



(11) *Número de Publicação:* PT 970957 E

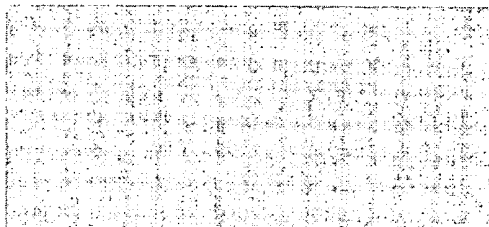
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D471/10 A A61K031/445 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1999.06.07	(73) <i>Titular(es):</i> F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. - 4070 BASEL	CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1998.06.12 EP 98110804		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 2000.01.12	(72) <i>Inventor(es):</i> SABINE KOLCZEWSKI JURGEN WICHMANN ANDREA CESURA FRANÇOIS JENCK GEO ADAM	DE DE CH FR DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.08.16	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS DE DIAZA-ESPIRO[3,5]NONAMO

(57) *Resumo:*



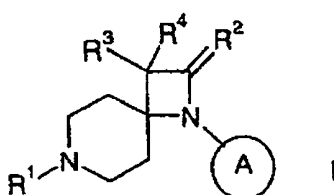
PTE970957

258
1

DESCRIÇÃO

“DERIVADOS DE DIAZA-ESPIRO[3,5]NONANO”

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral



na qual

R¹ é C₆₋₁₂-cicloalquilo, opcionalmente substituído por alquilo inferior ou C(O)O alquilo inferior, indan-1-ilo ou indan-2-ilo, opcionalmente substituído por alquilo inferior; acenaften-1-ilo; biciclo[3.3.1]non-9-ilo, octa-hidro-inden-2-ilo; 2,3-di-hidro-1H-fenalen-1-ilo; 2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-ilo, deca-hidro-azulen-2-ilo; biciclo[6.2.0]dec-9-ilo; deca-hidro-naftalen-1-ilo, deca-hidro-naftalen-2-ilo; tetra-hidro-naftalen-1-ilo, tetra-hidronaftalen-2-ilo ou 2-oxo-1,2-difenil-etilo;

R² é = O ou hidrogénio,

R³ é hidrogénio, isoindolil-1,3-diona, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, benziloxi, -CH₂OR⁵ ou -CH₂N(R⁵)₂;

R⁴ é hidrogénio ou -CH₂OR⁵;

R⁵ é hidrogénio ou alquilo inferior;

A é ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente substituído por alquilo inferior, halogéneo ou alcoxi,

e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

258
2

Os compostos de fórmula I e os seus sais caracterizam-se por propriedades terapêuticas valiosas. Descobriu-se surpreendentemente que os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção são agonistas e/ou antagonistas do receptor de orfanina FQ (OFQ). Por consequência, são úteis no tratamento de perturbações psiquiátricas, neurológicas e fisiológicas, especialmente mas não limitativamente à melhoria de sintomas de ansiedade e de perturbações de stress, depressão, trauma, perda de memória devido à doença de Alzheimer ou outras demências, epilepsia e convulsões, condições de dor aguda e/ou crónica, sintomas de retirada de drogas aditivas, controlo do equilíbrio de água, excreção de Na^+ , perturbações da pressão arterial sanguínea e perturbações metabólicas tais como obesidade.

Nas seguintes referências descreveram-se as mencionadas indicações :

- Receptor de nociceptina/orfanina FQ e o receptor semelhante ao receptor ORL1 de opióides Eur. J. Pharmacol., 340: 1-15, 1997;
- O receptor de orfano opióide e o seu ligando endógeno de nociceptina/orfanina FQ, Trends Pharmacol. Sci., 18:293-300, 1997;
- Orfanina FQ é um péptido antiopióide funcional, Neuroscience, 75:333-337, 1996;
- Falta de orfanina FQ/nociceptina de efeitos antinociceptivos, hiperalgésicos ou alodínicos em ensaios térmicos ou mecânicos agudos, a seguir à administração intracerebroventricular ou intratecal a ratos ou ratazanas, Eur. J. pain., 2:267-280, 1998;
- Orfanina FQ actua como um ansiolítico para atenuar respostas

comportamentais à fadiga ("stress"), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:14854-14858, 1997;

- Orfanina FQ, um agonista do receptor ORL1 de orfano opióide, estimula a alimentação em ratazanas, Neuroreport, 8:369-371, 1996;
- Facilitação da potenciação a longo prazo e da memória em ratos em que faltam receptores da nociceptina, Nature, 394: 577-581, 1998;
- Distribuição do transcrito do receptor de nociceptina/orfanina FQ no sistema nervoso central em seres humanos e células imunes, J. Neuroimmuno, 81:184-192, 1998;
- FQ de orfanina desempenha um papel na sepsia, Prog. Clin. Biol. Res. (1998), 397, 315-325.

OFQ, um heptadeca-péptido, foi isolado do cérebro da ratazana e é um ligando natural a um receptor acoplado a G-proteína (OFQ-R), encontrado em elevados níveis no tecido cerebral. OFQ possui a actividade agonística sobre o OFQ-R tanto in vitro como in vivo.

Julius (Nature 377, 476, [1995]) discute a descoberta de OFQ notando que este péptido compartilha a maior homologia de sequência com dinorfina A, um ligando endógeno conhecido para receptores de opióides. OFQ inibe a adenilato ciclase em células CHO(LC 132⁺) em cultura e provoca hiperalgesia quando administrado intracerebro-ventricularmente a ratos. O conjunto dos resultados indica que este heptadeca-péptido é um agonista endógeno do receptor LC 132 e parece ter propriedades pró-nociceptivas. Descreveu-se que, quando injectado intracerebro-ventricularmente em ratos, OFQ diminui a actividade locomotiva e provoca

hiperalgesia e concluiu-se que OPF pode actuar como um neurotransmissor cerebral para modular o comportamento nociceptivo e locomotivo.

São objectos da presente invenção os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, misturas racémicas e os seus correspondentes enantiómeros, a preparação dos compostos mencionados antes, medicamentos que os contêm e a sua fabricação assim como a utilização dos compostos mencionados antes no controlo ou prevenção de doenças, especialmente de doenças e perturbações do tipo referido antes ou na fabricação de correspondentes medicamentos.

As seguintes definições dos termos gerais utilizados na presente descrição aplicam-se independentemente do facto de esses termos em questão aparecerem sozinhos ou em combinação, tais como alquilo inferior e alcoxi inferior.

Tal como é utilizada na presente descrição, a expressão "alquilo inferior" significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo e semelhantes. Os grupos alquilo inferior preferidos são grupos com 1 - 4 átomos de carbono.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um grupo carbocíclico saturado que contém de 6 - 12 átomos de carbono; os preferidos são ciclo-hexilo, ciclooctilo, ciclonoilo e ciclodecilo.

