

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94.806

REQUERENTE: MERCK SHARP & DOHME LIMITED, britânica,
industrial, com sede em Hertford Road,
Hoddesdon, Inglaterra

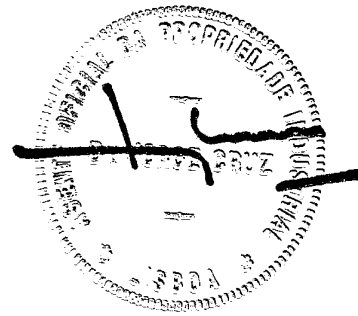
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-
PSICÓTICOS ESPIROCICLICOS"

INVENTORES: DAVID CHARLES BILLINGTON e MARK STUART
CHAMBERS

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido em 26 de Julho de 1989 sob o No.8917069.0

94.806



MERCK SHARP & DOHME LIMITED
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIPSICÓTICOS ESPIROCI-
CLICOS"

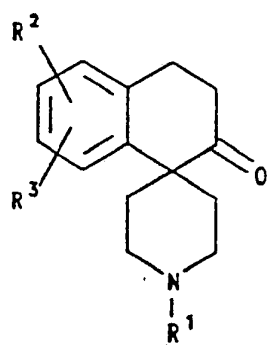
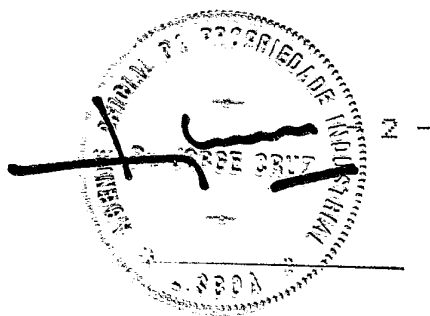
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

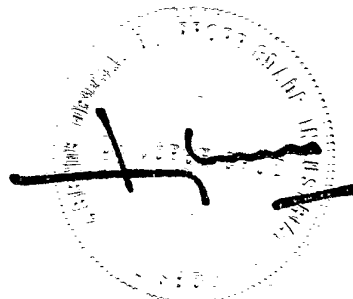
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal e espiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal que representam ligandos selectivos nos sítios de reconhecimento sigma sendo assim útil no tratamento e/ou prevenção das perturbações psiquiátricas.

Os referidos compostos podem ser preparados, por exemplo, por redução de um composto de fórmula III



(III)

em que R^1 representa um hidrocarboneto e R^2 e R^3 representam por exemplo hidrogénio.



Este invento relaciona-se com uma classe de derivados da piperidina espirocíclicos que são ligandos selectivos em sítios de reconhecimento sigma sendo assim úteis como agentes neurolépticos.

São já conhecidos vários derivados espirocíclicos da piperidina. Por exemplo, JP-A-55-143980 apresenta genericamente inter alia uma classe de derivados espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] que são substituídos no átomo de azoto do anel por hidrogénio ou por um de entre uma série de substituintes hidrocarbonetos. Não existe, contudo, nessa bibliografia, qualquer apresentação específica de um composto possuindo um sistema de anel espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]. Afirma-se que os compostos descritos em JP-A-55-143980 apresentam actividade anti-alérgica. Em JP-A-55-143980 não é feita qualquer sugestão de que os compostos ali descritos possam ser úteis para a solução do problema que consiste em proporcionar um agente eficaz para o tratamento e/ou prevenção das perturbações psiquiátricas.

A Patente dos E.U.A. No. 3.125.580 descreve inter alia a preparação de uma classe de derivados de espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidine]. Estes compostos são diversamente substituídos em N por um grupo 3-ciano-3,3-difenilpropilo ou 3-alcanoil-3,3-difenilpropilo. Afirma-se que os compostos descritos na Patente dos E.U.A. No. 3.125.580 são analgésicos potentes com um tempo de duração de actividade relativamente longo, e que possuem actividade midriática. Não é feita qualquer sugestão na Patente dos E.U.A. No. 3.125.580 de que os compostos ali apresentados possam ter qualquer aplicação como agentes neurolépticos.

A Patente dos E.U.A. No. 3.125.580 também apresenta derivados da espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] não substituídos, substituídos em N-ciano e substituídos em N-benzilo, como intermediários. Um dos intermediários descritos na Patente dos E.U.A. No. 3.125.580, nomeadamente 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal], é indicado em Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 3561, como possuindo actividade anti-alérgica por meio da inibição da libertação da histamina. Este documento também descreve a preparação da 1'-benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal], mas não menciona qualquer utilidade terapêutica para este composto.

J. Med. Chem., 1978, 21, 474, e NIDA Research Monograph, 1987, Vol. 67 (problems in Drug Dependency), pp. 453-489, "Evaluation of New Compounds for Opioid Activity (1985)", descreve uma gama de compostos espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] substituídos no átomo de azoto por um grupo 3,3-difenilpropilo substituído em 3, que foram referidos como tendo actividade analgésica.

É descrita um série de derivados de 1'-metilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] em Arch. Pharm. (Weinheim), 1987, 320, 385. Não é feita, contudo, qualquer menção de utilidade terapêutica por parte de qualquer um destes compostos.

Na verdade, em parte alguma das técnicas anteriores existe qualquer sugestão de que os derivados de espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] ou de espiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal] possam possuir qualquer utilidade para o tratamento e/ou prevenção das perturbações do foro psiquiátrico.

A maior parte das numerosas drogas habitualmente disponíveis antipsicóticas clinicamente eficazes são antagonistas do receptor D_2 da dopamina. Consequentemente, produzem um espectro característico de efeitos secundários indesejáveis. Estes incluem efeitos endócrinos e efeitos secundários extrapiramidais, assim como disquinésia tardia frequentemente irreversível. Além disso, os antagonistas do receptor D_2 são apenas paliativos. Têm tendência para aliviar apenas um certo comportamento esquizofrénico, especialmente os sintomas "positivos" de um quadro completo de ilusões e halucinações, com muito menos efeito sobre os sintomas "negativos" da área emocional.

A partir de estudos de ligação ao receptor, verificou-se que muitos agentes neurolépticos eficazes são ligandos nos sítios de reconhecimento sigma no cérebro. São conhecidos vários compostos que são capazes de interagir com o sítio de reconhecimento sigma, e considera-se que esta interacção é significativa na manifestação das suas propriedades neurolépticas. Contudo, a maior parte destes compostos também apresenta actividade significativa no receptor D_2 da dopamina desencadeando consequentemente os efeitos secundários indesejáveis anteriormente referidos. Por exemplo, haloperidol, um agente neuroléptico amplamente usado, interage com igual potência com os sítios sigma e com os receptores D_2 .

Um composto que é essencialmente inactivo nos receptores D_2 da dopamina é rimcazole. Contudo, embora apresentando uma certa actividade antiesquizofrénica, o rimcazole apresenta apenas uma potencia moderada nos sítios sigma.

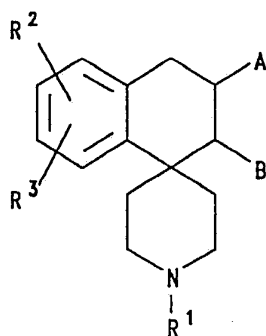
O composto analgésico N-alilnormetazocina (SKF 10047), embora tendo uma afinidade em relação ao sítio de reconhecimento sigma, também interage fortemente com o complexo canal iónico

- 6 -

N-metil-D-aspartato (NMDA), suscitando desse modo uma série de sintomas psicóticos incluindo desorientação, excitação e halucinações.

Descobrimos presentemente uma classe de antagonistas selectivos do receptor sigma apresentando uma actividade insignificante em D_2 , NMDA e outros receptores do SNC, antagonistas esses que são assim agentes neurolépticos importantes.

O presente invento proporciona consequentemente a utilização de um composto com a fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



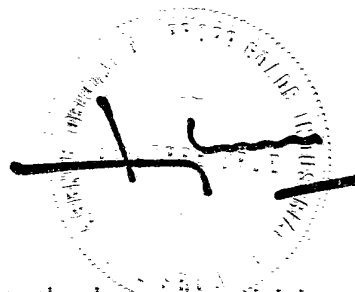
(I)

em que

A e B representam cada um deles hidrogénio, ou A e B em conjunto representam uma ligação química;

R^1 representa hidrocarboneto;

R^2 e R^3 representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^x$, $-SR^x$, $-NR^xR^y$, $-CO_2R^x$ ou $-CONR^xR^y$, ou em conjunto representam metilenedioxi; e



R^X e R^Y representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de perturbações do foro psiquiátrico.

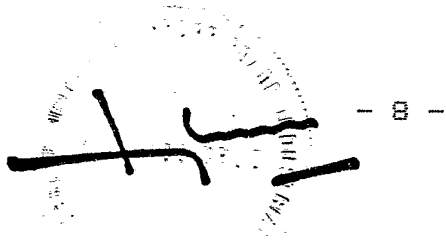
A expressão "hidrocarboneto" tal como é aqui usada inclui grupos de cadeia linear, ramificada e cíclicos, incluindo grupos heterocíclicos, contendo até 10 átomos de carbono, apropriadamente até 15 átomos de carbono, e convenientemente até 12 átomos de carbono. Grupos hidrocarbonetos apropriados incluem C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6})alquilo, arilo, aril(C_{1-6})alquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquil(C_{1-6})alquilo, heteroarilo e heteroaril(C_{1-6})alquilo.

Grupos alquilo apropriados incluem grupos alquilo de cadeia linear e ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos incluem grupos metilo e etilo, e grupos propilo e butilo de cadeia linear ou ramificada. Grupos alquilo particulares são n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo e n-hexilo.

Grupos alquenilo apropriados incluem grupos alquenilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos incluem grupos vinilo, alilo, dimetilalilo e butenilo.

Grupos alquinilo apropriados incluem grupos alquinilo de cadeia linear ou ramificada contendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos incluem grupos etinilo e porpargilo.

Grupos cicloalquilo apropriados incluem grupos contendo de 3 a 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo particulares são ciclopropilo e ciclohexilo.



Grupos arilo apropriados incluem grupos fenilo e naftilo.

Grupos aril(C_{1-6})alquilo particulares incluem benzilo e fenetilo.

Grupos heterocicloalquilo apropriados incluem grupos tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo e morfolinilo.

Grupos heteroarilo apropriados incluem grupos piridilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benztienilo, imidazolilo, oxadiazolilo e tiadiazolilo. Grupos heteroarilo particulares são piridilo, furilo e tienilo.

O grupo hidrocarboneto pode por seu lado ser substituído facultativamente por um ou mais grupos seleccionados de entre C_{1-6} alquilo, adamantilo, fenilo, halogénio, C_{1-6} haloalquilo, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, ariloxi, C_{1-3} alquilenedioxi, nitro, ciano, carboxi, C_{2-6} alcóxicarbonilo, C_{2-6} alcóxicarbonil(C_{1-6})alquilo, C_{2-6} alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi substituído facultativamente, C_{2-6} alquilcarbonilo, arilcarbonilo substituído facultativamente, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, mono- ou di(C_{1-6})alquilamino, C_{2-6} alquilcarbonilamino e C_{2-6} alcóxicarbonilamino.

A expressão "halogénio" tal como é aqui usada inclui fluoro, cloro, bromo e iodo, especialmente cloro.

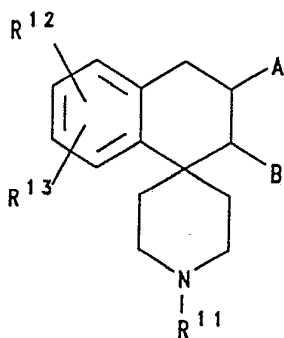
Valores apropriados para o substituinte R^1 nos compostos com a fórmula I anteriormente referida incluem C_{3-6} alquilo, aril(C_{1-6})alquilo, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6})alquilo e

heteroaril(C₁₋₆)alquilo substituídos facultativamente. Um grupo R¹ particular é benzilo.

