, foi-lhe adicionado éter dietílico (40 ml) e agitou-se durante 15 min à temperatura ambiente. O citrato mais polar precipitou-se sob a forma de um sólido incolor com um rendimento de 63% (77 mg; Pf. 245-248°C).

Exemplo 10

1,1-[3-Dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, hemicitrato

e

Exemplo 11

1,1-[3-Dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato

4-Dimetilamino-4-(2-tienil)ciclo-hexanona (223 mg, 1 mmol) e 5-fluoro-2-(1H-indol-3-il)etanol (179 mg, 1 mmol) foram colocados em DCM abs. (50 ml) e foi-lhes adicionado ácido metanossulfónico (0,13 ml, 2,0 mmol). A preparação foi agitada durante 20 h à RT e, a seguir, foi-lhe adicionado

NaOH 0,5 M (20 ml) e agitou-se durante 2 h à RT. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM. Das fases orgânicas foi obtida uma mistura diastereoisomérica de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole (382 mg). Esta foi recristalizada a partir de propan-2-ol (70 ml), precipitando-se o diastereoisómero menos polar (165 mg, 43%). Do filtrado foi isolada, a seguir à sua concentração, uma mistura diastereoisomérica (211 mg). Após a separação cromatográfica desta mistura [sílica gel G (40 g); EE/ciclo-hexano 1:1 (400 ml), EE (400 ml), EE/metanol 4:1 (300 ml)] foram obtidos o diastereoisómero menos polar (67 mg, 17%, Pf. 225-230°C) e o diastereoisómero mais polar (110 mg, 29%, Pf. 197-202°C) sob a forma de sólidos incolores.

Para a produção do citrato, o diastereoisómero menos polar (165 mg, 0,43 mmol) foi suspenso, sob aquecimento, em etanol (50 ml) e foi-lhe adicionado ácido cítrico (93 mg, 0,48 mmol) em etanol (5 ml). Agitou-se durante 30 min a 50°C e durante 16 h à RT. O hemicitrato foi separado por aspiração e lavado com etanol. O composto incolor foi obtido com um rendimento de 54% (111 mg; Pf. 199-201°C (Exemplo 10).

O diastereoisómero mais polar (91 mg, 0,236 mmol) foi dissolvido em etanol (15 ml) a 40°C, foi-lhe adicionado ácido cítrico (52 mg, 0,27 mmol) em etanol (5 ml) e agitou-se durante 2 h à RT. A solução foi concentrada a 3 ml, foi-lhe adicionado éter (40 ml) e agitou-se durante 16 h à RT. O hemicitrato mais polar precipitou-se sob a forma de um sólido incolor com um rendimento de 93% (106 mg; Pf. 137-140°C) (Exemplo 11).

Exemplo 12

1,1-[3-Dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, dimetanossulfonato

e

Exemplo 13

1,1-[3-Dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, hemicitrato

4-Dimetilamino-4-(3-tienil)ciclo-hexanona (446,6 mg, 2 mmol) e 5-fluoro-2-(1H-indol-3-il)etanol (394,4 mg, 2 mmol)

foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano abs. (30 ml) e foi-lhes adicionado ácido metanossulfónico (0,13 ml, 2 mmol). A preparação foi agitada durante 20 h à RT. A seguir, o metanossulfonato do diastereoisómero mais polar precipitado foi separado por aspiração e lavado com 1,2-dicloroetano. O sólido cinzento claro foi obtido com um rendimento de 76% (733 mg; Pf. 143-145°C) (Exemplo 12).

Ao filtrado foi adicionado NaOH 1 M (30 ml) e agitou-se durante 2 h à RT, precipitando-se o diastereoisómero menos polar sob a forma de um sólido incolor que foi obtido com um rendimento de 8% (58,5 mg). As fases do filtrado foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas reunidas continham uma mistura diastereoisomérica (300,3 mg).

Para a produção do citrato, a mistura diastereoisomérica (126 mg, 0,33 mmol) foi suspensa, sob aquecimento, a 50°C, em etanol (100 ml) e foi-lhe adicionado ácido cítrico (69,2 mg, 0,36 mmol) em etanol (5 ml). Agitou-se durante 2 h à RT e a mistura foi guardada durante a noite a 10°C. O hemicitrato precipitado do diastereoisómero menos polar foi separado por aspiração. O composto incolor foi obtido com um rendimento de 60% (94 mg; Pf. 227-229°C) (Exemplo 13).