O termo "halogéneo" significa cloro, iodo, flúor e bromo.

A expressão "sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis" abrange sais com ácidos inorgânicos e orgânicos bem conhecidos na técnica para

fins farmacêuticos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e semelhantes.

Compostos preferidos da presente invenção são os de fórmula I, na qual R^1 é (C_{6-9}) -cicloalquilo ou deca-hidro-naftalen-2-ilo, por exemplo os seguintes compostos :

3,3-bis-hidroximetil-7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona;

7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;

7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano;

7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;

7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano;

7-ciclooctil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;

7-ciclo-heptil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;

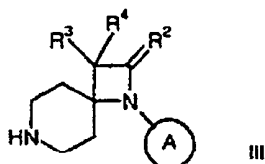
(2RS,4aSR,8aRS)-7-(deca-hidro-naftalen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Os presentes compostos de fórmula I e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem preparar-se por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, por processos descritos abaixo, que compreendem

a) a aminação redutora de um composto de fórmula

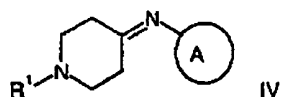


com um composto de fórmula

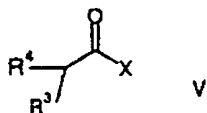


nas quais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e A têm as significações referidas antes, ou

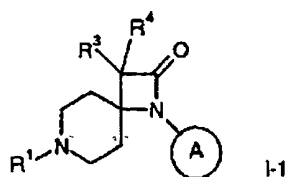
b) a condensação de uma imina de fórmula



com um derivado de ácido carboxílico da fórmula



de maneira a obter-se um composto de fórmula



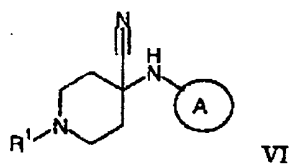
na qual R^1 , R^3 , R^4 e A têm as significações mencionadas antes e X é halogéneo,

ou

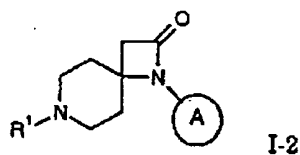
c) a condensação de um 4-fenilamino-4-piperidinocarbonitrilo ou um 4-ciclo-

128
7

hexilamino-4-piperidinocarbonitrilo de fórmula

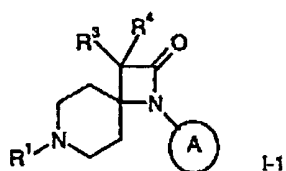


com bromoacetato de metilo na presença de um metal de maneira a obter-se um composto de fórmula

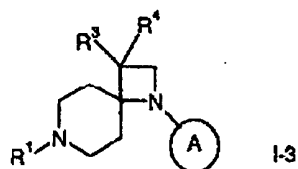


na qual R¹ e A têm as significações mencionadas antes,
ou

d) a redução de um composto de fórmula



de maneira a obter-se uma azetidina de fórmula



nas quais, R¹, R³, R⁴ e A têm as significações referidas antes,

ou

- e) hidrogenação de um composto de fórmula I, na qual A é fenilo, de maneira a obter-se um composto de fórmula I, no qual A é ciclo-hexilo e, caso assim se pretenda, a transformação de uma mistura racémica nos seus componentes enantioméricos obtendo-se assim compostos opticamente puros e/ou

a conversão dos compostos obtidos nos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com a variante a) do processo, a aaminação redutora de um composto ceto de fórmula II com uma amina de fórmula III realiza-se agitando com um agente desidratante na presença de peneiros moleculares de 0,4 nm (4 Å) num dissolvente inerte, tal como tolueno ou tetra-hidrofurano (THF), à temperatura de refluxo. Um método alternativo é a desidratação na presença de um catalisador ácido com a remoção de água, por exemplo com a remoção azeotrópica de água, ou com ortotitanato de tetraisopropilo em THF.

Reduz-se então a enamina ou a imina resultante obtida como produto intermediário com um agente redutor tais como hidretos metálicos ou hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação, preferivelmente com ciano-boro-hidreto de sódio no seio de um dissolvente prótico, por exemplo, no seio de uma mistura de THF e etanol a pH ácido.

São exemplos dos correspondentes compostos ceto de fórmula II os seguintes :

2-indanona, 1,3-di-hidro-4-metil-2H-inden-2-ona, 4-(1-metiletil)-ciclo-hexanona, cis-octa-hidro-inden-2-ona, ciclo-heptanona, ciclodecanona, deca-hidro-

238
9

-azulen-2-ona, ciclnonanona, cicloundecanona, ciclo-heptanona, ciclododecanona, biciclo[6.2.0]dec-9-ona ou 1,3-di-hidro-2H-inden-2-ona.

A condensação de uma imina de fórmula IV com um ceteno de fórmula V de acordo com a variante b) realiza-se na presença de uma base, tal como trietilamina. A reacção realiza-se a 0°C e depois agita-se à temperatura ambiente durante cerca de 24 horas.

De acordo com a variante c) do processo, condensa-se um 4-fenil- ou 4-ciclo-hexil-4-piperidinocarbonitrilo de fórmula VI com bromoacetato de metilo na presença de um metal, tal como zinco. A reacção realiza-se no seio de um dissolvente inerte, por exemplo THF. Aquece-se a mistura durante cerca de 1 ½ h, separam-se as fases, e isola-se para obter um composto de fórmula I-2.

A redução de um composto de fórmula I-1 de modo a obter-se uma azetidina de fórmula I-3 de acordo com a variante d) do processo realiza-se com um agente redutor, preferivelmente com um hidreto metálico, tal como alumínio-hidreto de lítio por método conhecidos na técnica. Trata-se uma mistura de tricloreto de alumínio e hidreto metálico com um composto de fórmula I-1 em THF para se obter um composto de fórmula I-3.

A variante do processo e) refere-se à hidrogenação de um composto de fórmula I, na qual A é fenilo. O anel de ciclo-hexilo pretendido é obtido no seio de um dissolvente prótico, tal como metanol e na presença de um catalisador de hidrogenação, por exemplo na presença de óxido de platina. A reacção realiza-se sob uma pressão de hidrogénio compreendida entre 1 e 50 bar.

As misturas racémicas podem ser transformadas nos seus componentes

enantioméricos de acordo com uma maneira convencional, por exemplo por HPLC preparativa.