Compostos particularmente preferidos com a fórmula I anteriormente referida incluem:

1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Num outro aspecto, o invento proporciona uma composição farmacológica compreendendo um composto com a fórmula IA ou um seu sal farmacologicamente aceitável:



(IA)

em que

A e B representam cada um deles hidrogénio, ou A e B em conjunto representam uma ligação química;

R¹¹ representa hidrocarboneto;

R¹² e R¹³ representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, -OR^x, -SR^x, -NR^xRY, -CO₂R^x ou -CONR^xRY, ou em conjunto representam metilenedioxi; e

R^X e R^Y representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

contanto que quando A e B representam ambos hidrogénio e R^{11} representa alquilo, alilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo ou ar(cicloalquilo), então R^{12} e R^{13} não representam hidrogénio, alcoxi ou hidroxialquilo;

contanto também que quando A, B e R^{12} representam cada um deles hidrogénio, e R^{11} é um grupo com a fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CX}^1\text{Ph}_2$ em que X^1 representa ciano ou C_{2-7} alquilcarbonilo, então R^{13} não representa hidrogénio ou metilo na posição 7 da metade tetrahidro-naftaleno;

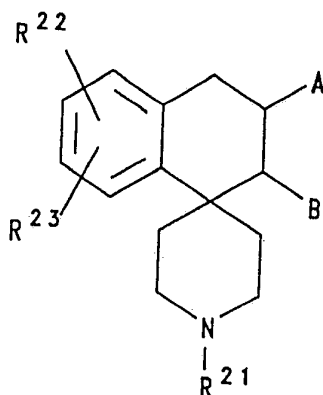
ainda contanto que quando R^{11} é um grupo com a fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CX}^2\text{Ph}_2$ em que X^2 representa dimetilaminocarbonilo, 1-hidroxipropilo ou 1-acetoxipropilo, então A, B, R^{12} e R^{13} não representam simultaneamente hidrogénio;

em associação com um ou mais veículo e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Uma composição farmacêutica particular de acordo com o invento contém 1-benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4-piperidina] ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como o ingrediente activo.

O invento também proporciona um composto com a fórmula IA tal como foi definido anteriormente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização em terapêutica.

Certos compostos de acordo com a definição da fórmula I referida anteriormente são novos. Consequentemente, ainda num outro aspecto o presente invento proporciona um composto com a fórmula II ou um seu sal:



(II)

em que

A e B representam cada um deles hidrogénio, ou A e B em conjunto representam uma ligação química;

R^{21} representa hidrocarboneto;

R^{22} e R^{23} representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^X$, $-SR^X$, $-NR^X R^Y$, $-CO_2 R^X$ ou $-CONR^X R^Y$, ou em conjunto representam metilenedioxi; e

R^X e R^Y representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

contanto que quando A e B representam ambos hidrogénio e R^{21} representa alquilo, alilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo ou ar(cicloalquilo), então R^{22} e R^{23} não representam hidrogénio, alcoxi ou hidroxialquilo;

contanto também que quando A, B e R^{22} representam cada um deles hidrogénio, e R^{21} é metilo, então R^{23} não representa hidroxí na posição 6 da metade tetrahidronaftaleno;

contanto também que quando A, B e R^{22} representam cada um deles hidrogénio, e R^{21} é benzilo, então R^{23} não representa metilo na posição 7 da metade tetrahidrofurano;

contanto também que quando A, B e R^{22} representam cada um deles hidrogénio, e R^{21} é um grupo com a fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CX}^1\text{Ph}_2$ em que X^1 representa ciano ou C_{2-7} alquilcarbonilo, então R^{23} não representa hidrogénio ou metilo na posição 7 da metade tetrahidro-naftaleno;

contanto também que quando R^{21} é um grupo com a fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CX}^2\text{Ph}_2$ em que X^2 representa dimetilaminocarbonilo, 1-hidroxipropilo ou 1-acetoxipropilo, então A, B, R^{22} e R^{23} não representam simultaneamente hidrogénio;

contanto ainda que quando A e B em conjunto representam uma ligação química e R^{21} representa benzilo, então R^{22} e R^{23} não representam simultaneamente hidrogénio.

Para utilização em medicina, os sais dos compostos com a fórmula II serão sais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos. Outros sais podem, contudo, ser úteis na preparação dos compostos de acordo com o invento ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados dos compostos com as fórmulas I, IA e II anteriormente referidas incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados por mistura de uma solução do composto de acordo com o invento com uma solução de um ácido não tóxico farmacêuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, ácido carbónico ou ácido fosfórico.

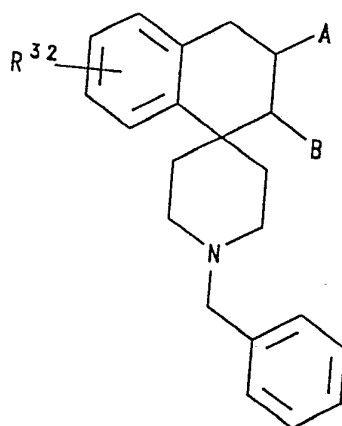
De acordo com as condições referidas anteriormente, valores particulares para o substituinte R^{21} nos compostos com a fórmula II incluem C_{3-6} alquilo substituído facultativamente, por exemplo n-butilo e n-hexilo; C_{2-6} alquenilo substituído facultativamente tal como alilo, dimetilalilo e butenilo; C_{3-7}

cicloalquil(C_{1-6})alquilo substituído facultativamente, por exemplo ciclopropilmetilo e ciclohexilmetilo; aril(C_{1-6})alquilo substituído facultativamente, especialmente benzilo, metilbenzilo, metoxibenzilo, clorobenzilo, nitrobenzilo e fenetilo; C_{3-7} heterocicloalquil(C_{1-6})alquilo substituído facultativamente, por exemplo tetrahydrofurilmetilo; e heteroaril(C_{1-6})alquilo substituído facultativamente, por exemplo furilmetilo, tienilmetilo e picolilo.

De acordo com as condições referidas anteriormente, exemplos dos substituintes R^{22} e R^{23} nos compostos com a fórmula II anteriormente referidos incluem hidrogénio, halogénio, C_{1-6} alquilo, hidroxí e C_{1-6} alcoxi. Apropriadamente um de entre R^{22} e R^{23} representa hidrogénio e o outro representa hidrogénio, cloro, metilo, hidroxí ou metoxi, especialmente hidrogénio ou metoxi. De preferência, R^{22} e R^{23} representam ambos hidrogénio.

Quando R^{22} e R^{23} nos compostos com a fórmula II anteriormente referida são diferentes de hidrogénio, eles podem estar presentes em qualquer posição desejada da metade aromática. Numa apresentação particular, estes grupos R^{22} e R^{23} não hidrogénio estão presentes nas posições 6 e 8 da estrutura di- ou tetrahydro-naftaleno.

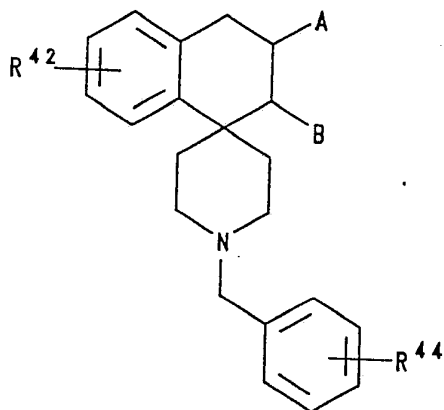
Uma sub-classe de compostos de acordo com o invento é representada pelos compostos com a fórmula IIA e seus sais:



(IIA)

em que A e B são tal como foram definidos anteriormente; e R^{32} representa C_{1-6} alquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, nitro ou hidroxí, especialmente metilo, cloro ou hidroxí.

Uma outra sub-classe de compostos de acordo com o invento é representada pelos compostos com a fórmula IIB e seus sais:

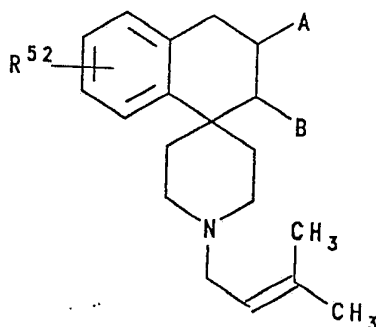


(IIB)

em que A e B são tal como foram definidos anteriormente; R^{42} representa hidrogênio, C_{1-6} alquilo, halogênio, ciano,

trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C_{1-6} alcoxi; e R^{44} representa C_{1-6} alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro ou C_{1-6} alcoxi. De preferência, R^{42} representa hidrogénio, metilo, cloro, hidroxí ou metoxi; e R^{44} representa metilo, cloro, nitro ou metoxi.

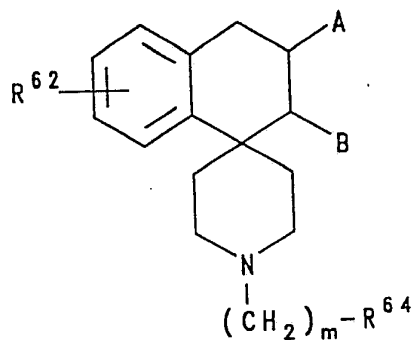
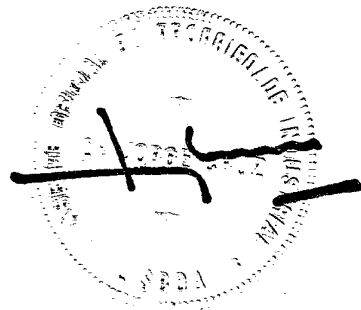
Uma outra sub-classe de compostos de acordo com o invento é representada pelos compostos com a fórmula IIC e seus sais:



(IIC)

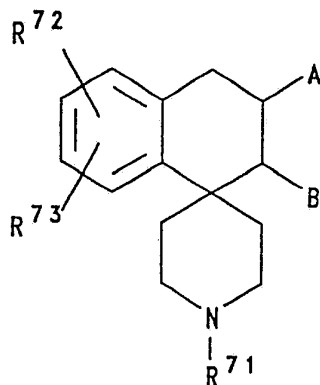
em que A e B são tal como foram definidos anteriormente; e R^{52} representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C_{1-6} alcoxi. De preferência, R^{52} representa hidrogénio, metilo, cloro, hidroxí ou metoxi, especialmente hidrogénio.

Ainda outra sub-classe de compostos de acordo com o invento é representada pelos compostos com a fórmula IID e seus sais:



em que A e B são tal como foram definidos anteriormente; m é 1, 2 ou 3, de preferência 1; R^{64} é C_{3-7} cicloalquilo substituído facultativamente; e R^{62} representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C_{1-6} alcoxi. Valores apropriados de R^{64} incluem ciclopropilo e ciclohexilo. De preferência, R^{62} representa hidrogénio, metilo, cloro, hidroxí ou metoxi, especialmente hidrogénio.

Ainda outra sub-classe de compostos de acordo com o invento é representada pelos compostos com a fórmula IIE e seus sais:



(I I E)

em que A e B são tal como foram definidos anteriormente; R^{71} representa C_{4-6} alquenilo, C_{3-7} heterocicloalquil(C_{1-6})alquilo ou heteroaril(C_{1-6})alquilo, podendo qualquer um dos grupos ser substituído facultativamente; e R^{72} e R^{73} representam independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C_{1-6} alcoxi, especialmente hidrogénio, metilo, cloro, hidroxí ou metoxi.

De preferência, A e B representam cada um deles hidrogénio nos compostos com a fórmula IIE anteriormente referida. Os valores preferidos de R^{71} são butenilo, tetrahydrofurilmetilo, picolilo, furilmetilo e tienilmetilo. De preferência R^{72} e R^{73} representam ambos hidrogénio.

Compostos específicos no âmbito do presente invento incluem:

- 1'-(2"-picolil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
- 1'-(4"-metoxibenzil(espiro[1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-

1,4'-piperidinal];
1-(4"-metilbenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-benzilspiro[1,4-dihidro-7-metoxinaftaleno-1,4'-
piperidinal];
1-ciclohexilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-(4"-nitrobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-(4"-clorobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-(2"-tetrahidrofurilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidro-
naftaleno-1,4'-piperidinal];
1-but-3"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-
piperidinal];
1-ciclopropilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-(3"-metilbut-2"-enil)espiro[1,2,3,4-tetrahidro-
naftaleno-1,4'-piperidinal];
1-(2"-furilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-(2"-tienilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidro-
naftaleno-1,4'-piperidinal];
1-benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-benzilspiro[6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
1-benzilspiro[7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-
1,4'-piperidinal];
e seus sais.

Além disso os compostos que se seguem (cada um dos
quais é aqui a seguir referido como um "composto não indicado



préviamente com a fórmula I") não são especificamente apresentados nas técnicas anteriores, sendo assim novos compostos de acordo com o presente invento:

1'-(n-butil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
1'-benzilspiro[7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
1'-(2"-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
1'-n-hexilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
1'-prop-2"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
e seus sais.

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um "composto não indicado previamente com a fórmula I" tal como foi definido anteriormente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em associação com um ou mais veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento proporciona ainda um "composto não indicado previamente com a fórmula I" tal como foi definido anteriormente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização em terapêutica.