Exemplo 14

1,1-[3-Metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole, citrato

4-Metilamino-4-tiofen-2-ilciclo-hexanona (418,6 mg, 2,0 mmol) e 2-(1*H*-indol-3-il)etanol (322,4 mg, 2,0 mmol) foram dissolvidos em 50ml de DCM e foi-lhes adicionado rapidamente ácido trifluorometanossulfónico (0,18 ml, 2,03 mmol). Após uma agitação de 20 h à RT, a preparação foi agitada durante 20 min com 20 ml de NaOH 2 M. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas reunidas foram concentradas sob vácuo até à secura e o resíduo foi suspenso em 25 ml de metanol. O sólido incolor foi separado por aspiração e, desta maneira, foi obtido 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indole com um rendimento de 363 mg (51%).

Para a produção do citrato, 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole (352 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em etanol quente (30 ml) e foi-lhe adicionado ácido cítrico (200 mg, 1,04 mmol) em etanol quente (5 ml). A mistura foi deixada em repouso durante 15 h a 5°C. O citrato precipitado foi separado por aspiração e obtido sob a forma de um composto incolor com um rendimento de 69% (377 mg; Pf. 201-203°C) (Exemplo 14).

Exemplo 15

1,1-[3-Metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato

4-Metilamino-4-tiofen-2-ilciclo-hexanona (418,6 mg, 2,0 mmol) e 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanol (358,3 mg, 2,0 mmol) foram dissolvidos em 50 ml de DCM e foi-lhes adicionado rapidamente ácido trifluorometanossulfónico (0,18 ml, 2,03 mmol). Após uma agitação de 20 h à RT, a preparação foi agitada durante 20 min com 20 ml de NaOH 2 M. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas reunidas foram concentradas sob vácuo até à secura e o resíduo suspenso em metanol. O sólido incolor foi separado por aspiração e, desta maneira, foi obtido 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano-[3,4-b]-6-fluoroindole com um rendimento de 697 mg (94%).

Para a produção do citrato, o éter espirocíclico (680 mg, 1,84 mmol) foi dissolvido em etanol quente (50 ml) e foi-lhe adicionado ácido cítrico (384 mg, 2,0 mmol) em etanol quente (10 ml). A mistura foi deixada em repouso durante 15 h a 5°C. O citrato precipitado foi separado por aspiração e obtido sob a forma de um composto incolor com um rendimento de 67% (694 mg; Pf. 207-209°C) (Exemplo 15).

3-Bromometiltiofeno

N-Bromossuccinimida (35,6 g; 0,20 mol) e peróxido de benzoílo (0,4 g; 0,0013 mol) foram adicionados em pequenas porções, no espaço de 90 min a 90°C, a uma mistura de 3-metiltiofeno (22 g; 0,203 mol) e peróxido de benzoílo (0,4 g; 0,0013 mol) em benzeno anidro. Estando completa a reacção (controlo da reacção através de cromatografia em camada

finas), a mistura foi arrefecida a 0°C e foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo. Foram obtidos 34 g de 3-bromometiltiofeno (líquido castanho avermelhado).

Tiofen-3-ilacetonitrilo

Cianeto de sódio (12,03 g; 0,25 mol) e quantidades catalíticas de brometo de tetra-*n*-butilamónio foram adicionados a uma mistura de 3-bromometiltiofeno (29 g; 0,16 mol) em diclorometano (175 ml) e água (50 ml). A mistura reacional foi agitada sob refluxo. Estando completa a reacção (controlo da reacção através de cromatografia em camada fina), a fase orgânica foi separada e lavada com água (3×500 ml), a seguir seca (sulfato de sódio) e concentrada sob vácuo. Uma purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, éster acético a 3% em *n*-hexano) forneceu 9 g de tiofen-3-ilacetonitrilo (44%; líquido castanho avermelhado).