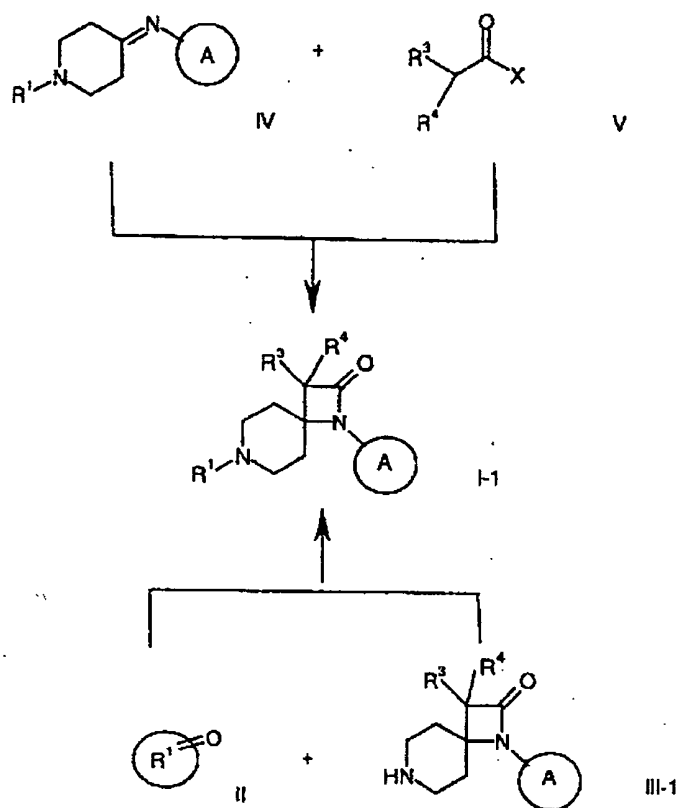
A formação dos sais efectua-se à temperatura ambiente de acordo com métodos que são conhecidos per se e que são familiares a qualquer pessoa especialista na matéria. Não só se tomam em consideração os sais com ácidos inorgânicos mas também os sais com ácidos orgânicos. Cloridratos, bromidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanossulfonatos, p-toluenossulfonatos e semelhantes são exemplos desses sais.

Os compostos de fórmulas II, III, IV, V e VI que são utilizados como matérias primas são compostos conhecidos ou podem preparar-se por métodos conhecidos per se.

O seguinte esquema 1 descreve a ciclização (condensação) de compostos de fórmulas IV e V ou II e III-1 para se obter um composto de fórmula I-1. No esquema 2 está representada a ciclização (condensação de compostos de fórmula VI com bromo-acetato de metilo para se obterem compostos de fórmula I-2.

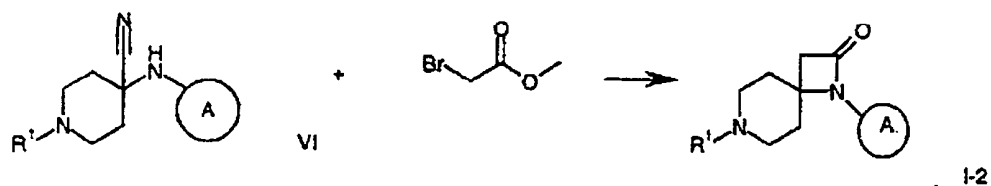
258
11

Esquema 1



nas quais R^1 , R^3 , R^4 e A têm as significações referidas antes e X é halogéneo.

Esquema 2



Como se mencionou antes, os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente utilizáveis possuem propriedades farmacodinâmicas valiosas. Os requerentes descobriram que os compostos da presente invenção são agonistas e/ou antagonistas do receptor OFQ e têm efeitos em modelos animais de perturbações psiquiátricas, neurológicas e fisiológicas tais como ansiedade, perturbações provocadas por fadiga, depressão, trauma, perda de memória devida à doença de Alzheimer ou outras demências, epilepsia e convulsões, condições de dor aguda e/ou crónica, sintomas de retirada de drogas que provocam habituação, controlos do equilíbrio de água, excreção de Na^+ , perturbações da pressão sanguínea arterial e perturbações metabólicas tais como a obesidade.

Os compostos foram ensaiados relativamente à sua actividade farmacológica de acordo com os métodos referidos em seguida :

Métodos de ensaio de ligação de OFQ-R

Cultura de células

Cultivaram-se células HEK-293 adaptadas para crescimento em suspensão (293s) em meio HL mais 2 % de FBS. Transfectaram-se as células com o receptor OFQ de ratazana cDNA (LC132), FEBS Lett. 347, 284-288, 1994, clonado no vector de expressão pCEP4 (Invitrogen, Sandiego, CA, USA) utilizando lipofectina (Life Technologies, Bethesda, MD, USA). Foram seleccionadas células transfectadas na presença de higromicina (100 U/ml) (Calbiochem, SanDiego, CA, USA). Ensaiou-se uma piscina de células resistentes relativamente à expressão de

OFQ-R por ligação de [3 H]-OFQ (Amersham P.I.C., Buckinghamshire, Inglaterra). Estas células (293s-OFQ-R) foram expandidas para cultura em larga escala e preparação da membrana.

Preparação da membrana

Células 293-sOFQ-R foram colhidas por centrifugação, lavadas três vezes com solução salina com tampão de fosfato (PBS) antes da ressuspensão em tampão A (50 mM de Tris-HCl, pH 7,8, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA) e disrupção com um homogeneizador de tecidos (30 segundos, regulação 4, Pt 20, Kinematica, Kriens-Lucern, Suíça). Obteve-se uma fracção da membrana total por centrifugação a $49\,000 \times g$, a $4^\circ C$. Repetiu-se esta maneira de proceder duas vezes e ressuspendeu-se o pelete em tampão A. Armazenaram-se fracções alíquotas a $-70^\circ C$ e determinaram-se as concentrações de proteína usando um Reagente de Ensaio de Proteína BCATM seguindo as recomendações do fabricante.

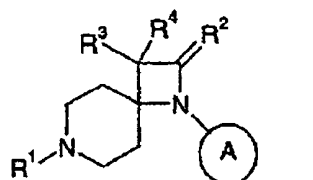
Ensaio de Ligação

Realizaram-se estudos de competição de [3 H]-OFQ com 77 μg de proteína de membrana num volume de ensaio final de 0,5 ml de tampão A mais 0,1 % de BSA e 0,01 % de bacitracina (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Alemanha) durante uma hora à temperatura ambiente. Utilizou-se OFQ 50 nM não etiquetado para definir a ligação não específica. Os ensaios terminaram por filtração através de filtros Whatman GF/C (Unifilter-96, Canberra Packard S.A., Zurique, Suíça) pré-tratados com 0,3 % de polietilenimina (Sigma, St. Louis, MO, USA) e 0,1 % de

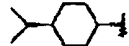
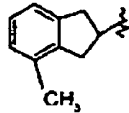
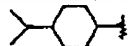
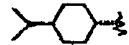
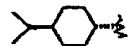
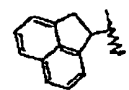
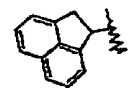
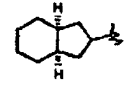
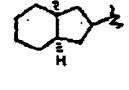
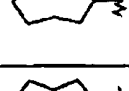
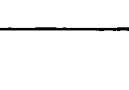
BSA (Sigma) durante 1 hora. Os filtros foram lavados seis vezes com 1 ml de 50 mM Tris-HCl pH 7,5 mantido em gelo. Contou-se a radioactividade retida num contador de cintilação de micro-placa Packard Top-Count depois da adição de 40 µl de Microscint 40 (Canberra Packard). Os efeitos dos compostos foram determinados usando pelo menos 6 concentrações em triplicado e determinados em duplicado. Determinaram-se os valores de CI_{50} por adaptação da curva e transformaram-se estes Valores em valores de K_i pelo método de Cheng e Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973.