As composições farmacêuticas deste invento apresentam-se de preferência sob formas de unidade de dosagem tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, para administração oral, parentérica ou rectal. Para a preparação de composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado

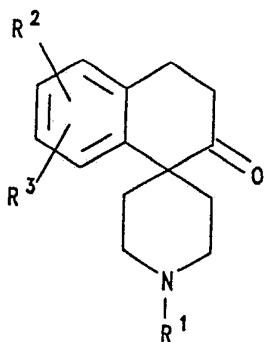
com um veículo farmacêutico, por exemplo ingredientes convencionais para a formação de comprimidos tais como amido de milho, lactose, sucrose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo água, para formar uma composição de préformulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto do presente invento, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável não tóxico. Quando se faz referência a estas composições de préformulação como homogêneas, significa-se que o ingrediente activo se encontra disperso uniformemente pela composição de modo a que a composição possa ser rapidamente subdividida em formas de unidade de dosagem igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de préformulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito anteriormente contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo do presente invento. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou compostos de qualquer outro modo a fim de proporcionar uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna, apresentando-se este último sob a forma de um invólucro sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estomago e permitir que o componente interno passe intacto para o duodeno ou que seja de libertação retardada. Pode-se usar uma série de materiais para essas camadas ou revestimentos entéricos incluindo uma série de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições do presente invento podem ser incorporadas para administração por via oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes aromatizados adequadamente, suspensões aquosas ou oleosas e

emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de sementes do algodão, óleo de sésamo, óleo de cãco ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes. Agentes de dispersão ou de suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, celulose metílica, polivinilpirrolidona ou gelatina.

No tratamento de perturbações do foro psiquiátrico, um nível de dosagem apropriado varia entre cerca de 0,01 e 250 mg/kg por dia, de preferência entre cerca de 0,05 e 100 mg/kg por dia, e especialmente entre cerca de 0,05 e 5 mg/kg por dia. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 4 vezes por dia.

Os compostos com a fórmula I anteriormente referidos em que A e B representam cada um deles hidrogénio, incluindo os novos compostos de acordo com o invento, podem ser preparados por um processo que compreende a redução de um composto com a fórmula III:

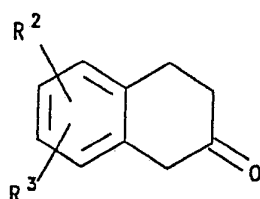


(III)

em que R¹, R² e R³ são tal como foram definidos anteriormente.

A cetona com a fórmula III pode ser convenientemente reduzida directamente dando origem ao correspondente composto com a fórmula I em que A e B representam cada um deles hidrogénio pelo método de Wolff-Kishner. Este consiste no tratamento do derivado hidrazona da cetona com a fórmula III com uma base forte, por exemplo hidróxido de potássio, num solvente apropriado, tal como dietileno glicol, a uma temperatura elevada, de preferência à temperatura de refluxo do solvente.

Os intermediários com a fórmula III anteriormente referidos podem ser convenientemente preparados por meio de um método análogo ao descrito em J. Org. Chem., 1966, 31, 3345. Este compreende a reacção de um composto com a fórmula $R^1-N[(CH_2)_2Z]_2$ com um derivado β -tetralona com a fórmula IV:



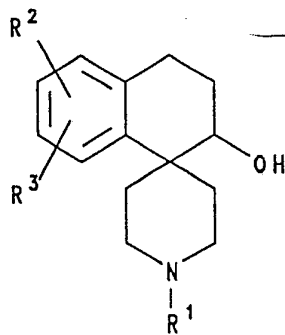
(IV)

em que R^1 , R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente; e Z representa um grupo separável, por exemplo cloro.

Os derivados β -tetralona com a fórmula IV anteriormente referida, quando não se encontram comercialmente disponíveis, podem ser preparados por métodos descritos em, por exemplo, Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.), 1966, 35, 523; J. Org. Chem., 1968,

33, 4288; tetrahedron Lett., 1971, 951; ou J. Med. Chem., 1989, 32, 961; ou por métodos que lhe são análogos.

Os compostos com a fórmula I anteriormente referida em que A e B em conjunto representam uma ligação química, incluindo os novos compostos de acordo com o invento, podem ser preparados por meio de um processo que compreende a desidratação de um composto com a fórmula V:

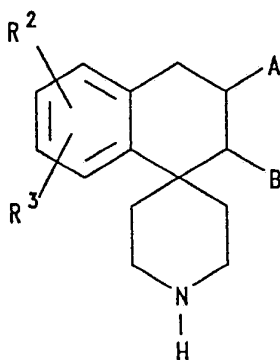


em que R^1 , R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente.

Um reagente de desidratação apropriado para realizar a conversão anteriormente referida será, por exemplo, oxicloreto de fósforo na presença de piridina.

Os intermediários hidroxí com a fórmula V anteriormente referida podem ser convenientemente preparados por redução do grupo ceto no intermediário correspondente com a fórmula III anteriormente referida usando, por exemplo, borohidreto de sódio em condições padrão.

Um processo alternativo para a preparação de compostos com a fórmula I anteriormente referida, incluindo os novos compostos de acordo com o invento, compreende a reacção de um composto com a fórmula R^1-L com um composto com a fórmula VI:



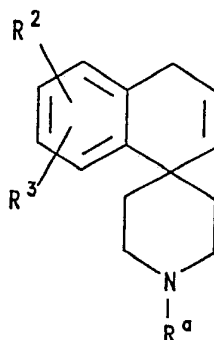
(VI)

em que A, B, R^1 , R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente; e L representa um grupo separável.

O grupo separável L é apropriadamente halogénio, por exemplo bromo.

A reacção é realizada convenientemente na presença de uma base suave tal como carbonato de potássio, num solvente apropriado, por exemplo N,N-dimetilformamida, apropriadamente a uma temperatura elevada, por exemplo uma temperatura na região dos 100°C.

Os compostos com a fórmula VI anteriormente referida em que A e B representam cada um deles hidrogénio podem ser preparados por um processo que compreende a redução de um composto com a fórmula VII:



(VII)

em que R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente, e R^a representa um grupo protector de amino; e subsequentemente remoção do grupo R^a protector de amino.

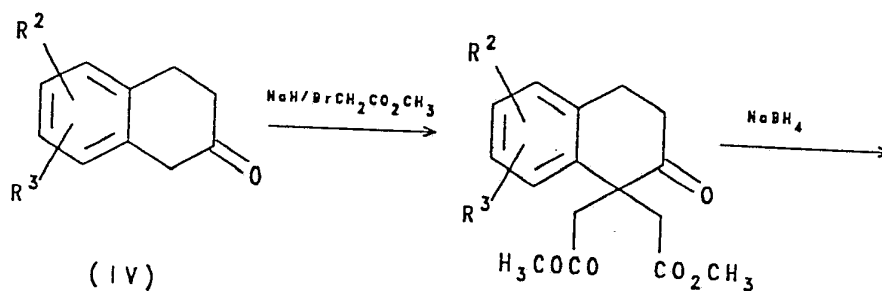
Um método apropriado para a redução do intermediário com a fórmula VII é a hidrogenação catalítica. Um catalisador apropriado é hidróxido de paládio sobre carvão, e a reacção é realizada convenientemente em ácido fórmico/etanol como solvente.

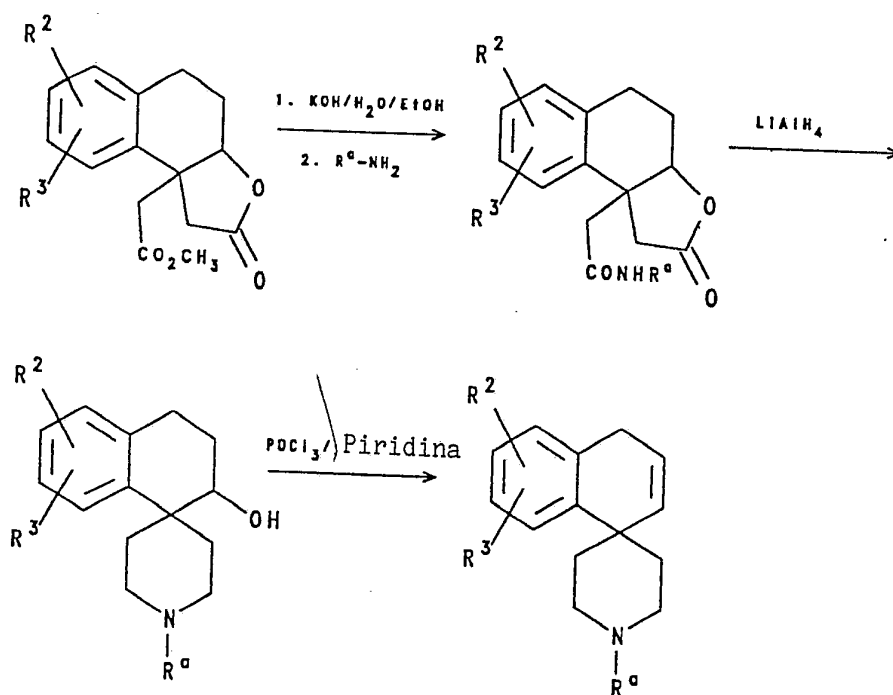
Exemplos apropriados de grupos protectores de amino para o substituinte R^a incluem grupos de ácido carboxílico tais como acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, formilo, benzoilo, ftaloilo, fenilacetilo ou piridinecarbonilo; grupos ácidos derivados do ácido carbónico tais como etoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, bifenilisopropoxycarbonilo, p-metilbenziloxycarbonilo, p-nitrobenziloxycarbonilo, p-bromobenziloxycarbonilo, p-fenilazobenziloxycarbonilo, p-(p'-metoxifenilazo)-benziloxycarbonilo ou t-amiloxycarbonilo; grupos ácidos derivados do ácido sulfónico, por exemplo ácido p-toluenessulfónico; e outros grupos tais como benzilo, tritilo, o-nitrofenilsulfenilo ou benzilideno.

Grupos protectores de amino preferidos são benzilo, benziloxicarbonilo e t-butoxicarbonilo.

A remoção do grupo protector de amino presente no composto resultante pode ser efectuada por meio de um processo apropriado dependendo da natureza do grupo protector. Por exemplo, se R^a representar benzilo este grupo pode ser removido in situ durante a hidrogenação do intermediário com a fórmula VII.

Os intermediários com a fórmula VII anteriormente referida podem ser preparados por variação apropriada do método descrito em Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 3561. A via sintética começa a partir de um derivado β -tetralona com a fórmula IV anteriormente referida e pode ser ilustrada como se segue:





em que R^2 , R^3 e R^a são tal como foram definidos anteriormente.

Durante qualquer uma das sequências sintéticas anteriormente referidas pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos reactivos ou sensíveis em qualquer uma das moléculas relacionadas. Isto pode ser conseguido por meio de grupos protectores convencionais, tais como os descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981. Os grupos protectores podem ser removidos num estadio subsequente conveniente usando métodos conhecidos nesta técnica.

Deslocamento do Ligando Sigma Marcado com Tritium

Actividade In Vitro

A ligação dos compostos do teste ao sítio sigma in vitro foi determinada pelo método de Weber et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 8784. Os compostos de cada um dos Exemplos acompanhantes deslocaram a di-tolil guanidina (DTG) marcada com tritium dos sítios sigma com potências superiores a 200 nM.

Actividade In Vivo

A capacidade dos compostos do teste para deslocarem os ligandos a sigma marcados com tritium in vivo foi determinada por uma modificação do método de Ferris et al., Life Sci., 1986, 38, 2329. Nestas experiências o ligando sigma usado foi marcado com tritium (+)-SKF 10047. Os compostos dos Exemplos 2 e 3 acompanhantes foram testados e revelaram uma dose eficaz para deslocar 50% do ligando (ED_{50}), a seguir a administração s.c., superior a 1,0 mg/kg em cada caso.