5-Ciano-2-oxo-5-tiofen-3-ilciclo-hexanocarboxilato de etilo

A tiofen-3-ilacetonitrilo (27,5 g; 0,22 mol) dissolvido em 350 ml de tolueno foi adicionado 3-bromopropionato de etilo (96,14 g; 0,53 mol). A seguir foi adicionada em pequenas porções, amida de sódio (74,03 g; 1,9 mol), no espaço de 1 h a uma temperatura de 0 a 10°C. A seguir, a mistura reacional foi agitada durante cerca de 1 h, sob refluxo. Estando completa a reacção (controlo da reacção através de cromatografia em camada fina), o excesso de amida de sódio foi destruído através de ácido acético/água (500 ml; 2:1) a uma temperatura de 0 a 5°C. A fase orgânica foi separada e neutralizada com solução de hidrogenocarbonato de sódio (300 ml), seca (sulfato de sódio) e concentrada sob vácuo. Foram obtidos 40 g de 5-ciano-2-oxo-5-tiofen-3-ilciclo-hexanocarboxilato de etilo (líquido amarelo).

4-Oxo-1-tiofen-3-ilciclo-hexanocarbonitrilo

5-Ciano-2-oxo-5-tiofen-3-ilciclo-hexanocarboxilato de etilo (40 g; 0,14 mol) dissolvido numa mistura de ácido clorídrico concentrado (200 ml) e ácido acético glacial (400 ml) foi aquecido, sob agitação, durante cerca de 4 h sob refluxo. Estando completa a reacção (controlo da reacção

através de cromatografia em camada fina), foi adicionada água (100 ml) e a mistura foi neutralizada com lixívia de soda cáustica aquosa (200 ml), assim como extraída com éster acético (2×400 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio (200 ml) e água (100 ml), seca (sulfato de sódio) e concentrada sob vácuo. Uma purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, éster acético a 25% em *n*-hexano) forneceu 12,5 g de 4-oxo-1-tiofen-3-ilciclohexanocarbonitrilo (42%; sólido amarelo pálido).

8-Tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

A 4-oxo-1-tiofen-3-ilciclo-hexanocarbonitrilo (22 g; 0,107 mol) dissolvido em tolueno (500 ml) foram adicionadas quantidades catalíticas de ácido *para*-toluenossulfónico e etilenoglicol (13,3 g; 0,21 mol). A mistura reacional foi agitada durante cerca de 2 h, sob refluxo. Estando completa a reacção (controlo da reacção através de cromatografia em camada fina), a fase de tolueno foi separada, lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio (200 ml), seca (sulfato de sódio) e concentrada sob vácuo. Foram obtidos 25 g de 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro-[4.5]-decano-8-carbonitrilo (95%; sólido incolor).

Ácido 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico

A 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (25 g; 0,095 mol) dissolvido em etilenoglicol (226 ml) foi adicionado hidróxido de potássio (28 g; 0,5 mol). A mistura reacional foi agitada durante cerca de 12 h, sob refluxo. Estando completa a reacção (controlo da reacção através de cromatografia em camada fina), a mistura reacional foi ajustada ao pH cerca de 1 com ácido clorídrico diluído. O precipitado resultante foi filtrado e seco. Foram obtidos 15 g de ácido 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (55%; sólido amarelo pálido).

8-Isocianato-8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

A ácido 8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (15 g; 56 mmol) dissolvido em anisol (160 ml) foram adicionados azidofosfato de difenilo (15,4 g; 56 mmol)

e trietilamina (5,66 g; 55 mmol). A mistura reaccional foi aquecida durante 2 h a uma temperatura de 90 a 100°C. Estando completa a reacção (controlo da reacção por cromatografia em camada fina), a mistura foi purificada através de cromatografia em coluna (sílica gel, éster acético a 10% em *n*-hexano). Foram obtidos 6 g de 8-isocianato-8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (41%; líquido incolor).

Metil-(8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)amina

A 8-isocianato-8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (6 g; 22,6 mmol) dissolvido em THF anidro (70 ml) foi adicionado em pequenas porções, hidreto de alumínio e lítio (1,7 g), a uma temperatura de 0 a 5°C. A mistura reaccional foi agitada durante cerca de 1,5 h, sob refluxo. Estando completa a reacção (controlo da reacção através de cromatografia em camada fina), o excesso de hidreto de alumínio e lítio foi destruído através de uma solução aquosa saturada de sulfato de sódio (20 ml). O precipitado resultante foi filtrado através de Celite. O filtrado foi concentrado e extraído com éster acético (3×100 ml). A fase orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio) e concentrada sob vácuo. Uma purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, ácido acético a 50% em *n*-hexano) forneceu 2,5 g de metil-(8-tiofen-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)amina (43%; sólido branco de baixo ponto de fusão).