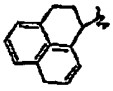
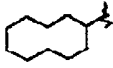
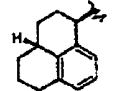
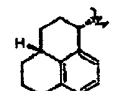
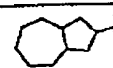
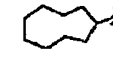
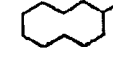
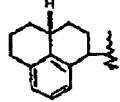
A afinidade do receptor OFQ, expressa como pK_i está compreendida no intervalo de 6,5 a 9,3.

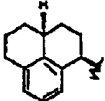
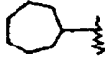
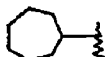
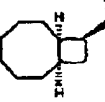
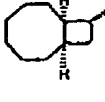
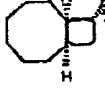
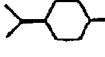
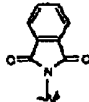
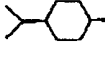
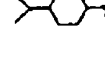
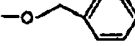
Nos Exemplos 1-54 descreve-se a preparação dos seguintes compostos :

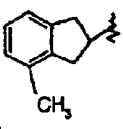
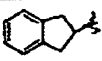
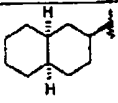
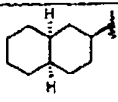
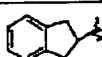
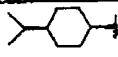
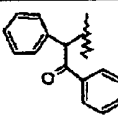
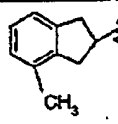
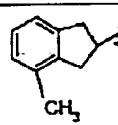
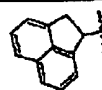


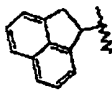
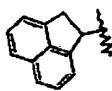
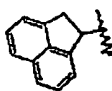
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Exemplo N ^o
	O	H	H	fenilo	1
	O	H	H	fenilo	2

	O	H	H	fenilo	3
	H ₂	H	H	fenilo	4
	H ₂	H	H	fenilo	5
	H ₂	H	H	fenilo	6
	O	H	H	fenilo	7
	O	H	H	fenilo	8
	H ₂	H	H	fenilo	9
	O	H	H	fenilo	10
	H ₂	H	H	fenilo	11
	O	H	H	fenilo	12
	H ₂	H	H	fenilo	13
	O	H	H	fenilo	14
	H ₂	H	H	fenilo	15

	O	H	H	fenilo	16
	O	H	H	fenilo	17
	O	H	H	fenilo	18
	O	H	H	fenilo	19
	O	H	H	fenilo	20
	O	H	H	fenilo	21
	H ₂	H	H	fenilo	22
	H ₂	H	H	fenilo	23
	H ₂	H	H	fenilo	24
	O	H	H	fenilo	25
	H ₂	H	H	fenilo	26
	H ₂	H	H	fenilo	27 (1RS, 3aSR)

	H ₂	H	H	fenilo	28 (1RS, 3aRS)
	O	H	H	fenilo	29
	H ₂	H	H	fenilo	30
	O	H	H	fenilo	31
	O	H	H		32
	H ₂	H	H	fenilo	33
	O	H	H	fenilo	34
	O	H	H	fenilo	35
	H ₂	H	H	fenilo	36
	O		H	fenilo	37
	O	-OCH ₃	H	fenilo	38
	O		H	fenilo	39

	O	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenilo	40
	O	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenilo	41
	O	H	H	fenilo	42
	H ₂	H	H	fenilo	43
	H ₂	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenilo	44
	O	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenilo	45
	O	H	H	fenilo	46
	H ₂	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenilo	47
	H ₂	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenilo	48
	O	H	-CH ₂ OH	fenilo	49
	O	H	-CH ₂ OH	fenilo	50
	O	H	H	3-F- fenilo	51

	O	H	H	4-Cl- -fenilo	52
	O	H	H	3-Cl- -fenilo	53
	O	H	H	4-F- -fenilo	54

Os compostos de fórmula I assim como os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente utilizáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo sob a forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, no entanto, efectuar-se também rectalmente, por exemplo sob a forma de supositórios ou parentericamente, por exemplo sob a forma de soluções injectáveis.

Os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente utilizáveis podem ser processados com excipientes inertes, inorgânicos ou orgânicos para a produção de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura. Lactose, amido de milho ou os seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais, etc., podem ser usados como excipientes por exemplo para comprimidos, drageias e cápsulas de gelatina dura.

Excipientes apropriados para cápsulas de gelatina macia são por exemplo óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos, etc.

Excipientes apropriados para a fabricação de soluções e xaropes são por exemplo água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glucose, etc.

Excipientes apropriados para soluções injectáveis são por exemplo água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais, etc. Excipientes apropriados para supositórios são por exemplo óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, etc.

Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter agentes preservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsionante, edulcorantes, corantes, apaladantes, sais para modificar a pressão osmótica, tampões, agentes mascarantes e antioxidantes. Podem conter ainda também outras substâncias terapeuticamente valiosas.

A dosagem pode variar dentro de largos limites e será, evidentemente adaptada às necessidades individuais em cada caso particular. Em geral, a dosagem efectiva para administração oral ou parentérica é 0,01 - 20 mg/kg/dia, preferivelmente a dosagem de 0,1 - 10 mg/kg/dia para todas as indicações descritas. A dosagem diária para um adulto de 70 kg de peso está portanto compreendida entre 0,7 - 1400 mg/dia, preferivelmente é 7 - 700 mg/dia, embora o limite superior mencionado possa também ser excedido quando necessário.

Os seguintes Exemplos ilustram a presente invenção sem a limitarem. Todas as temperaturas são expressas em graus Celsius.

Exemplo 1

Cloridrato de 7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Dissolveu-se 2-indanona (2,3 mmol) em tolueno e adicionaram-se 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (2,3 mmol) e peneiros moleculares [0,4 nm (4Å), 2,5 g]. Aqueceu-se a mistura a refluxo com agitação durante 16 horas, filtrou-se e evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em THF/etanol (25 ml, 9:1), adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (2,3 mmol) e ajustou-se o pH a 4. Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se água contendo gelo (30 ml) e solução de carbonato de potássio (50 %, 30 ml). Extraíu-se a mistura duas vezes com cloreto de metileno, reuniram-se as fases orgânicas, secaram-se com MgSO_4 e concentraram-se. A cromatografia em gel de sílica (acetato de etilo/n-hexano, 1:1) originou o produto pretendido que se cristalizou como o seu sal de HCl a partir de etanol/acetato de etilo. Obteve-se 0,47 g (55 %) de cloridrato de 7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1) sob a forma de um sólido incolor, ponto de fusão $> 250^\circ\text{C}$ e EM : $m/e = 332,5$ (M^+).