EXEMPLO 1

1'-Benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Passo 1: 1,1-Bis(metoxycarbonilmetil)-2-tetralona

A uma solução agitada de 2-tetralona (15 mg, 0,1 mol) e bromoacetato de metilo (47 g, 0,31 mol) em tolueno (50 ml) a 0°C, sob azoto, adicionou-se hidreto de sódio (7,3 g de uma dispersão a 80% em óleo mineral, 0,24 mol) fraccionadamente. Após adição da

base a mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionou-se então ácido acético glacial (18 ml), seguindo-se algumas gotas de ácido clorídrico concentrado e água (30 ml). A mistura foi então extraída com éter (3 x 200 ml), e as camadas etéreas combinadas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 70 ml) e água (70 ml). A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e os solventes foram removidos in vacuo. O sólido côm de latanja resultante foi recristalizado a partir de gasolina(60/80):éter 1:1, para dar origem a 1,1-bis(metoxycarbonilmetil)-2-tetralona (16,9 g, 57%) sob a forma de agulhas brancas. p.f. 84-86°C RMN ($CDCl_3$) δ 2,90 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,50 (6H, s), 7,19 (4H, s). m/z (EI) 290 (M^+), 259, 216, 184, 157 128, 91, 77.

Passo 2:

1,2,3a,4,5,9b-Hexahidro-9b(metoxycarbonilmetil)nafto[2,1-b]furan-2-ona

A uma solução agitada de 1,1-bis(metoxycarbonil-metil)-2-tetralona (0,8 g, 2,8 mmol) preparada tal como no passo 1, em etanol (6 ml), adicionou-se, fraccionadamente, borohidreto de sódio (0,12 g, 3,1 mmol) à temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 3 horas, sendo então o etanol removido in vacuo, e o residuo misturado com acetato de etilo (30 ml). A camada orgânica foi lavada com água (30 ml), sendo então seca ($MgSO_4$) e o acetato de etilo removido in vacuo. O residuo foi cromatografado em gasolina(60/80):éter 1:1 para dar origem a 1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-9b-(metoxycarbonilmetil)nafto[2,1-b]furan-2-ona (0,35 g, 48%) sob a forma de um óleo incolor viscoso. RMN (60 MHz, $CDCl_3$) δ 2,1 (2H, m), 2,8 (6H, m), 3,5 (3H, s), 5,0 (1H, m), 7,1 (4H, s).

Passo 3:

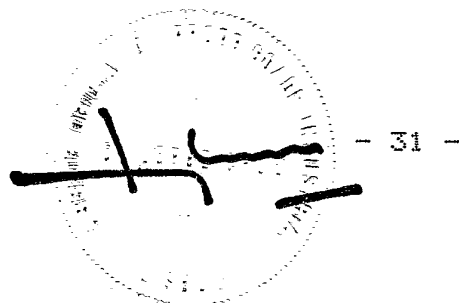
9b-Carboximetil-1,2,3a,4,5,9b-hexahidronafto[2,1-b]furan-2-ona.

Uma mistura de 1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-9b-(metoxycarbonylmetil)nafto[2,1-b]furan-2-ona (0,35 g, 1,3 mmol) preparada tal como no passo 2, e 10% (p/v) de hidróxido de potássio em metanol:água 4:1 (4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Os solventes foram então removidos in vacuo e o resíduo foi misturado com água (10 ml). A fase aquosa foi então acidificada até pH 1 com ácido clorídrico 1M e extraída para acetato de etilo (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 ml), secas ($MgSO_4$) e o solvente foi evaporado in vacuo. Isto deu origem à 9b-carboximetil-1,2,3a,4,5,9b-hexahidronafto[2,1-b]furan-2-ona crua (0,32 g, 100%) sob a forma de um óleo incolor, que foi usado sem purificação posterior. RMN ($CDCl_3$) δ 1,98 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,80-3,02 (6H, m), 5,00 (1H, dd, J = 7Hz e 3Hz), 7,20 (4H, m).

Passo 4:

9b-(N-Benzilcarbamoilmetil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidronafto[2,1-b]furan-2-ona

Uma mistura de 9b-carboximetil-1,2,3a,4,5,9b-hexahidronafto[2,1-b]furan-2-ona (0,32 g, 1,3 mmol) preparada tal como no passo 3, e benzilamina (140 μ l, 1,3 mmol) foram submetidas a refluxo durante 4 horas. Após este período de tempo a solução foi deixada arrefecer, e adicionou-se tetrahidrofurano (6 ml). O sólido branco resultante foi separado por filtração e recristalizado a partir de tetrahidrofurano para dar origem a 9b-(N-benzilcarbamoilmetil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidronafto[2,1-b]furan-2-ona (0,19 g, 44%) sob a forma de um sólido branco, p.f. 197-202°C RMN



(D₆-DMSO) δ 1,90 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,72 (5H, m), 3,19 (1H, d, J=17Hz), 4,06 (1H, dd, J = 15Hz e 5Hz), 4,25 (1H, dd, J = 15Hz e 5Hz), 5,10 (1H, m), 6,92-7,40 (9H, m), 8,39 (1H, brt, J = 5Hz), m/z (EI) 335 (M⁺), 276, 149, 91.

Passo 5:

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidinal]

9b-(N-Benzilcarbamoilmetil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidronafto[2,1-b]furan-2-ona (0,99 g, 2,96 mmol) preparada tal como no passo 4, foi adicionada fraccionadamente a uma suspensão agitada de hidreto de alumínio e lítio (0,23 g, 5,9 mmol) em tetrahydrofurano (15 ml), sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi submetida a refluxo durante 6 horas antes de arrefecimento até à temperatura ambiente. Adicionou-se água (1,0 ml) e a mistura foi diluída com acetato de etilo (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 50 ml), sendo então separada e seca (MgSO₄). Os solventes foram removidos in vacuo e o resíduo foi cromatografado (eluente, acetato de etilo:éter 1:1) para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidinal] (130 mg, 14%) sob a forma de um sólido branco.

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidinal] (110 mg, 0,36 mmol) foi tratada com cloreto de hidrogénio etéreo para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (50 mg, 40%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de etanol:acetato de etilo 1:1. p.f. 230-232°C RMN (D₂O) δ 2,00 (5H, m), 2,20 (1H, brd, J = 14Hz), 2,42 (1H, t de d, J = 10Hz e 3Hz), 2,80 (1H, brd, J = 14Hz), 3,01 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,58 (1H, brd, J = 10Hz), 4,38 (2H, s), 7,19-7,59 (9H, m). m/z (EI) 307 (M⁺), 279, 216, 172, 146, 120, 91. Análise:

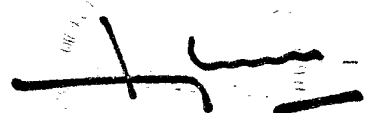
Requere: C, 73,34%; H, 7,62%; N, 4,07%; Encontrados: C, 72,96%; H, 7,67%; N, 4,02%.

Passo 6:

1'-Benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

A uma solução de 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-2-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidinal] (30 mg, 0,1 mmol) preparada tal como no passo 5, em piridina (1,5 ml) a 0°C, adicionou-se gota a gota, oxicloreto de fósforo (0,5 mmol, 46 µl). A solução foi agitada a 0°C durante 1 hora, em seguida à temperatura ambiente durante mais 4 horas. Após este período de tempo adicionou-se água (0,3 ml) gota a gota, e a mistura foi misturada com éter (20 ml). A solução foi lavada com água (2 x 10 ml) e solução salina (10 ml), e em seguida a fase orgânica foi separada e seca (MgSO₄). Os solventes foram evaporados in vacuo e o resíduo foi cromatografado em acetato de etilo:éter 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (7 mg, 26%) sob a forma de um óleo incolor.

1'-Benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (32 mg, 0,1 mmol) foi tratada com cloreto de hidrogénio etéreo para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (19 mg, 53%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de etanol:acetato de etilo 1:1. p.f. 247-250°C RMN (D₂O) δ 1,85 (2H, brd, J = 14Hz), 2,30 (2H, t de d, J = 10Hz e 3Hz), 3,45 (6H, m), 4,41 (2H, s), 6,20 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 7Hz), 7,24-7,58 (9H, m). m/z (CI, NH₃) 290 (M+1), 91.

 - 33 -

EXEMPLO 2

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Uma solução de 1'-benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidina] (0,37 g, 1,3 mmol) preparada tal como no Exemplo 1, passo 6, em etanol (6 ml) foi hidrogenada a 50 p.s.i. na presença de hidróxido de paládio sobre carbono (catalisador de Pearlman) (50 mg, 14% p/p) durante 5 horas. A solução foi filtrada, e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em etanol (5 ml), e adicionou-se gota a gota brometo de benzilo (0,1 ml, 0,84 mmol). A solução foi agitada durante 8 horas à temperatura ambiente antes da evaporação do etanol. O resíduo foi misturado com éter (10 ml) e lavado com 10% (p/v) de hidróxido de potássio aquoso (7 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída posteriormente com éter (10 ml). As camadas etéreas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e os solventes foram removidos in vacuo. O resíduo foi cromatografado (gasolina (60/80):acetato de etilo 1:1) para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (191 mg, 50%) sob a forma de um sólido cristalino incolor.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogénio etéreo, o qual, após evaporação do solvente in vacuo, deu origem ao hidrocloreto do composto do título (136 mg, 62%) sob a forma de um sólido branco. Este foi recristalizado a partir de etanol:acetato de etilo 1:1 para dar origem a cristais brancos. p.f. 245-247 (sublimado). RMN (D_2O) δ 1,74-1,78 (6H, m), 2,24 (2H, t de d, $J = 10\text{Hz}$ e 4Hz), 2,80 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 3,28 (2H, t de d, $J = 10\text{Hz}$ e 3Hz), 3,42 (2H, m), 4,40 (2H, s), 7,20-7,60 (9H, m). m/z (CI, NH_3), 292 (M+1) 202, 91. Análise:

Requere: C, 76,92%; H, 7,99%; N, 4,27%; Encontrados: C, 76,75%; H, 7,98%; N, 4,24%.

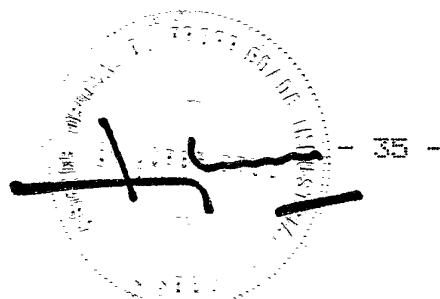
EXEMPLO 3

1'-n-Butilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Passo 1: Espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4' piperidina]

Uma solução de 1'-benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidina](0,2 g, 0,69 mmol) preparada tal como no Exemplo 1, passo 6, em etanol (10 ml), contendo ácido fórmico (1 ml), foi hidrogenada a 50 p.s.i. na presença de hidróxido de paládio sobre carbono (catalisador de Pearlman) (50 mg, 25% p/p) durante 19 horas. A solução foi filtrada e os solventes foram removidos in vacuo. O resíduo foi misturado com acetato de etilo (50 ml) e lavado com 5% (p/v) de hidróxido de potássio em água (50 ml). A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída uma vez mais com acetato de etilo (20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e os solventes foram removidos in vacuo para dar origem a espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (97 mg, 70%) sob a forma de um óleo viscoso. RMN (D_4 -MeOH) δ 1,50 (2H, 2 x d, J = 15Hz cada), 1,72 (2H, m), 1,86-2,40 (4H, m), 2,72 (2H, t, J = 7Hz), 2,90 (4H, m); 6,95-7,40 (4H, m).

O sal hidrocloreto do composto do título foi preparado usando cloreto de hidrogénio etéreo, o qual, após remoção do solvente in vacuo, deu origem ao hidrocloreto do composto do título (69 mg, 60%) sob a forma de um sólido branco. Este foi recristalizado a partir de etanol:acetato de etilo 1:1. p.f. 274-278°C(sublimado). RMN (D_2O) δ 1,76-1,98 (6H, m), 2,22 (2H, t de d, J = 10Hz e 4Hz), 2,82 (2H, t, J = 5Hz), 3,26-3,42 (4H, m),



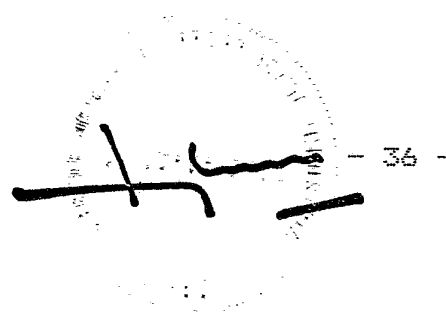
- 35 -

7,20-7,54 (4H, m). m/z (CI, NH_3) 202 (M+1), 128. Análise: Requer: C, 70,72%; H, 8,48%; N, 5,89%. Encontrados: C, 69,59%; H, 8,35%; N, 5,74%.