Exemplo 16

1,1-[3-Metilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9]-tetrahidropirano-[3,4-b]indole, citrato

O Exemplo 16 foi sintetizado em analogia com o exemplo 14, a partir de 4-metilamino-4-tiofen-3-ilciclo-hexanona e 2-(1*H*-indol-3-il)etanol.

Exemplo 17

1,1-[3-Metilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato

O Exemplo 17 foi sintetizado em analogia com o Exemplo 15, a partir de 4-metilamino-4-tiofen-3-ilciclo-hexanona e 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etanol.

Testes referentes à eficácia dos compostos de acordo com o invento

Medição da ligação ao ORL-1

Os derivados de ciclo-hexano de fórmula geral I foram testados num ensaio de ligação ao receptor com ^3H -nociceptina/orfanina FQ com membranas de células recombinantes de CHO-ORL-1. Este sistema de testa foi realizado de acordo com o método apresentado por Ardati et al. (*Mol. Pharmacol.*, 51, 1997, pp. 816-824). Nestes ensaios, a concentração de ^3H -nociceptina/orfanina FQ era de 0,5 nM. Os ensaios de ligação foram realizados em cada caso com 20 μg de proteína membrânica por 200 μl de preparação em Hepes 50 mM do pH 7,4, MgCl_2 10 mM e EDTA 1 mM. A ligação ao receptor ORL-1 foi determinada utilizando em cada caso 1 mg de pérolas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por meio de uma incubação de uma hora da preparação à RT e medição subsequente num contador de cintilação Trilux (Wallac, Finlândia). A afinidade é indicada na Tabela 1 sob a forma do valor K_i nanomolar ou em % de inibição a $c = 1 \mu\text{M}$.

Medição da ligação μ

A afinidade para o receptor opióide μ humano foi determinada numa preparação homogénea em placas de microtitulação. Para esta finalidade foram incubadas séries de diluição do respectivo derivado substituído de ciclo-hexil-1,4-diamina a ensaiar, com uma preparação de membrana do receptor (15-40 μg de proteína por 250 μl de preparação de incubação) de células CHO-K1 que expressam o receptor opióide μ humano (preparação de membrana de receptor RB-HOM da empresa NEN, Zaventem, Bélgica), na presença de 1 nmol/l do ligando radioactivo $[^3\text{H}]$ -naloxona (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) assim como de 1 mg de pérolas WGA-SPA (*Wheat germ agglutinin SPA* da empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemanha), num volume total de 250 μl , durante 90 minutos à temperatura ambiente. Como tampão de incubação utilizou-se Tris-HCl 50 mmol/l com suplemento de 0,05% em peso de azida de sódio e com 0,06% em peso de albumina de soro bovino. Para determinação da ligação não específica foi adicionada além disso, naloxona 25 $\mu\text{mol/l}$. Terminado o tempo

de incubação de noventa minutos, as placas de microtitulação foram centrifugadas durante 20 minutos a 1000 g e foi medida a radioactividade num contador β (Microbeta-Trilux, empresa Perkin Elmer Wallac, Freiburg, Alemanha). Foi determinada a deslocação percentual do ligando radioactivo da sua ligação ao receptor opióide μ humano, a uma concentração de 1 μ mol/l das substâncias a testar e indicado sob a forma de inibição percentual (% de inibição) da ligação específica. Partindo da deslocação percentual por concentrações diferentes dos compostos de fórmula geral I a ensaiar, foram calculadas, em parte, concentrações de inibição IC_{50} , as quais provocam uma deslocação de 50 por cento do ligando radioactivo. Através de conversão por meio da relação Cheng-Prusoff foram obtidos os valores Ki para as substâncias a ensaiar.

Exemplo n°	ORL-1	OR μ _Nal
	Ki (nM) ou % de inibição	Ki (nM) ou % de inibição
1	1,60	2,80
3	49%	140,00
4	0,49	0,08
5	29%	210,00
6	37%	47%
7	0,56	0,27
8	0,26	0,12
10	0,66	0,09
11	41%	53%
12	59%	150,00
13	0,61	0,08

Ensaio de analgesia num teste "tail flick" no rato

Em cada caso, os ratos foram colocados individualmente numa gaiola de teste e a base da cauda foi exposta ao raio térmico focalizado de uma lâmpada eléctrica (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). A intensidade da lâmpada foi ajustada de modo a que o tempo desde o ligar da lâmpada até ao retirar repentina da cauda (latência da dor) em ratos não tratados, fosse de 3 a 5 segundos. Antes da aplicação das soluções que continham o composto de acordo com o invento ou das respectivas soluções comparativas, os ratos foram duas vezes pré-testados no espaço de cinco minutos e foi calculada a média destas medições, como média dos testes prévios.