Exemplo 2

Cloridrato de (RS)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^\circ\text{C}$ e EM $m/e = 347,4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 1,3-di-hidro-4-metil-2H-inden-2-ona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 3

Cloridrato de cis-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM $m/e = 341,3$ ($M+H^{+}$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 4-(1-metiletil)-ciclo-hexanona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 4

Cloridrato de (RS)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Aqueceu-se durante 1 hora uma mistura de tricloreto de alumínio (3 mmol) e alumínio-hidreto de lítio (3 mmol) no seio de éter dietílico (5 ml). Adicionou-se então a solução a uma mistura de (RS)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1 mmol) em THF (20 ml). Começou o aquecimento durante 4 horas. Adicionou-se água (50 ml) e cloreto de metileno (100 ml), separaram-se as fases e secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 e concentrou-se para se obter o produto pretendido que cristalizou sob a sua forma de sal de HCl a partir de etanol/acetato de etilo. Obtiveram-se 80 mg (20 %) de cloridrato de (RS)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1) sob a forma de um óleo incolor, $> 219^{\circ}\text{C}$ dec. e EM : $m/e = 333,3$ ($M+H^{+}$).

Exemplo 5

Cloridrato de cis-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 207°C e EM

$m/e = 327,4$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de cis-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 6

Cloridrato de trans-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano

(1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 229°C e EM $m/e = 337,4$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de trans-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 7

Cloridrato de trans-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-

-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM $m/e = 341,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 4-(1-metiletil)-ciclo-hexaona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 8

Cloridrato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 245°C e EM $m/e = 369,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo aa a partir de (RS)-4-fenilamino-1-(acenaften-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo.

258
24

Exemplo 9

Cloridrato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 184°C (dec.) e EM $m/e = 355,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de (RS)-7-acenaften-1-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 10

Cloridrato de 7-biciclo[3.3.1]non-9-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 292°C e EM $m/e = 339,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo aa a partir de 1-biciclo[3.3.1]non-9-il-4-fenilamino-piperidino-4-carbonitrilo.

Exemplo 11

Cloridrato de 7-biciclo[3.3.1]non-9-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 178°C e EM $m/e = 325,4$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de 7-biciclo[3.3.1]non-9-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 12

Cloridrato de (RS)-7-(octa-hidro-inden-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 312°C (dec.) e EM $m/e = 339,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a

partir de cis-octa-hidro-inden-2-ona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 13

Cloridrato de (RS)-7-(octa-hidro-inden-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano

(1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 184°C (dec.) e EM $m/e = 325,4$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de (RS)-7-(octa-hidro-inden-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 14

Cloridrato de 7-ciclooctil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão de 294°C (dec.) e EM $m/e = 327,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de ciclooctanona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 15

Cloridrato de 7-ciclooctil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 186°C (dec.) e EM $m/e = 313,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de 7-ciclooctil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 16

Cloridrato de (RS)-7-(2,3-di-hidro-1h-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-

nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 203°C (dec.) e EM m/e = 383,2 (M+H⁺) de acordo com o método geral do exemplo aa a partir de (RS)-7-(2,3-di-hidro-1H-fenalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo.

Exemplo 17

Cloridrato de 7-ciclodecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 260°C (dec.) e EM m/e = 355,4 (M+H⁺) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de ciclodecanona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 18

Cloridrato de (1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, como sólido branco, ponto de fusão 232°C (dec.) e EM m/e = 387,3 (M+H⁺) de acordo com o método geral do exemplo aa a partir de (1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo.

Exemplo 19

Cloridrato de (1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, como sólido branco, ponto

de fusão de 162°C (dec.) e EM $m/e = 387,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo aa a partir de (1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo.

Exemplo 20

Cloridrato de 7-(deca-hidro-azulen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona
(1:1) (mistura de diastereoisômeros)

Preparou-se o composto indicado em título, como sólido branco, ponto de fusão 334°C (dec.) e EM $m/e = 353,4$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de deca-hidro-azulen-2-ona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona.

Exemplo 21

Cloridrato de 7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, como sólido branco, ponto de fusão 249°C (dec.) e EM $m/e = 341,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de ciclononanona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 22

Cloridrato de 7-(deca-hidro-azulen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)
(mistura de diastereoisômeros)

Preparou-se o composto indicado em título, como sólido branco, ponto de fusão 212°C (dec.) e EM $m/e = 369,3$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do

exemplo 4 a partir de 7-(deca-hidro-azulen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona (mistura de diastereoisómeros).

Exemplo 23

Fumarato de 7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:2,25)

Redução de 7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 138°C (dec.) e EM : $m/e = 327,4$ ($M+H^+$).

Exemplo 24

Fumarato de 7-ciclododecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:3,1)

Redução de 7-ciclododecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 141°C (dec.) e EM : $m/e = 341,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 25

Cloridrato de 7-cicloundecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 279°C (dec.) e EM $m/e = 369,4$ ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona.

Exemplo 26

Fumarato de 7-ciclo-undecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:0,78)

Redução de 7-ciclo-undecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 174°C (dec.) e EM : m/e = 355,4 (M+H⁺).

Exemplo 27

Fumarato de (1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Redução de (1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 136°C (dec.) e EM : m/e = 373,4 (M+H⁺).

Exemplo 28

Fumarato de (1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Redução de (1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 175°C (dec.) e EM :

288

30

$m/e = 373,4 (M+H^+)$.

Exemplo 29

Cloridrato de 7-ciclo-heptil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 289°C (dec.) e EM $m/e = 313,2 (M+H^+)$ de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de ciclo-heptanona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona.

Exemplo 30

Fumarato de 7-ciclo-heptil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Redução de 7-ciclo-heptil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 190°C (dec.) e EM : $m/e = 299,4 (M+H^+)$.

Exemplo 31

Cloridrato de 7-ciclododecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 279°C (dec.) e EM $m/e = 383,3 (M+H^+)$ de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de ciclododecanona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona.

Exemplo 32

Fumarato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-p-tolil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

288

31

Redução de (RS)-4-(p-tolilamino)-1-(acenaften-1-il)-piperidino-2-carbonitrilo de acordo com o método geral do exemplo aa e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 209°C (dec.) e EM : $m/e = 383,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 33

Fumarato de 7-ciclododecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano (1:1)

Redução de 7-ciclododecil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 179°C (dec.) e EM : $m/e = 369,4$ ($M+H^+$).