Passo 2: 1'-n-Butilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

A uma solução agitada de espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (190 mg, 0,95 mmol) preparada tal como no passo 1, em DMF anidra (10 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se carbonato de potássio (143 mg, 1,04 mmol) seguindo-se iodeto de n-butilo (0,11 ml, 0,95 mmol) gota a gota. A mistura foi aquecida a 100°C durante 1 hora, e após esse período de tempo a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente. O solvente foi removido in vacuo, adicionando-se então éter (20 ml) ao resíduo e lavando a mistura com água (2 x 20 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e o solvente foi evaporado in vacuo. O resíduo cru foi cromatografado usando diclorometano:metanol 95:5, para dar origem a 1'-n-butilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] sob a forma de um óleo viscoso (124 mg, 51%).

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogénio etéreo, o qual após evaporação do solvente in vacuo, deu origem ao hidrocloreto do composto do título (117 mg, 83%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 245-248°C (sublimado). RMN (D_2O) δ 0,96 (3H, t, J = 7Hz), 1,40 (2H, m), 1,74 (4H, m), 1,93 (4H, m), 2,28 (2H, t de d, J = 12Hz e 3Hz), 2,80 (2H, t, J = 7Hz), 3,19 (4H, m), 3,52 (2H, m), 7,22-7,49 (4H, m). m/z (EI) 257 (M^+), 214, 129, 115, 91, 70. Análise: Requer: C, 73,57%; H, 9,60%; N, 4,77%; Encontrados: C, 73,23%; H, 9,45%; N, 4,70%.



EXEMPLO 4

1'-(2"-Picolil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, passo 2, 1'-(2"-picolil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] foi preparada, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (160 mg, 0,8 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (243 mg, 1,76 mmol) e hidrocloreto de cloreto de picolilo (144 mg, 0,88 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em diclorometano:metanol 92:8, para dar origem a 1'-(2"-picolil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (68 mg, 30%), sob a forma de um óleo ligeiramente descolorado.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (48 mg, 57%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 214-216°C RMN (D_2O) δ 1,75 (2H, m), 1,91 (4H, m), 2,32 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7Hz), 3,43 (4H, m), 4,58 (2H, s), 7,19-7,29 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8Hz), 7,70 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8Hz), 8,17 (1H, d de t, J = 8Hz e 1Hz), 8,72 (1H, dd, J = 6Hz e 1Hz). m/z (CI, NH_3) 293 (M+1), 200, 93.

EXEMPLO 5

1'-(4"-Metoxibenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, passo 2, 1'-(4"-metoxibenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

ridinal foi preparada, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (158 mg, 0,79 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (119 mg, 0,86 mmol) e cloreto de 4-metoxibenzilo (0,11 ml, 0,79 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina (60/80):acetato de etilo 3:2, para dar origem a 1'-(4"-metoxibenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (121 mg, 48%) sob a forma de um óleo incolor.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (117 mg, 88%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 258-262°C (sublimado): RMN (D_2O) δ 1,73-1,93 (6H, m), 2,22 (2H, t de d, J = 10Hz e 3Hz), 2,78 (2H, t, J = 6Hz), 3,27 (2H, t de d, J = 10Hz e 3Hz), 3,41 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,31 (2H, s), 7,09-7,49 (8H, m). m/z (CI, NH_3) 322 (M+1), 292, 200, 121, 91.

EXEMPLO 6

1'-(4"-Metilbenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo descrito no Exemplo 3, passo 2, 1'-(4"-metilbenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] foi preparada, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (132 mg, 0,66 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (100 mg, 0,72 mmol) e cloreto de 4-metilbenzilo (93 mg, 0,66 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina (60/80):éter 1:1, para dar origem a 1'-(4"-metilbenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (139 mg, 69%) sob a forma de um óleo incolor.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do

título (111 mg, 71%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 255-258°C (sublimado). RMN (D_4 -MeOH) δ 1,64-1,85 (6H, m), 2,22 (5H, m), 2,67 (2H, m), 3,26 (4H, m), 4,22 (2H, s), 6,95-7,35 (8H, m). m/z (EI) 305 (M^+), 105, 77.

EXEMPLO 7

1'-Benzilspiro[1,4-dihidro-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidina]

Passo 1: 1,1-Bis(metoxycarbonilmetil)-7-metoxi-2-tetralona

Do mesmo modo que foi descrito no exemplo 1, passo 1, 1,1-bis(metoxycarbonilmetil)-7-metoxi-2-tetralona foi preparada usando 7-metoxi-2-tetralona (30 g, 0,17 mol), bromoacetato de metilo (48 ml, 0,51 mol) e hidreto de sódio (16 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 0,41 mol) em tolueno (85 ml). O resíduo cru foi cromatografado em éter:gasolina (60/80) 1:1 para dar origem ao composto do título (32,6 g, 60%) sob a forma de um óleo incolor viscoso. RMN ($CDCl_3$) δ 2,88 (4H, m), 3,18 (4H, m), 3,50 (6H, s), 3,80 (3H, s), 6,66 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9Hz).

Passo 2:

1,2,3a,4,5,9b-Hexahidro-7-metoxi-9b-(metoxycarbonilmetil)nafto[2-1-b]furan-3-ona

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 1, passo 2, o composto do título foi preparado usando 1,1-bis(metoxycarbonilmetil)-7-metoxi-2-tetralona (32,6 g, 0,1 mol) e borohidreto de sódio (4,2 g, 0,11 mol) em etanol (170 ml). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina (60/80):éter 1:1, para dar origem a



1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxi-9b-(metoxycarbonilmetil)nafto[2,1-b]furan-2-ona (20,9 g, 72%) sob a forma de um óleo incolor viscoso. RMN (CDCl_3) δ 1,98 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,90 (6H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,98 (1H, dd, J = 9Hz e 5Hz), 6,70 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 9Hz).

Passo 3:

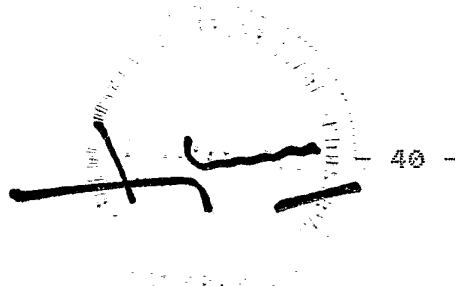
9b-Carboximetil-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxinafto[2,1-b]furan-2-ona

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 1, passo 3, o composto do título foi preparado usando 1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxi-9b-(metoxycarbonilmetil)nafto[2,1-b]furan-2-ona (20,9 g, 0,07 mol) e hidróxido de potássio em metanol:água 4:1 (182 ml de solução a 10% (p/v)). A 9b-carboximetil-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxinafto[2,1-b]furan-2-ona crua (16,7 g, 84%) foi usada sem posterior purificação. RMN (CDCl_3) δ 1,96 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,76-3,00 (6H, m), 3,79 (3H, s), 4,99 (1H, dd, J = 8Hz e 4Hz), 6,70 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8Hz). m/z (EI) 276 (M^+), 260, 232, 216, 188, 171, 147, 134, 110, 91, 80.

Passo 4:

9b-(N-Benzilcarbonilmetil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxinafto[2,1-b]furan-2-ona

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 1, passo 4, o composto do título foi preparado usando 9b-carboximetil-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxinafto[2,1-b]furan-2-ona (16,7 g, 0,06 mol) e benzilamina (6,6 ml, 0,06 mol). A 9b-(N-benzilcarbamoilmetil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-7-metoxinafto[2,1-b]furan-2-ona crua (11,1 g, 51%) foi isolada sob a forma de um sólido branco, e foi



usada sem posterior purificação. RMN (D_6 -DMSO) δ 1,94 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,78 (5H, m), 3,18 (1H, d, J = 17Hz), 3,76 (3H, s), 4,06 (1H, dd, J = 15Hz e 6Hz), 4,30 (1H, dd, J = 15Hz e 6Hz), 5,10 (1H, m), 6,68-7,42 (8H, m), 8,40 (1H, brt, J = 5Hz). m/z (EI) 365 (M^+), 216, 171, 149, 106, 91, 77.

Passo 5:

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-2-hidroxi-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 1, passo 5, o composto do título foi preparado usando 9b-(N-benzilcarbamoilmetil)-1,2,3a,4,5,9b-Hexahidro-7-metoxinafto[2,1-b]furan-2-ona (3,0 g, 8,2 mmol) e hidreto de alumínio e lítio (0,62 g, 16,4 mmol) em THF (43 ml). O resíduo cru foi cromatografado em éter:gasolina (60/80) 5:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-2-hidroxi-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidinal] (150 mg, 5%) sob a forma de uma espuma branca. RMN ($CDCl_3$) δ 1,64 (1H, m), 1,94-3,00 (12H, m), 3,60 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,40 (1H, m), 6,64 (1H, m), 6,99 (2H, m), 7,30 (5H, m).

Passo 6:

1'-Benzilspiro[1,4-dihidro-7-metoxi-naftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 1, passo 6, o composto do título foi preparado usando 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-2-hidroxi-7-metoxi-naftaleno-1,4'-piperidinal] (150 mg, 0,45 mmol) e oxicloreto de fósforo (0,21 ml, 2,3 mmol) em piridina (4 ml). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina (60/80):acetato de etilo 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,4-dihidro-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidinal] (48 mg, 33%) sob a forma de um óleo incolor. RMN ($CDCl_3$) δ 1,60 (2H, m), 2,20 (2H,

t de d, J = 12 Hz e 3Hz), 2,40 (2H, t de d, J = 12Hz e 2Hz), 2,84 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,82 (3H, s), 5,99 (1H, d de t, J = 10Hz e 3Hz), 6,26 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 9Hz e 2Hz), 7,04 (2H, m), 7,35 (5H, m).

O sal hidrocloreto do composto do título (26 mg, 0,08 mmol) foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, o qual, após remoção do solvente in vacuo, deu origem ao hidrocloreto do composto do título (12 mg, 42%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de acetato de etilo:etanol 20:1. p.f. 237-241°C (sublimado). RMN (D_4 -MeOH) δ 1,81 (2H, m), 2,42 (2H, m), 3,36 (6H, m), 3,77 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,15 (1H, d de t, J = 9Hz e 1Hz), 6,33 (1H, d de t, J = 9Hz e 0,5Hz), 6,77 (1H, dd, J = 9Hz e 1Hz), 6,96 (1H, d, J = 1Hz), 7,07 (1H, d, J = 9Hz), 7,50-7,59 (5H, m), m/z (EI) 319 (M^+), 185, 147, 128, 91.

EXEMPLO 8

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 2, o composto do título foi preparado usando 1'-benzilspiro[1,4-dihidro-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidina] (89 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de paládio sobre carbono (catalisador de Pearlman) (52 mg, 60% (p/p)) em etanol (10 ml), seguindo-se brometo de benzilo (22 μ l, 0,19 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina (60/80):-acetato de etilo 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidina] (50 mg, 56%) sob a forma de um óleo incolor.

O sal hidrocloreto do composto do título foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, o qual, após remoção do

solvente in vacuo, deu origem ao hidrocloreto do composto do título (46 mg, 83%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 228-232°C (sublimado). RMN (D_4 -MeOH) δ 1,75-1,87 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,34 (2H, t de d, J = 12Hz e 3Hz), 2,71 (2H, t, J = 7Hz), 3,32 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 9Hz e 1Hz), 6,97 (1H, d, J = 9Hz), 7,50-7,58 (5H, m). m/z (EI) 321 (M^+), 147, 120, 91.

EXEMPLO 9

1'-(2"-Feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4-piperidinal]

Passo 1:

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidinal]

Uma solução agitada de hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina (150 g, 0,84 mol), carbonato de potássio (255 g, 1,9 mol) e brometo de benzilo (110 ml, 0,92 mol) em DMF (1.500 ml) foi aquecida a 100°C durante 1 hora. A mistura foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente, sendo então a DMF removida in vacuo. O resíduo foi misturado com acetato de etilo (100 ml), sendo então lavado com água (2 x 1.000 ml). A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e evaporada. O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 20:1, para dar origem a N-benzilbis(2-cloroetil)amina (36 g, 18%) sob a forma de um óleo amarelo claro.