A seguir, as soluções do composto de acordo com o invento de fórmula geral I, assim como as soluções comparativas foram aplicadas por via intravenosa. A medição da dor foi realizada em cada caso 10, 20, 40 e 60 minutos depois da aplicação intravenosa. O efeito analgésico foi determinado sob a forma de subida da latência da dor (% do efeito antinociceptivo máximo possível), de acordo com a fórmula seguinte:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

Nesta fórmula, o tempo T_0 é o tempo de latência antes da aplicação, o tempo T_1 é o tempo de latência depois da aplicação da combinação de substâncias activas e o tempo T_2 é a duração máxima de exposição (12 segundos).

Exemplo nº	“Tail Flick” (rato, i.v.) ED ₅₀
7	3,5 µg/kg
10	0,028 mg/kg
13	0,027 mg/kg

Para o Exemplo 7 é observado um outro efeito no rato: provoca relaxamento muscular e anestesia.

O Exemplo 7 apresenta preferência de local reduzida em comparação com opióides μ puros (como por exemplo morfina) (ver Tzschenk, T.M. 1998, *Prog. Neurobiol.*, 56, 613-672).

Salto de privação (“Jumping test”) no rato

“Jumping test” no rato: Ensaio para determinação da dependência física segundo o método de Saelens *et al.*, 1971.

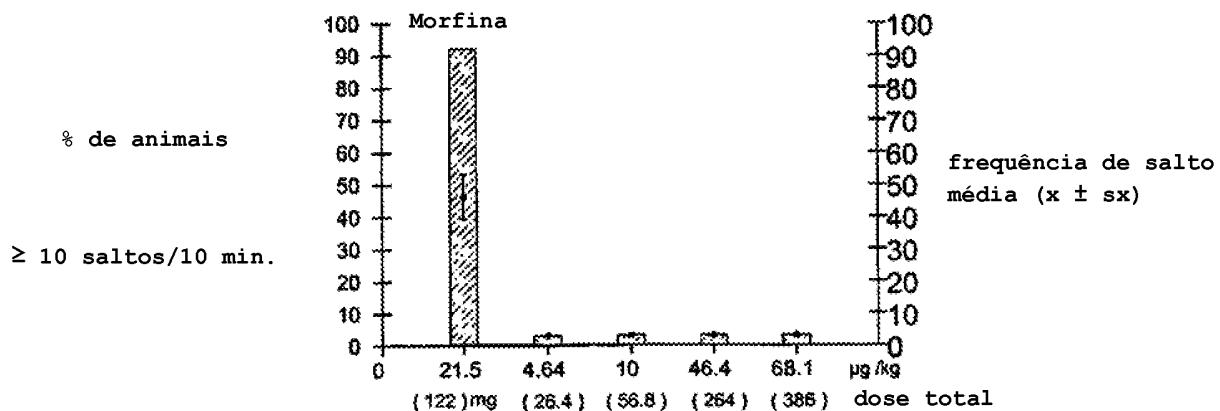
As substâncias a testar são aplicadas por via intraperitoneal, ao todo 7x durante dois dias. São realizadas 5 aplicações no primeiro dia às 9:00, 10:00, 11:00, 13:00 e 15:00 horas e no segundo dia, às 9:00 e 11:00 horas, respectivamente. As primeiras 3 aplicações são dadas em dosagens crescentes (esquema de doseamento) e as seguintes na dosagem da terceira. A privação é precipitada 2 horas depois da última aplicação de substância, com naloxona 30 mg/kg

(i.p.). Imediatamente a seguir, os animais são colocados individualmente em caixas de observação transparentes (altura 40 cm, diâmetro 15 cm) e são contadas as reacções de salto durante 15 minutos, em cada caso em períodos de 5 minutos. A título de comparação/padrão é também utilizada morfina numa determinada dosagem.