Exemplo 34

Fumarato de (1RS,8RS,9SR)-7-biciclo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1,5)

Reacção de (1RS,8RS)-4-biciclo[6.2.0]dec-9-ona e 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 1 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 203°C e EM : $m/e = 353,4$ ($M+H^+$).

Exemplo 35

Fumarato de (1RS,8RS,9RS)-7-biciclo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-

-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1,3)

Reacção de (1RS,8RS)-4-biciclo[6.2.0]dec-9-ona e 1-fenil-1,7-diaza-
-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 1 e tratamento
da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto
indicado em título, sólido castanho pálido, ponto de fusão 158°C e EM : m/e = 353,4
(M+H⁺).

Exemplo 36

Fumarato de (1RS,8RS,9RS)-7-biciclo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-

-espiro[3.5]nonano (1:1)

Reacção de (1RS,8RS,9RS)-7-biciclo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-
-espiro[3.5]nonan-2-ona de acordo com o método geral do exemplo 4 e tratamento
da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto
indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 144°C e EM : m/e = 339,4
(M+H⁺).

Exemplo 37

Fumarato de (3RS)-2-[7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-2-oxo-1-fenil-1,7-diaza-

-espiro[3.5]non-3-il]-isoindol-1,3-diona (1:1)

Dissolveu-se cis-[1-(4-isopropil-ciclo-hexil)-piperidin-4-ilideno]-fenilamina
(1,00 g, 3,35 mmol) e trietilamina (678 mg, 7,60 mmol) em 50 ml de éter dietílico e
a 0°C adicionou-se cloreto de 1,3-di-hidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-1-acetilo (1,5 g,
6,7 mmol) em 10 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se a mistura reaccional à

temperatura ambiente durante 24 horas. Separou-se por filtração cloreto de trietilamônio, lavou-se o filtrado com água, secou-se com MgSO_4 e concentrou-se. A cromatografia em gel de sílica (hexano/acetato de etilo/trietilamina 40:10:1) originou 551 mg (34 %) do produto pretendido que foi precipitado em éter sob a forma do seu sal de fumarato, ponto de fusão 208°C , EM : $m/e = 486,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 38

Fumarato de (3RS)-7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-3-metoxi-1-fenil-1,7-diaza-
-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 148°C e EM $m/e = 371,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) de acordo com o método geral do exemplo 37 a partir de cis-[1-(4-isopropilciclo-hexil)-piperidin-4-ilideno]-fenilamina e cloreto de metoxiacetilo.

Exemplo 39

Fumarato de (3RS)-3-benziloxi-7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-
-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 138°C e EM $m/e = 447,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) de acordo com o método geral do exemplo 37 a partir de cis-[1-(4-isopropilciclo-hexil)-piperidin-4-ilideno]-fenilamina e cloreto de benziloxiacetilo.

Exemplo 40

Cloridrato de (RS)-3,3-bis-hidroximetil-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-

-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM $m/e = 407,4$ ($M+H^{+}$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 1,3-di-hidro-4-metil-2H-inden-2-ona e 3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro-[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 41

Cloridrato de 3,3-bis-hidroximetil-7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM $m/e = 393,3$ ($M+H^{+}$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 1,3-di-hidro-4-metil-2H-inden-2-ona e 3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro-[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 42

Cloridrato de (2RS,4aSR,8aRS)-7-(deca-hidro-naftalen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM $m/e = 353,3$ ($M+H^{+}$) de acordo com o método geral do exemplo aa a partir de (2RS,4aSR,8aRS)-1-(deca-hidro-naftalen-2-il)-4-fenilamino-piperidino-4-carbonitrilo, o qual foi obtido a partir de (2RS,4aSR,8aRS)-deca-hidro-naftalen-2-ilamina de acordo com os métodos gerais dos exemplos ac e ad, respectivamente.

Exemplo 43

Cloridrato de (2RS,4aSR,8aRS)-7-(deca-hidro-naftalen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-
-espiro[3.5]nonano (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 195-196°C e EM m/e = 339,4 ($M+H^+$) de acordo com o método geral do exemplo 4 a partir de (2RS,4aSR,8aRS)-7-(deca-hidro-naftalen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 44

Cloridrato de (3-hidroximetil-7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]non-3-il)-
metanol (1:1)

À temperatura ambiente adicionou-se 3,3-bis-hidroximetil-7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona obtida no exemplo 41, (110 mg, 0,28 mmol) dissolvida em éter dietílico (6 ml) e tetra-hidrofurano (8 ml) a uma mistura de alumínio-hidreto de lítio (55 mg) e tricloreto de alumínio (190 mg) em éter dietílico (20 ml). Aqueceu-se a mistura à ebulição durante 1 hora com agitação, arrefeceu-se e interrompeu-se a reacção com água (7 ml). A extracção com diclorometano, a secagem com Na_2SO_4 e a evaporação dos solventes originaram 55 mg (52 %) do composto indicado em título que se cristalizou na sua forma de sal de HCl em acetato de etilo, ponto de fusão > 140°C dec., EM : m/e = 379,4 ($M+H^+$).

Exemplo 45

Cloridrato de 3,3-bis-hidroximetil-7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-

-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 245^{\circ}\text{C}$ dec. e EM $m/e = 401,5$ ($M+H^{+}$) de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 4-isopropil-ciclo-hexanona e 3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona e separou-se do trans-estereoisómero mediante cromatografia em gel de sílica com diclorometano/metanol 6 %.

Exemplo 46

(RS)-7-(2-Oxo-1,2-difenil-etil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona

Aqueceu-se à ebulição com agitação durante 4 horas uma suspensão de 2-cloro-1,2-difenil-etanona (0,23 g, 1 mmol), 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (0,2 g, 0,9 mmol) e bicarbonato de sódio (0,23 g) em 2-butanona. Arrefeceu-se a mistura, eliminou-se o solvente sob vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica com acetato de etilo/hexano (1:2) para se obter 0,33 g (87 %) do composto indicado em título. EM : $m/e = 441,3$ ($M+H^{+}$).

Exemplo 47

Mistura de cloridrato de [3-hidroximetil-7-(cis- e (trans-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]non-3-il]-metanol (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 126^{\circ}\text{C}$ dec. e EM $m/e = 387,3$ ($M+H^{+}$) de acordo com o método geral do exemplo 44 de 3,3-bis-hidroximetil-7-(4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 48

Cloridrato de (RS)-[3-hidroximetil-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro-
[3.5]non-3-il]-metanol (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão > 154°C dec.
e EM m/e = 393,3 (M+H⁺) de acordo com o método geral do exemplo 44 de 3,3-bis-
-hidroximetil-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 49

Mistura de cloridrato de (RS)- e (SR)-3-hidroximetil-7-[(RS)-4-metil-indan-2-il]-1-
-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão > 250°C dec.
e EM m/e = 377,3 (M+H⁺) de acordo com o método geral do exemplo 1 de 4-metil-
-indan-2-ona e 3-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo 50

Cloridrato de (RS)-3-hidroximetil-7-(trans-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-
-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão 218-222°C e
EM m/e = 371,3 (M+H⁺) de acordo com o método geral do exemplo 1 de 4-iso-
propil-ciclohexanona e 3-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona e
separou-se a partir de cis-estereoisômero por cromatografia em gel de sílica com
diclorometano/metanol 2 %.