A uma solução agitada de terc-butóxido de potássio (19,3 g, 0,17 mol) em dimetil sulfóxido (250 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 2-tetralona (12,6 g, 0,09 mol) e N-benzilbis(2-cloroetil)amina (20 g, 0,09 mol) em terc-butanol (30 ml), durante um período de 1 hora. A solução foi

agitada durante 18 horas à temperatura ambiente adicionando-se então ácido clorídrico a 6%, até pH 1. A mistura foi diluída com éter (600 ml) e lavada uma vez mais com ácido clorídrico a 6% (400 ml). As camadas aquosas foram combinadas, tornadas alcalinas com carbonato de sódio, sendo então extraídas com acetato de etilo (5 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e evaporadas in vacuo. O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidinal] (4,9 g, 19%) sob a forma de um óleo amarelo. RMN (CDCl_3) δ 2,16 (4H, m), 2,45 (2H, t de d, $J = 12$ e 3Hz), 2,78 (4H, m), 3,20 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 3,56 (2H, s), 7,07-7,44 (9H, m). m/z (EI) 305 (M^+), 172, 147, 91.

Passo 2:

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Uma solução de 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,73 g, 2,4 mmol), em hidróxido de potássio (0,48 g, 8,6 mmol) e hidrato de hidrazina (0,42 ml, 8,6 mmol) e dietileno glicol (6 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. Após este período de tempo o condensador de refluxo foi substituído por um condensador de ar, e o aquecimento foi mantido durante mais 2 horas. A solução foi finalmente aquecida sob refluxo durante 3 horas sendo então deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com acetato de etilo (100 ml) e lavada com água (70 ml). A camada orgânica foi separada, e a fase aquosa foi lavada com acetato de etilo (2 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina (100 ml), secas (MgSO_4) e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] sob a forma de um óleo incolor, o qual cristalizou ao

44 -

repousar. R.M.N. (CDCl_3) δ 1,56-1,87 (6H, m), 2,12 (2H, t de d, J = 13 e 3Hz), 2,30 (2H, m), 2,78 (4H, m), 3,59 (2H, s), 7,04-7,48 (9H, m). m/z (EI) 291 (M^+), 200, 146, 91.

Passo 3:

Espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Esta foi preparada do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, Passo 1, usando 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (0,85 g, 2,9 mmol), hidróxido de paládio sobre carbono (catalisador de Pearlman) (0,22 g, 25% (p/p)) e ácido fórmico (2 ml) em etanol (20 ml). A espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] crua (0,37 g, 64%) foi usada sem posterior purificação.

Os dados espectrais são tal como foram previamente descritos.

Passo 4:

1'-(2"-Feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (300 mg, 1,5 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (270 mg, 2,0 mmol) e (2-bromoetil)benzeno (0,27 ml, 2,0 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1, para dar origem a 1'-(2"-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (203 mg, 45%) sob a forma de um óleo incolor.

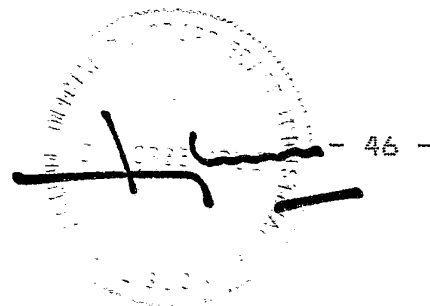
O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (84 mg, 38%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de etanol/acetato de etilo. p.f. 272-274°C (sublimado). R.M.N. (D_2O) 1,76 (2H, m), 1,88 (4H, m), 2,31 (2H, t de d, J = 11 e 1Hz), 2,81 (2H, t, J = 6Hz), 3,16 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,56 (2H, m), 7,22-7,55 (9H, m). m/z (CI, NH_3), 306 (M+1), 243, 241, 157, 128, 106, 90.

EXEMPLO 10

1'-Ciclohexilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (176 mg, 0,87 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (145 mg, 1,1 mmol) e brometo de ciclohexilmetilo (146 μ l, 1,1 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1, para dar origem a 1'-ciclohexilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (158 mg, 61%) sob a forma de um óleo incolor.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (104 mg, 59%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de etanol/acetato de etilo. p.f. 287-290°C (sublimado) R.M.N. (D_2O) δ 1,07 (2H, m), 1,28-1,98 (15H, m), 2,33 (2H, t de d, J = 11 e 1Hz), 2,80 (2H, t, J = 6Hz), 3,03 (2H, d, J = 7Hz), 3,25 (2H, m), 3,51 (2H, m), 7,22-7,30 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 8Hz). m/z (CI, NH_3) 298 (M+1).



EXEMPLO 11

1'-(4"-Nitrobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

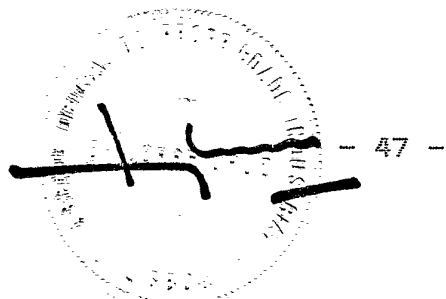
Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (0,25 g, 1,2 mmol), DMF (15 ml), carbonato de potássio (0,2 g, 1,5 mmol) e brometo de 4-nitrobenzilo (0,3 g, 1,4 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1, para dar origem a 1'-(4"-nitrobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (165 mg, 40%) sob a forma de um óleo amarelo claro.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (56 mg, 31%) sob a forma de cristais brancos, após recristalização a partir de etanol/acetato de etilo. p.f. 236-240°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,73-1,95 (6H, m), 2,26 (2H, t de d, J = 15 e 4Hz), 2,77 (2H, t, J = 6Hz), 3,32-3,46 (4H, m), 4,50 (2H, s), 7,18-7,26 (3H, m), 7,42 (1H, d, J = 8Hz), 7,78 (1H, d, J = 9Hz), 8,35 (1H, d, J = 9Hz). m/z (EI) 336 (M^+), 306, 217, 191, 165, 136, 106, 78.

EXEMPLO 12

1'-(4"-Clorobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (150 mg, 0,8 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (134 mg, 1 mmol) e cloreto de 4-clorobenzilo (144 mg, 0,9 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1, para dar origem a



1'-(4"-clorobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (143 mg, 60%) sob a forma de um óleo incolor.

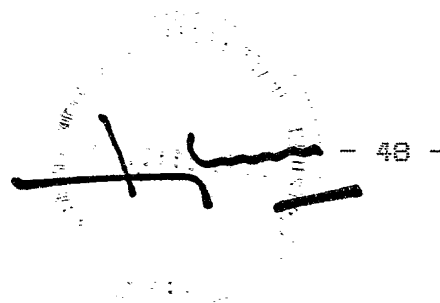
O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (72 mg, 46%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de etanol/acetato de etilo. p.f. 260-264°C. R.M.N. (DMSO) δ 1,69 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 6Hz), 3,18 (4H, m), 4,34 (2H, s), 7,03-7,19 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 8Hz), 7,54 (2H, d, J = 8Hz), 7,67 (2H, d, J = 8Hz). m/z (EI) 325 (M^+), 260, 206, 180, 154, 125, 105, 91, 77.

EXEMPLO 13

1'-(2"-Tetrahidrofurfuril)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidine] (0,2 g, 1,0 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (0,17 g, 1,2 mmol) e brometo de tetrahidrofurilo (0,21 g, 1,3 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em CH_2Cl_2 :MeOH 95:5, para dar origem a 1'-(2"-tetrahidrofurfuril)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,11 g, 38%) sob a forma de um óleo amarelo claro.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (45 mg, 36%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 248-252°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,65-2,03 (9H, m), 2,16 (1H, m), 2,35 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6Hz), 3,25 (4H, m), 3,51 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,43 (1H, m), 7,21-7,33 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 8Hz). m/z (CI, NH_3) 286 ($M+1$), 214, 85.



EXEMPLO 14

1'-n-Hexilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,2 g, 1,0 mmol), DMF (10 ml), carbonato de potássio (0,17 g, 1,2 mmol) e iodeto de n-hexilo (162 µl, 1,1 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina-éter 1:1, para dar origem a 1'-n-hexilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (117 mg, 39%) sob a forma de um óleo incolor.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (70 mg, 68%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 265-269°C. R.M.N. (D_2O) δ 0,89 (3H, t, J = 7Hz), 1,35 (6H, m), 1,78 (4H, m), 1,95 (4H, m), 2,28 (2H, t de d, J = 11 e 1Hz), 2,81 (2H, t, J = 6Hz), 3,22 (4H, m), 3,51 (2H, m), 7,22-7,32 (3H, m), 7,47 (1H, d, J = 8Hz). m/z (CI, NH_3) 286 (M+1), 214, 136, 91.

EXEMPLO 15

1'-But-3"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 3, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,15 g, 0,75 mmol), DMF (5 ml), carbonato de potássio (0,13 g, 0,94 mmol) e 4-bromo-1-buteno (0,13 g, 0,98 mmol). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:acetato de etilo 1:1 para dar origem a 1'-but-3"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (88 mg, 46%) sob a forma de um óleo incolor.

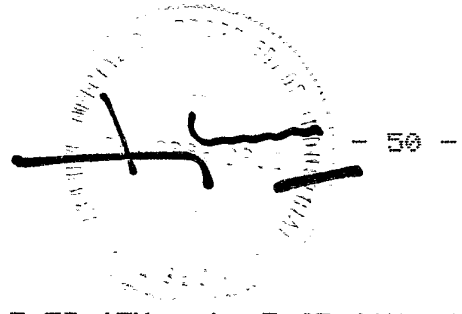
O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (67 mg, 67%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de acetato de etilo/etanol. p.f. 275-279°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,78 (2H, m), 1,94 (4H, m), 2,30 (2H, t de d, J = 15 e 4Hz), 2,58 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6Hz), 3,29 (4H, m), 3,52 (2H, m), 5,23 (1H, d, J = 11Hz), 5,29 (1H, d, J = 17Hz), 5,85 (1H, m), 7,21-7,33 (3H, m), 7,47 (1H, d, J = 8Hz). m/z (CI, NH_3), 256 (M+1), 214.

EXEMPLO 16

1'-Prop-2"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

A uma solução agitada de espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,1 g, 0,5 mmol) em diclorometano (10 ml), sob azoto, adicionou-se gota a gota brometo de alilo (43 μ l, 0,5 mmol). A solução foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, após o que foi diluída com mais diclorometano (20 ml) e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo cru foi cromatografado usando diclorometano:metanol 90:10 para dar origem ao composto do título (67 mg, 56%) sob a forma de um sólido branco.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem a hidrocloreto de 1'-prop-2"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (42 mg, 54%) sob a forma de agulhas brancas, após recristalização a partir de etanol/acetato de etilo. p.f. 239-242°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,79 (2H, m), 1,95 (4H, m), 2,28 (2H, t de d, J = 14 e 2Hz), 2,80 (2H, t, J = 6Hz), 3,26 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,80 (2H, d, J =



7Hz), 5,62 (2H, m), 5,99 (1H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,47 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$). m/z (EI) 241 (M^+), 214, 198, 163, 128, 115, 91, 77.

EXEMPLO 17

1'-Ciclopropilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 16, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (0,15 g, 0,75 mmol), diclorometano (10 ml) e ciclopropano (bromometilo) (0,13 g, 0,97 mmol). O resíduo cru foi cromatografado (eluente: diclorometano:metanol 95:5) para dar origem ao composto do título (75 mg, 40%) sob a forma de um sólido branco.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogénio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto de 1'-ciclopropilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] (65 mg, 77%) sob a forma de agulhas brancas. p.f. 283-285°C. R.M.N. (D_2O) δ 0,44 (2H, m), 0,79 (2H, m), 1,16 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,94 (4H, m), 2,31 (2H, t de d, $J = 15$ e 4Hz), 2,81 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 3,09 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$), 3,28 (2H, t, $J = 13\text{Hz}$), 3,62 (2H, m), 7,22-7,33 (3H, m), 7,49 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$). m/z (EI) 255 (M^+), 242, 214, 198, 164, 136, 110, 91, 82.



EXEMPLO 18

1'-(3"-Metilbut-2"-enil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 16, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,14 g, 0,69 mmol), diclorometano (10 ml) e 4-bromo-2-metil-2-butenol (0,1 g, 0,69 mmol). O resíduo cru foi cromatografado (eluente diclorometano:metanol 93:7) para dar origem ao composto do título (70 mg, 40%) sob a forma de um sólido branco.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem a hidrocloreto de 1'-(3"-metilbut-2"-enil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (65 mg, 82%) sob a forma de agulhas brancas. p.f. 274-277°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,75-1,96 (12H, m), 2,25 (2H, t de d, J = 15 e 4Hz), 2,80 (2H, t, J = 6Hz), 3,23 (2H, t, J = 13Hz), 3,47 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 8Hz), 5,35 (1H, t, J = 8Hz), 7,21-7,32 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8Hz). m/z (EI) 269 (M^+), 244, 214, 198, 128, 108, 91, 77.