A quantificação da privação é realizada através do número de saltos 0 a 10 min após a aplicação da naloxona. É determinado o número de animais por grupo que deram mais de 10 saltos/10 min e documentado como "% de animais positivos". Além disso é calculada a frequência média de saltos dentro do grupo. Em cada grupo são utilizados 12 animais.

A Figura que se segue mostra a intensidade do salto de privação induzido pela naloxona, no rato, em função da dose, para o Exemplo 7.

Exemplo 7

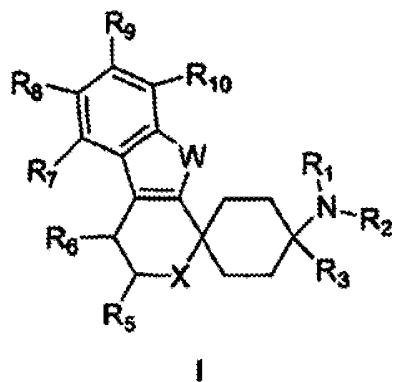


O salto de privação é totalmente suprimido.

Lisboa, 2008-04-28

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral I,



em que

R^1 e R^2 independentemente um do outro representam H; CHO; C_{1-5} -alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquilo, em cada caso saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

ou os radicais R^1 e R^2 em conjunto representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

onde R^{11} significa H; C_{1-5} -alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquilo em cada caso saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

R^3 representa heteroarilo em cada caso mono- ou poli-substituído;

W representa NR^4 , O ou S

e

R^4 representa H; C_{1-5} -alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso substituídos ou não substituídos; arilo, heteroarilo ou cicloalquilo ligados através de um grupo C_{1-3} -alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; COR^{12} ; SO_2R^{12} ,

onde R^{12} significa H; C_{1-5} -alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquilo, em cada caso saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, em cada caso mono- ou polissubstituídos ou não substituídos; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$;

R^5 representa =O; H; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} ; C_{1-5} -alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; C_{3-8} -cicloalquilo saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R^6 representa H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , SO_2OR^{13} , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; C_{1-5} -alquilo, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; C_{3-8} -cicloalquilo, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

ou R^5 e R^6 em conjunto significam $(CH_2)_n$ com $n = 2, 3, 4, 5$ ou 6, podendo alguns átomos de hidrogénio também estar substituídos por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN ou C_{1-5} -alquilo;

R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} independentemente uns dos outros representam H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; C_{1-5} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilo não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; arilo, ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

onde R^{13} significa H; C_{1-5} -alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; C_{3-8} -cicloalquilo, em cada caso saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R^{14} e R^{15} independentemente um do outro significam H; C_{1-5} -alquilo, em cada caso saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; ou C_{3-8} -cicloalquilo, em cada caso saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; arilo ou heteroarilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; ou arilo, C_{3-8} -cicloalquilo ou heteroarilo ligados através de C_{1-3} -alquilo, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

ou R^{14} e R^{15} em conjunto formam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

onde R^{16} significa H; C_{1-5} -alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído;

X representa O, S, SO, SO_2 ou NR^{17} ;

R^{17} representa H; C_{1-5} -alquilo saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado; COR^{12} ou SO_2R^{12} ,

sob a forma do racemato; dos enantiómeros, diastereoisómeros, misturas dos enantiómeros ou diastereoisómeros ou de um enantiómero ou diastereoisómero individual; das bases e/ou sais de ácidos ou catiões fisiologicamente aceitáveis.

2. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por R¹ e R² independentemente um do outro representarem H, C₁₋₅-alquilo ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído, ou CHO, e/ou R³ representar heteroarilo em cada caso não substituído ou mono- ou polissubstituído.

3. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizados por R⁵ representar H, C₁₋₅-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído, ou COOR¹³ e R⁶ significar H ou C₁₋₅-alquilo.

4. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-3, caracterizados por R⁷, R⁸ R⁹ e R¹⁰ independentemente uns dos outros representarem H; C₁₋₅-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂.

5. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por W representar NR⁴, O ou S e X significar O, S, SO, SO₂ ou NR¹⁷, R¹ e R² independentemente um do outro representarem H; C₁₋₄-alquilo ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou CHO, R³ representar heteroarilo não substituído ou mono- ou polissubstituído; R⁴ representar H; C₁₋₃-alquilo mono- ou polissubstituído ou não substituído; CO(CH₂)_mH com m = 0 a 2, e/ou R⁵ e R⁶ em cada caso representarem H e/ou R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ independentemente uns dos outros representarem H; C₁₋₅-alquilo, OC₁₋₃-alquilo, em cada caso ramificados ou não ramificados, saturados ou insaturados, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, SH, SCH₃, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂.

6. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-5, caracterizados por R¹ e R² independentemente um do outro significarem H ou CH₃, em que R¹ e R² não significam simultaneamente H.

7. Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-5, caracterizados por W representar NR⁴ e X significar O,
R¹ e R² independentemente um do outro representarem H; C₁₋₄-alquilo ramificado ou não ramificado, mono- ou poli-substituído ou não substituído; ou CHO,
R³ representar heteroarilo não substituído ou mono- ou polissubstituído,
R⁴ representar H; C₁₋₃-alquilo mono- ou polissubstituído ou não substituído; CO(CH₂)_mH com m = 0 a 2,
R⁵ e R⁶ em cada caso representarem H, e/ou
R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ independentemente uns dos outros representarem H; C₁₋₅-alquilo, OC₁₋₃-alquilo, em cada caso ramificados ou não ramificados, saturados ou insaturados, não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, SH, SCH₃, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂.

8. Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-6, caracterizados por R³ significar tienilo ou piridilo.

9. Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-8, caracterizados por o radical R⁵ representar H, CH₃, COOCH₃ ou CH₂OH,
o radical R⁶ representar H,
os radicais R⁷ R⁸, R⁹ e R¹⁰ representarem H,
ou
um dos radicais R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ representar H; C₁₋₅-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂, enquanto que os radicais restantes significam H,
ou
dois dos radicais R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ independentemente um do outro representarem H; C₁₋₅-alquilo ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂, enquanto que os radicais restantes significam H.

10. Derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-9, caracterizados por R¹ e R² significarem CH₃ e R³ significar tienilo ou piridilo.

11. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-10, caracterizados por W representar NR⁴, X representar O e R⁴ representar H, CH₃, C₂H₅, acetilo, fenilo, benzilo ou COR¹².

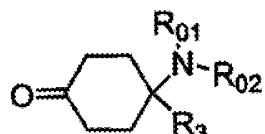
12. Derivados espirocílicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-11, provenientes do grupo:

- 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
- 2-acetil-1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)]-pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, hemicitrato, diastereoisómero menos polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(piridin-2-il)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato, diastereoisómero mais polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, dimetanossulfonato; diastereoisómero mais polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato; diastereoisómero menos polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, hemicitrato; diastereoisómero menos polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato; diastereoisómero mais polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoroindole, hemicitrato; diastereoisómero menos polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato; diastereoisómero mais polar
- 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoroindole, dimetanossulfonato; diastereoisómero mais polar

- 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoroindole, hemicitrato; diastereoisómero menos polar
- 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato
- 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato
- 1,1-[3-metilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indole, citrato
- 1,1-[3-metilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoroindole, citrato

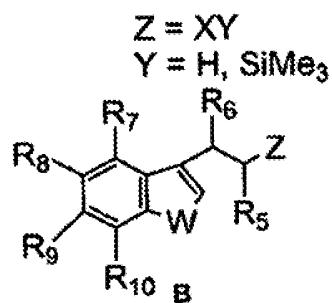
opcionalmente também como mistura.

13. Processo para a produção de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1-12, caracterizado por se fazer reagir um eduto de fórmula geral A



A

em que os radicais R⁰¹ e R⁰² têm o significado indicado para R² e podem representar além disso um grupo protector, sob adição de um ácido ou de seu éster trimetilsilílico, por exemplo trifluorometanossulfonato de trimetilsilílico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico ou ácido trifluoroacético num solvente adequado, por exemplo dicloroetano, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, éter dietílico ou nitrometano, com um eduto de fórmula geral B,

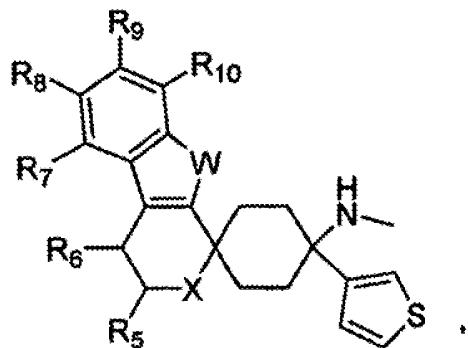


em que os radicais R^1-R^{10} têm os significados indicados na reivindicação 1.