Exemplo 51

Fumarato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-
-ona (1:1)

A reacção de (RS)-4-(3-fluoro-fenilamino)-1-(naftalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo de acordo com o método geral do exemplo 1 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 230°C e EM : m/e = 387,3 (M+H⁺).

Exemplo 52

Fumarato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-(4-cloro-fenil)-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-
-ona (1:1)

A reacção de (RS)-4-(4-clorofenilamino)-1-(acenaftalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo de acordo com o método geral do exemplo 1 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 196°C e EM : m/e = 403,3 (M+H⁺).

Exemplo 53

Fumarato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-(3-cloro-fenil)-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-
-ona (1:1)

A reacção de (RS)-4-(3-clorofenilamino)-1-(acenaftalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo de acordo com o método geral do exemplo 1 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título,

sólido branco, ponto de fusão 214°C e EM : m/e = 403,4 (M+H⁺).

Exemplo 54

Fumarato de (RS)-7-acenaften-1-il-1-(4-fluoro-fenil)-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

A reacção de (RS)-4-(4-fluorfenilamino)-1-(acenaftalen-1-il)-piperidino-4-carbonitrilo de acordo com o método geral do exemplo 1 e tratamento da base com ácido fumárico no seio de éter dietílico originaram o composto indicado em título, sólido branco, ponto de fusão 210°C e EM : m/e = 387,2 (M+H⁺).

Sínteses de intermediários

Exemplo aa

Cloridrato de 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Adicionou-se gota a gota bromoacetato de metilo (136 mmol) a uma suspensão aquecida a refluxo de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidino-carbonitrilo (34 mmol) e zinco (170 mmol). Aqueceu-se a mistura durante 1 ½ h depois de se ter completado a adição, arrefeceu-se e adicionou-se solução de carbonato de sódio (50 %, 45 ml). Filtrou-se a mistura bifásica através de Celite®, separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com THF. Reuniram-se as fases orgânicas, secaram-se com MgSO₄ e concentraram-se. A filtração através de gel de sílica (cloreto de metileno/metanol, 98:2) originou o produto pretendido (0,1 g, 87 %) que se cristalizou sob a sua forma de sal de HCl em acetato de etilo/etanol. Isolou-se cloridrato de 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-

-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1) como um sólido incolor, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM : m/e = 307,2 ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Exemplo ab

Cloridrato de 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Dissolveu-se 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (17 mmol) em metanol (300 ml). Adicionou-se paládio em carvão (10 %, 0,3 g) e hidrogenou-se a mistura à temperatura ambiente e à pressão normal. A filtração e a evaporação forneceu o produto pretendido que foi cristalizado como o seu sal de HCl a partir de acetato de etilo/etanol. Obtiveram-se 3,5 g (81 %) de cloridrato de 1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1) como sólido incolor, ponto de fusão $> 250^{\circ}\text{C}$ e EM : m/e 216 (M^{+}).

Exemplo ac

1-Biciclo[3.3.1]non-9-il-piperidin-4-ona

Dissolveu-se 1-biciclo[3.3.1]non-9-ilamina (2,26 g, 16,2 mmol) em etanol (40 ml). Adicionaram-se carbonato de potássio (224 mg, 1,62 mmol) e iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidínio (6 g, 22,4 mmol) dissolvidos em água (15 ml) e aqueceu-se a refluxo a mistura durante 75 minutos. Adicionou-se água (100 ml), removeu-se o etanol em vácuo e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 100 ml). Lavaram-se com salmoura (100 ml) as fases orgânicas depois de combinadas, secou-se (MgSO_4) e evaporou-se. A cromatografia em coluna com gel de sílica

758
41

(toluceno/acetato de etilo 4:1) proporcionou o produto pretendido (2,99 g, 83 %) como um óleo amarelo pálido, EM : m/e = 221 (M^+).

Exemplo ad

1-Biciclo[3.3.1]non-9-il-4-fenilamino-piperidino-4-carbonitrilo

Dissolveu-se 1-biciclo[3.3.1]non-9-il-piperidino-4-ona (2,99 g, 13,5 mmol) em ácido acético (15 ml). A 0°C adicionaram-se anilina (1,36 ml, 14,9 mmol) e cianeto de trimetilsililo (1,44 ml, 13,5 mmol) e agitou-se a mistura durante 17 h à temperatura ambiente. Despejou-se a mistura reaccional em solução de amoníaco fria (água/amoniaco 28 %, 30 ml/50 ml) e extraiu-se com diclorometano (2 x 100 ml). Lavaram-se as fases orgânicas, depois de combinadas, com salmoura (100 ml), secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se. A cromatografia em coluna em gel de sílica (tolueno/acetato de etilo 4:1) originou o produto pretendido (3,18 g, 73 %) como um sólido amarelo pálido, ponto de fusão 168°C, EM : m/e = 324,4 ($M+H^+$).

Exemplo ae

cis-[1-(4-Isopropil-ciclo-hexil)-piperidin-4-ilideno]-fenilamina

cis-1-(4-Isopropil-ciclo-hexil)-piperidin-4-ona (5,0 g, 23,4 mmol); piridina (3,3 g, 35,3 mmol) e peneiros moleculares [20 g, 0,4 nm (4Å)] foram agitados em 100 ml de pentano à temperatura ambiente durante 6 dias. Separaram-se os peneiros moleculares por filtração e evaporou-se o solvente. Utilizou-se o resíduo bruto sem qualquer purificação posterior para as fases operacionais seguintes.

258

Exemplo af

Cloridrato de 7-benzil-3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona

(1:1)

Adicionou-se uma solução de 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona (0,7 mmol) em THF (4 ml) a uma solução de diisopropilamida de lítio (2 mmol) e de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (2 mmol) e THF (5 ml) a -75°C. Agitou-se a mistura durante 1 h a -78°C, fez-se borbulhar aldeído fórmico gasoso através da mistura durante 5 minutos e continuou-se a agitação durante 1 hora. Interrompeu-se a reacção com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 ml) e extraiu-se com diclorometano. Reuniram-se as fases orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se. A cromatografia em gel de sílica (diclorometano/metanol, 50:1) originou o produto pretendido que se cristalizou como o seu sal de HCl a partir de etanol/acetato de etilo. Obtiveram-se 65 mg (25 %) de cloridrato de 7-benzil-3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1) como líquido incolor, ponto de fusão > 250°C e EM : m/e = 367,2 (M⁺+H).