EXEMPLO 19

1'-(2"-Furfuril)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Uma solução de espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (0,2 g, 1 mmol), trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) e cloreto de 2-furoilo (0,2 ml, 2 mmol) em diclorometano (9 ml) foi agitada à temperatura ambiente, sob azoto, durante 1,5 horas. O diclorometano foi então removido in vacuo e o resíduo foi

dividido entre éter (20 ml) e água (20 ml). A camada etérea foi separada e a camada aquosa foi lavada mais uma vez com éter (20 ml). As camadas etéreas combinadas foram secas (MgSO_4) e o solvente foi evaporado.

O resíduo foi dissolvido em tetrahydrofurano anidro (15 ml), e a solução agitada, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de hidreto de alumínio e lítio em tetrahydrofurano (3 ml de uma solução 1M, 3 mmol). Após 2 horas à temperatura ambiente adicionou-se acetato de etilo (2 ml), seguindo-se solução saturada de cloreto de amônio (6 ml). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi seco (MgSO_4) e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo cru foi cromatografado usando gasolina:éter 1:1 para dar origem ao composto do título (103 mg, 37%) sob a forma de um óleo incolor, que continha uma certa porção de álcool 2-furfurilo.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem a hidrocloreto de 1'-(2"-furfuril)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal (60 mg, 51%) sob a forma de um sólido branco. p.f. 264-266°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,76 (2H, m), 1,92 (4H, m), 2,26 (2H, m), 2,79 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 3,40 (4H, m), 4,43 (2H, s), 6,57 (1H, dd, $J = 3$ e 2Hz), 6,75 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), 7,21-7,31 (3H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,68 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$). m/z (EI) 281 (M^+), 200, 162, 137, 110, 91, 81.

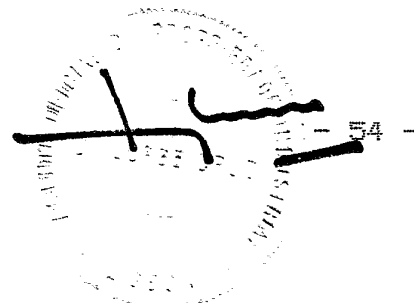
EXEMPLO 20

1'-(2"-Tienilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4 -piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 19, usando espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4 -piperidina] (0,25 g, 1,2 mmol), cloreto de 2-tiofenecarbonilo (0,27 ml, 2,5 mmol), trietilamina (0,3 g, 3,0 mmol) e diclorometano (10 ml).

O resíduo resultante foi dissolvido em tetrahidrofurano (15 ml) e tratado com hidreto de alumínio e lítio (3,7 ml de uma solução 1,0 M em tetrahidrofurano, 3,7 mmol). O produto foi cromatografado (eluente gasolina:éter 1:1) para dar origem ao composto do título (153 mg, 41%) sob a forma de um sólido branco.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo para dar origem ao hidrocloreto de 1'-(2"-tiofenilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4 -piperidina] (76 mg, 45%) sob a forma de cristais brancos, após recristalização a partir de acetato de etilo:etanol. p.f. 256-260°C (sublimado). R.M.N. (D_4 -MeOH) δ 1,75-1,97 (6H, m), 2,35 (2H, t de d, J = 15 e 4Hz), 2,78 (2H, t, J = 6Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 4,62 (2H, s), 7,14 (4H, m), 7,39 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 5Hz). m/z (EI) 297 (M^+), 248, 208, 180, 152, 129, 97, 76.



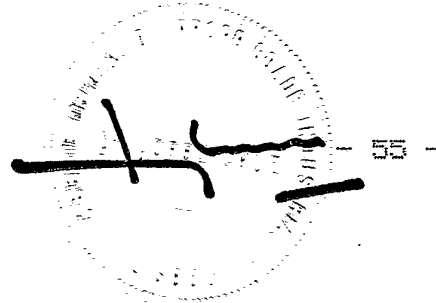
EXEMPLO 21

1'-Benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]

Passo 1:

1'-Benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetraidro-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidinal]

A uma solução agitada de terc-butóxido (1,2 g, 11,1 mmol) em dimetil sulfóxido (15 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 6-cloro-2-tetralona (1,0 g, 5,5 mmol) e N-benzilbis(2-cloroetil)amina (1,28 g, 5,5 mmol) em terc-butanol (2 ml) durante 15 minutos. A solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente adicionando-se então ácido clorídrico a 10% até pH 1. A mistura foi diluída com éter (25 ml) e lavada com água (50 ml). A fase aquosa foi separada, e a camada orgânica foi extraída mais uma vez com ácido clorídrico a 10% (50 ml). As camadas aquosas foram combinadas, tornadas alcalinas com carbonato de sódio, sendo então extraídas com acetato de etilo (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e evaporadas in vacuo. O resíduo foi cromatografado usando gasolina:éter 1:1, para dar origem a 1'-benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetraidro-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidinal] (168 mg, 9%) sob a forma de um óleo amarelo. R.M.N. ($CDCl_3$) δ 2,06 (4H, m), 2,45 (2H, t de d, J = 14 e 3Hz), 2,70 (4H, m), 3,14 (2H, t, J = 7Hz), 3,51 (2H, s), 7,10-7,40 (8H, m). m/z (EI) 339 (M^+), 206, 147, 128, 91.



Passo 2:

1'-Benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidi-
nal

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 9, passo 2, usando 1'-benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidinal] (1,1 g, 3,3 mmol), dietileno glicol (50 ml), hidróxido de potássio (0,86 g, 15,3 mmol) e hidrato de hidrazina (0,6 g, 1,3 mmol). O resíduo cru foi cromatografado usando gasolina:éter 1:1, para dar origem a 1'-benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (410 mg, 38%) sob a forma de um sólido branco.

O sal hidrocloreto foi preparado adicionando cloreto de hidrogênio etéreo a uma solução agitada do composto do título (200 mg, 0,6 mmol) em éter (10 ml). O hidrocloreto de 1'-benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal] (148 mg, 67%) foi isolado sob a forma de agulhas brancas, após recristalização a partir de acetato de etilo:etanol. p.f. 262-268°C (sublimado). R.M.N. (D_6 -DMSO) δ 1,67 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,70 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 3,18 (4H, m), 4,33 (2H, d, $J = 5\text{Hz}$), 7,13 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,47 (4H, m), 7,63 (2H, m). m/z (EI) 325 (M^+), 234, 146, 91.

56 -

EXEMPLO 22

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-6-metilnaftaleno-1,4'-piperidina]

Passo 1: 1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-6-metil-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 21, passo 1, usando 6-metil-2-tetralona (2,4 g, 15 mmol), N-benzilbis(2-cloroetil)amina (3,5 g, 15 mmol), terc-butóxido de potássio (3,4 g, 30 mmol) e dimetil sulfoxido (20 ml). O resíduo cru foi cromatografado em gasolina:éter 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-6-metil-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidina] (0,84 g, 17%) sob a forma de um óleo amarelo. R.M.N. (CDCl_3) δ 2,08 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (2H, t de d, J = 14 e 3Hz), 2,70 (4H, m), 3,15 (2H, t, J = 7Hz), 3,52 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 9Hz), 7,20-7,38 (6H, m).

Passo 2: 1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-6-metilnaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 9, passo 2, usando 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-6-metil-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidina] (84 mg, 0,26 mmol), dietileno glicol (3 ml), hidróxido de potássio (53 mg, 0,95 mmol) e hidrato de hidrazina (46 μl , 0,95 mmol). O resíduo foi cromatografado (eluente gasolina:éter 1:1) para dar origem ao composto do título (28 mg, 35%) sob a forma de um óleo amarelo.

O sal hidrocloreto foi preparado usando cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem a hidrocloreto de 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahydro-6-metilnaftaleno-1,4'-piperidina] (12 mg,

39%) sob a forma de um sólido branco, após recristalização a partir de acetato de etilo:etanol. p.f. 160-164°C (sublimado). R.M.N. (D_4 -MeOH) δ 1,73-1,91 (6H, m), 2,25 (5H, m), 2,72 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,31 (4H, m), 4,35 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,54 (5H, s). m/z (EI) 305 (M^+), 214, 146, 115, 91.

EXEMPLO 23

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidina]

Passo 1: 1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidina]

Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 21, passo 1, usando 7-metoxi-2-tetralona (10 g, 0,06 mol), N-benzilbis(2-cloroetil)amina (13,9 g, 0,06 mol), terc-butóxido de potássio (12,7 g, 0,11 mol), dimetil sulfoxido (200 ml) e terc-butanol (20 ml). O resíduo foi cromatografado em gasolina:éter 1:1 para dar origem a 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidina] (3,5 g, 18%) sob a forma de um óleo incolor. R.M.N. ($CDCl_3$) δ 2,11 (4H, m), 2,44 (2H, t de d, $J = 13$ e 3Hz), 2,68 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,76 (2H, m), 3,12 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,53 (2H, s), 3,80 (3H, s), 6,74 (1H, dd, $J = 8$ e 3Hz), 6,98 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,18-7,40 (5H, m).

Passo 2:

1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidina]

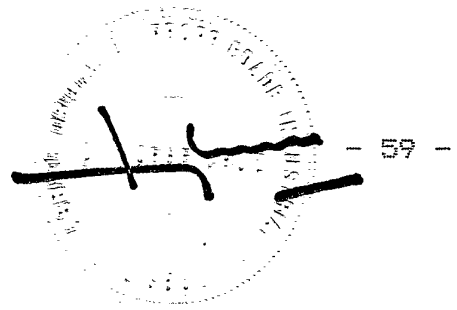
Do mesmo modo que foi descrito no Exemplo 9, passo 2, usando 1-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-oxonaftaleno-1,4'-piperidina] (0,66 g, 1,9 mmol), dietileno glicol (8 ml), hidróxido de potássio (0,39 g, 6,9 mmol) e hidrato de hidrazina (0,35 g, 6,9 mmol). O resíduo foi cromatografado em gasolina:acetato de etilo 1:1, para dar origem ao composto do título (0,35 g, 57%) sob a forma de um sólido branco.

O sal hidrocloreto foi preparado por agitação de 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-naftaleno-1,4'-piperidina] (20 mg, 0,06 mmol) em cloreto de hidrogênio etéreo, para dar origem ao hidrocloreto do composto do título (17 mg, 85%) sob a forma de um sólido cristalino branco. p.f. 165°C. R.M.N. (D_2O) δ 1,69-1,89 (6H, m), 2,18 (2H, t, $J = 11\text{Hz}$), 2,68 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 3,29 (2H, t, $J = 13\text{Hz}$), 3,42 (2H, m), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, dd, $J = 8$ e 2Hz), 6,88 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,55 (5H, m). m/z (EI) 307 (M^+), 147, 91.

EXEMPLO 24

Preparação de Comprimidos

Comprimidos contendo 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 e 100,0 mg, respectivamente, de 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] e 1'-n-butilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina] são preparados tal como é ilustrado mais abaixo.



QUADRO PARA DOSES CONTENDO DE 1-25 MG
DO COMPOSTO ACTIVO

Quantidade-mg.

Composto Activo	1,0	2,0	25,0
Celulose Microcristalina	49,25	48,75	37,25
Amido milho alimentar modificado	49,25	48,75	37,25
Estearato de magnésio	0,50	0,50	0,50

QUADRO PARA DOSES CONTENDO DE 26-100 MG
DO COMPOSTO ACTIVO

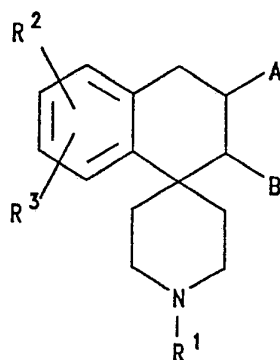
Quantidade-mg

Composto Activo	26,0	50,0	100,0
Celulose microcristalina	52,0	100,0	200,0
Amido de milho alimentar modificado	2,21	4,25	8,5
Estearato de magnésio	0,39	0,75	1,5

Todo o composto activo, lactose, e uma porção do amido de milho são misturados e granulados até se obter uma pasta de amido de milho a 10%. A granulação resultante é passada por crivo, seca e misturada com a restante porção do amido de milho e com o estearato de magnésio. A granulação resultante é então prensada dando origem a comprimidos.