14. Processo para a produção de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com a reivindicação 1, nos quais X significa NR^{17} e R^{17} significa COR^{12} ou SO_2R^{12} , caracterizado por se fazer reagir um derivado espirocíclico de ciclo-hexano no qual X significa NH , sob adição de uma base, por exemplo trietilamina, com um anidrido ou um cloreto de ácido, de preferência sob irradiação com microondas.

15. Processo para a produção de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de acordo com a reivindicação 1, nos quais X significa SO ou SO_2 , caracterizado por se oxidar um derivado espirocíclico de ciclo-hexano no qual X significa S , por meio de um oxidante, por exemplo H_2O_2 .

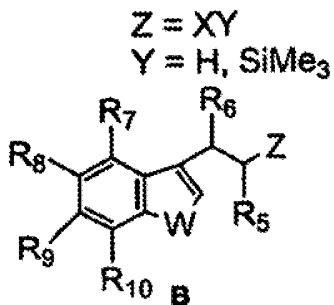
16. Processo para a produção de derivados espirocíclicos de ciclo-hexano de fórmula geral Ib,



Ib

caracterizado por se fazer reagir tiofen-3-il-acetonitrilo com um éster acrílico ou um éster 3-bromopropiónico, a seguir hidrolisando, descarboxilando e equipando o composto com grupos protectores, por se transformar o grupo nitrilo através de hidrólise no ácido carboxílico e depois no isocianato, fazendo-o reagir a seguir com um agente redutor, por exemplo hidreto de alumínio e lítio, e fazendo-o reagir, após a remoção dos grupos protectores, sob adição de um ácido ou de um seu éster trimetilsilílico, por exemplo trifluorometanossulfonato de trimetilsilílico, ácido trifluorometanossulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido

metanossulfónico ou ácido trifluoroacético num solvente adequado, por exemplo dicloroetano, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, éter dietílico ou nitrometano, com um eduto de fórmula geral B



17. Medicamento que contém pelo menos um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, opcionalmente sob a forma do seu racemato, dos isómeros estereoquímicos puros, especialmente dos enantiómeros e diastereoisómeros, em qualquer proporção de mistura; sob a forma dos seus ácidos ou suas bases ou sob a forma dos seus sais, especialmente dos sais fisiologicamente aceitáveis ou sais de ácidos ou catiões fisiologicamente aceitáveis; ou sob a forma dos seus solvatos, em especial dos hidratos, e contendo eventualmente aditivos e/ou substâncias auxiliares adequados e/ou opcionalmente ainda outras substâncias activas.

18. Utilização de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, opcionalmente sob a forma do seu racemato, dos isómeros estereoquímicos puros, especialmente dos enantiómeros e diastereoisómeros, em qualquer proporção de mistura; sob a forma dos seus ácidos ou suas bases ou sob a forma dos seus sais, especialmente dos sais fisiologicamente aceitáveis ou sais de ácidos ou catiões fisiologicamente aceitáveis; ou sob a forma dos seus solvatos, em especial dos hidratos; para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em especial da dor aguda, neuropática ou crónica.

19. Utilização de um derivado espirocíclico de ciclo-hexano de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, para o fabrico de um medicamento para o tratamento do consumo abusivo e/ou dependência do álcool e/ou de drogas e/ou de

medicamentos, como relaxante muscular ou anestésico, ou para a co-administração no tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para o tratamento de sintomas de privação e/ou para a redução do potencial de toxicodependência de opióides.

20. Utilização de um derivado espirocíclico de ciclohexano de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de estados de ansiedade, de stress e síndromes relacionadas com o stress, de depressões, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas gerais, dificuldades de aprendizagem e da memória (como nootrópico), disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, tinnitus, prurido, enxaqueca, deficiências auditivas, motilidade intestinal deficiente, perturbações da ingestão alimentar, anorexia, obesidade, perturbações locomotoras, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou como anticonvulsivo, para a diurese ou antinatriurese, para a ansiólise, para a modulação da actividade motora, para a modulação da descarga de neurotransmissores e tratamento de doenças neurodegenerativas com ela relacionadas.

Lisboa, 2008-04-28