Exemplo ag

Cloridrato de (RS)-7-benzil-3-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona

(1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão > 117°C dec. e EM : m/e = 337,2 (M+H⁺) como subproduto do exemplo af. Obtiveram-se 60 mg (25 %) de cloridrato de (RS)-7-benzil-3-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona (1:1) como sólido incolor, ponto de fusão > 117°C dec. e EM : m/e =

258
43

337,2 ($M^+ + H$).

Exemplo ah

Cloridrato de 3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona (1:1)

Preparou-se o composto indicado em título, ponto de fusão $> 250^\circ\text{C}$ e EM : $m/e = 277,2 (M + H^+)$ de acordo com o método geral do exemplo ab a partir de 7-benzil-3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo ai

(RS)-3-Hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona

Preparou-se o composto indicado em título, um óleo amarelo, EM : $m/e = 247,3 (M + H^+)$ de acordo com o método geral do exemplo ah a partir de (RS)-7-benzil-3,3-bis-hidroximetil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

Exemplo A

Preparam-se comprimidos com a seguinte composição procedendo de acordo com a maneira usual :

	<u>mg/comprimido</u>
Substância activa	5
Lactose	45
Amido de milho	15
Celulose microcristalina	34
Estearato de magnésio	1
Peso do comprimido	100

258

44

Exemplo B

Preparam-se cápsulas com a seguinte composição :

	<u>mg/cápsula</u>
Substância activa	10
Lactose	155
Amido de milho	30
Talco	5
Peso da cápsula com enchimento	200

Em primeiro lugar, são misturadas a substância activa, a lactose e o amido de milho num misturador e depois numa máquina de moagem. A mistura volta para o misturador, adiciona-se o talco e mistura-se cuidadosamente. A mistura é embalada à máquina em cápsulas de gelatina dura.

Exemplo C

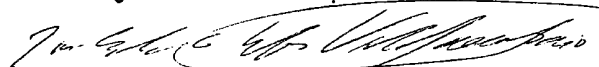
Preparam-se supositórios com a seguinte composição :

	<u>mg/supositório</u>
Substância activa	15
Massa de supositório	1285
Total	1300

A massa de supositórios é fundida num vaso de vidro ou de aço, misturada cuidadosamente e arrefecida até 45°C. Em seguida, adiciona-se a substância activa finamente pulverizada e agita-se até ter sido completamente dispersa. Despeja-se a mistura em moldes de supositórios de tamanho apropriado, deixam-se arrefecer, retiram-se então os supositórios dos moldes e embalam-se individualmente em papel de cera ou folha metálica.

Lisboa, 15 de Novembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

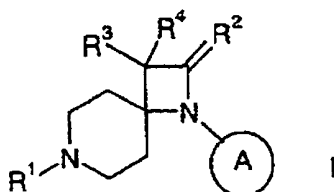


JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195. r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

258

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula geral



na qual

R^1 é C_{6-12} -cicloalquilo, opcionalmente substituído por C_{1-6} -alquilo ou $C(O)O$ C_{1-6} -alquilo, indan-1-ilo ou indan-2-ilo, opcionalmente substituído por C_{1-6} -alquilo; acenaften-1-ilo; biciclo[3.3.1]non-9-ilo, octa-hidro-inden-2-ilo; 2,3-di-hidro-1H-fenalen-1-ilo; 2,3,3a,4,5,6-hexa-hidro-1H-fenalen-1-ilo, deca-hidro-azulen-2-ilo; bicilo[6.2.0]dec-9-ilo; deca-hidro-naftalen-1-ilo, deca-hidro-naftalen-2-ilo; tetra-hidro-naftalen-1-ilo, tetra-hidronaftalen-2-ilo ou 2-oxo-1,2-difenil-etilo;

R^2 é = O ou hidrogénio,

R^3 é hidrogénio, isoindol-1,3-diona, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilo, amino, benziloxi, $-CH_2OR^5$ ou $-CH_2N(R^5)_2$;

R^4 é hidrogénio ou $-CH_2OR^5$;

R^5 é hidrogénio ou C_{1-6} -alquilo;

A é ciclo-hexilo ou fenilo, opcionalmente substituído por alquilo inferior, halogéneo ou alcoxi;

misturas racémicas e os seus correspondentes enantiómeros e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

288
2

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual R¹ é C₆₋₉-cicloalquilo ou deca-hidro-naftalen-2-ilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, que é
3,3-bis-hidroxi-7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]-nonan-2-ona;
7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;
7-(cis-4-isopropil-ciclo-hexil)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano;
7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;
7-ciclononil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonano;
7-ciclooctil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona;
7-cicloheptil-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona; e
(2RS,4aSR,8aRS)-7-(deca-hidro-naftalen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-espiro[3.5]nonan-2-ona.

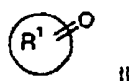
4. Medicamento contendo um ou mais compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações 1-3 e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

5. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 para o tratamento de doenças relacionadas com o receptor de orfanina FQ (OFQ), que inclui perturbações psiquiátricas, neurológicas e fisiológicas, tais como ansiedade e perturbações de fadiga, depressão, trauma, perda de memória devido à doença de Alzheimer ou outras doenças, epilepsia e convulsões, condições de dor aguda e/ou crónica e

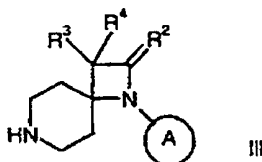
288

sintomas de retirada de drogas aditivas, controlo do equilíbrio de água, excreções de Na^+ , perturbações da pressão sanguínea arterial e perturbações metabólicas tais como obesidade.

6. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender se aminor redutoramente um composto de fórmula



com um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e A têm as significações mencionadas na reivindicação 1, e, caso se pretenda,

se transformar uma mistura racémica nos seus componentes enantioméricos obtendo-se assim compostos opticamente puros e/ou transformar os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

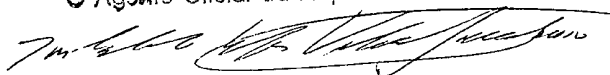
7. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 - 3, sempre que preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 6 ou por um

método equivalente.

8. Utilização de um composto reivindicado numa qualquer das reivindicações 1 - 3, para o tratamento de doenças relacionadas com o receptor de orfanina FQ (OFQ) que inclui perturbações psiquiátricas, neurológicas e fisiológicas, tais como ansiedade e perturbações de fadiga, depressão, trauma, perda de memória devida à doença de Alzheimer ou outras doenças, epilepsia e convulsões, condições de dor aguda e/ou crónica e sintomas de retirada de drogas de habituação, controlo do equilíbrio de água, excreções de Na^+ , perturbações da pressão sanguínea arterial e perturbações metabólicas tais como obesidade.

Lisboa, 15 de Novembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO

A.O.P.I.

Rua do Salitre, 197 - 1.º-Edif.
1269-060 LISBOA