REIVINDICAÇÕES

13 - Processo para a preparação de um composto com a fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

em que

A e B representam cada um hidrogénio, ou A e B em conjunto representam uma ligação química;

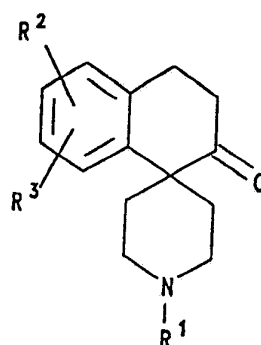
R¹ representa hidrocarboneto;

R² e R³ representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, -OR^X, -SR^X, -NR^XR^Y, -CO₂R^X ou -CONR^XR^Y, ou em conjunto representam metilenodioxí; e

R^X e R^Y representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto; caracterizado por compreender:

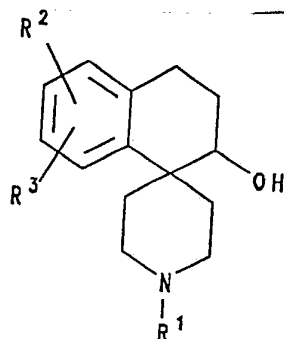
(A) para a preparação de um composto com a fórmula I em que A e B representam cada um deles hidrogénio;

redução de um composto com a fórmula III:



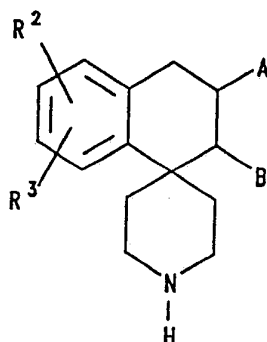
(III)

em que R^1 , R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente; ou
(B) para a preparação de um composto com a fórmula I em
que A e B em conjunto representam uma ligação química;
deshidratação de um composto com a fórmula V:



(V)

em que R^1 , R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente; ou
(C) reação de um composto com a fórmula R^1-L com um
composto com a fórmula VI:



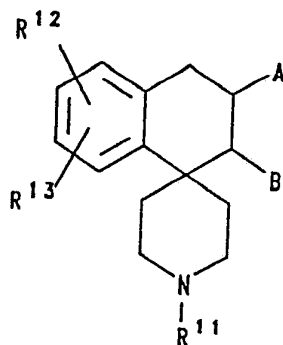
(VI)

em que A, B, R^1 , R^2 e R^3 são tal como foram definidos anteriormente; e L representa um grupo separável.

2a - Método para o tratamento e/ou prevenção de perturbações psiquiátricas caracterizado por se administrar um medicamento constituído por um composto com a fórmula I preparado de acordo com a Reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, numa gama de dosagens de cerca de 0,01 a 250 mg/Kg por dia, de preferência de 0,05 a 100 mg/Kg por dia e especialmente cerca de 0,05 a 5 mg/Kg por dia.

3a - Método de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por o composto com a fórmula I ser seleccionado de entre: 1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal]; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4a - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por compreender a mistura de um composto com a fórmula IA ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(IA)

em que

A e B representam cada um deles hidrogénio, ou A e B em conjunto representam uma ligação química;

R^{11} representa hidrocarboneto;

R^{12} e R^{13} representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^X$, $-SR^X$, $-NR^X R^Y$, $-CO_2 R^X$ ou $-CONR^X R^Y$, ou em conjunto representam metilenodioxio; e

R^X e R^Y representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

contanto que quando A e B representam ambos hidrogénio e R^{11} representa alquilo, alilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo ou ar(cicloalquil), então R^{12} e R^{13} não representam hidrogénio, alcoxi ou hidroxialquilo;

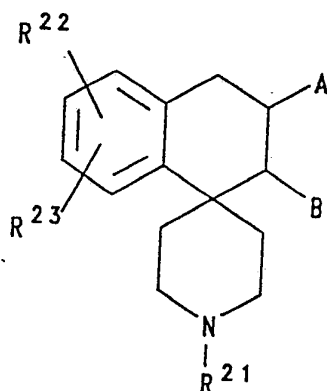
contanto também que quando A, B e R^{12} representam cada um deles hidrogénio, e R^{11} é um grupo com a fórmula $-CH_2CH_2CX^1Ph_2$ em que X^1 representa ciano ou C_{2-7} alquilcarbonilo, então R^{13} não representa hidrogénio ou metilo na posição 7 da porção tetrahydronaftaleno;

contanto ainda que quando R^{11} é um grupo com a fórmula $-CH_2CH_2CX^2Ph_2$ em que X^2 representa dimetilaminocarbonilo,

1-hidroxipropilo ou 1-acetoxipropilo, então A, B, R¹² e R¹³ não representam simultaneamente hidrogénio; com um ou mais veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

5a - Processo de acordo com a Reivindicação 4 para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por o ingrediente activo ser 1'-benzilspiro[1,4-dihidronaftaleno-1,4'-piperidinal ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6a - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto com a fórmula II ou de um seu sal:



(II)

em que

A e B representam cada um deles hidrogénio, ou A e B em conjunto representam uma ligação química;

R²¹ representa hidrocarboneto;

R²² e R²³ representam independentemente hidrogénio, hidrocarboneto, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, -OR^x, -SR^x, -NR^xRY, -CO₂R^x ou -CONR^xRY, ou em conjunto representam metilenedioxi; e

R^X e R^Y representam independentemente hidrogénio ou hidrocarboneto;

contanto que quando A e B representam hidrogénio e R^{21} representa alquilo, alilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo ou ar(cicloalquilo), então R^{22} e R^{23} não representam hidrogénio, alcoxi ou hidroxialquilo;

contanto também que quando A, B e R^{22} representam cada um deles hidrogénio, e R^{21} é metilo, então R^{23} não representa hidroxi na posição-6 da porção tetrahidronaftaleno;

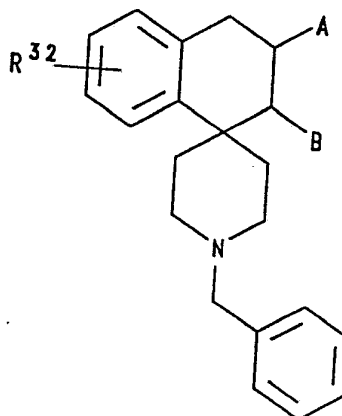
contanto também que quando A, B e R^{22} representam cada um deles hidrogénio, e R^{21} é benzilo, então R^{23} não representa metilo na posição da porção tetrahidronaftaleno;

contanto também que quando A, B e R^{22} representam cada um deles hidrogénio, e R^{21} é um grupo com a fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CX}^1\text{Ph}_2$ em que X^1 representa ciano ou C_{2-7} alquilcarbonilo, então R^{23} não representa hidrogénio ou metilo na posição 7 da porção tetrahidronaftaleno;

contanto também que quando R^{21} é um grupo com a fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CX}^2\text{Ph}_2$ em que X^2 representa dimetilaminocarbonilo, 1-hidroxipropilo ou 1-acetoxipropilo, então A, B, R^{22} e R^{23} não representam simultaneamente hidrogénio;

contanto ainda que quando A e B em conjunto representam uma ligação química e R^{21} representa benzilo, então R^{22} e R^{23} não representam simultaneamente hidrogénio.

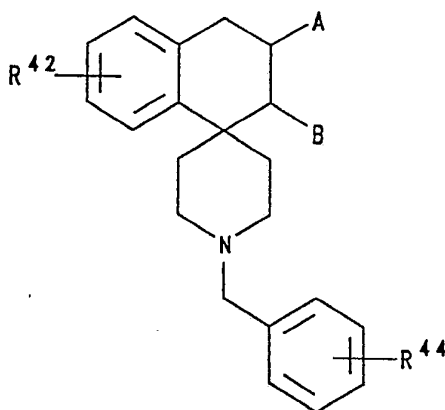
7a - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIA e seus sais:



(IIA)

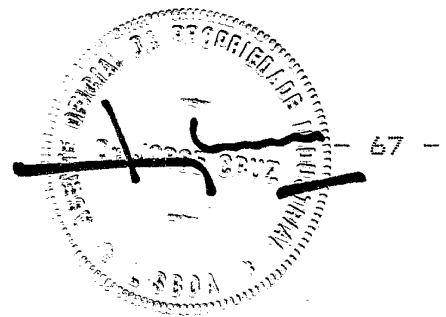
em que A e B são tal como foram definidos na Reivindicação 6; e R^{32} representa C_{1-6} alquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, nitro ou hidroxí.

B2 - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIB e seus sais:

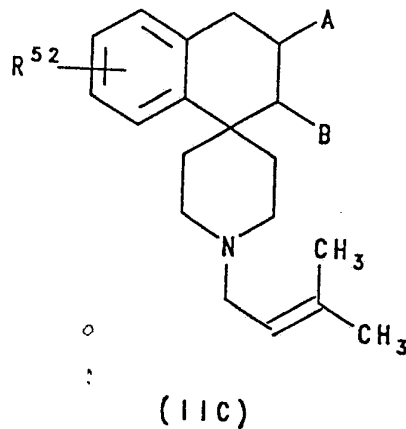


(IIB)

em que A e B são tal como foram definidos na reivindicação 6; R^{42} representa hidrogênio, C_{1-6} alquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C_{1-6} alcoxi; e R^{44} representa C_{1-6} alquilo, halogênio, ciano, trifluorometilo, nitro ou C_{1-6} alcoxi.

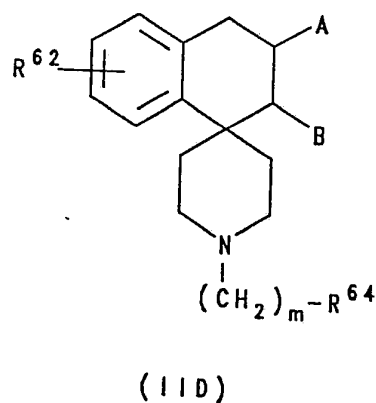


9a - Processo de acordo com a Reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIC e de seus sais:



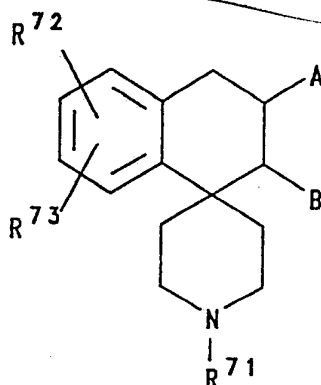
em que A e B são tal como foram definidos na Reivindicação 6; e R^{52} representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C_{1-6} alcoxi.

10a - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IID e seus sais:



em que a e B são tal como foram definidos na reivindicação 6; m é 1, 2 ou 3; R⁶⁴ é C₃₋₇ cicloalquilo substituído facultativamente; e R⁶² representa hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C₁₋₆ alcoxi.

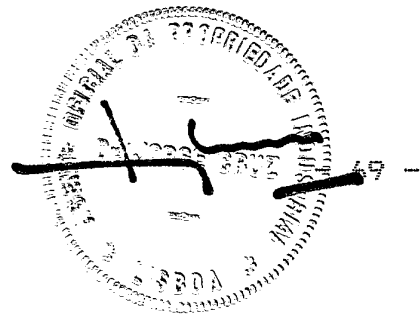
11a - Processo de acordo com a Reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto representado pela fórmula IIE e seus sais:



(IIE)

em que A e B são tal como foram definidos na Reivindicação 6; R⁷¹ representa C₄₋₆ alquênio, C₃₋₇ heterocicloalquilo (C₁₋₆)alquilo ou heteroaril(C₁₋₆)alquilo, podendo qualquer um dos grupos ser substituído facultativamente; e R⁷² e R⁷³ representam independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, halogénio, ciano, trifluorometilo, nitro, hidroxí ou C₁₋₆ alcoxi.

12a - Processo de acordo com a Reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre:
 +1'-(2"-picolil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
 1'-(4"-metoxibenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1,4'-piperidina];
 1'-(4"-metilbenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina];
 1'-benzilspiro[1,4-dihidro-7-metoxinaftaleno-1,4'-piperidina];



1'-ciclohexilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(4"-nitrobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(4"-clorobenzil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(2"-tetrahidrofurilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-but-3"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-ciclopropilmetilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(3"-metilbut-2"-enil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(2"-furilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(2"-tienilmetil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-benzilspiro[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-benzilspiro[6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-benzilspiro[7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
e seus sais.

132 - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre:

1'-(n-butil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-benzilspiro[7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-(2"-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];
1'-n-hexilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidinal];



70 -

1'-prop-2"-enilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperi-
dinal] e seus sais.

142 - Processo para a preparação de uma composição
farmacêutica caracterizado por se misturar um composto preparado
de acordo com a Reivindicação 13 ou de um seu sal farmacêutica-
mente aceitável com um ou mais veículos e/ou excipientes farma-
cêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 24 de Julho de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.ª
1200 LISBOA