

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/10 (2013.01) **A61K 31/435** (2013.01)
A61P 3/04 (2013.01) **A61P 25/00** (2013.01)
A61P 25/16 (2013.01) **A61P 25/18** (2013.01)
A61P 25/20 (2013.01) **A61P 25/22** (2013.01)
A61P 25/24 (2013.01) **A61P 25/28** (2013.01)

(22) Data de pedido: **2009.12.04**

(30) Prioridade(s): **2008.12.05 US 120088 P**
2009.07.31 FR 0955431

(43) Data de publicação do pedido: **2011.10.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.10.09**
011/2014

(73) Titular(es):

SANOFI
54 RUE LA BOÉTIE 75008 PARIS **FR**

(72) Inventor(es):

ZHONGLI GAO **US**
DANIEL HALL **US**
RYAN HARTUNG **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PIPERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONAS E PIPERIDINONAS SUBSTITUÍDAS UTILIZADAS COMO MODULADORES DE H3**

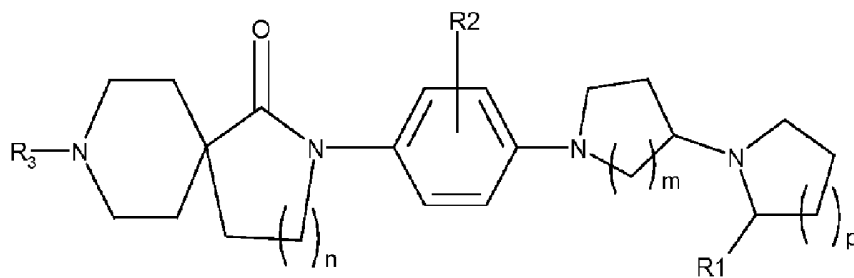
(57) Resumo:

PRESENTE INVENÇÃO DIVULGA E REIVINDICA UMA SÉRIE DE CARBOXAMIDAS DE N-FENIL-BIPIRROLIDINA SUBSTITUÍDAS DA FÓRMULA (I), EM QUE R1, R2, R3, M, N E P SÃO COMO DESCRITO NA MESMA. MAIS ESPECIFICAMENTE, OS COMPOSTOS DESTA INVENÇÃO SÃO MODULADORES DE RECEPTORES H3 E SÃO, POR CONSEQUINTE, AGENTES FARMACÊUTICOS ÚTEIS, EM PARTICULAR NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE UMA VARIEDADE DE DOENÇAS MODULADAS POR RECEPTORES H3, INCLUINDO DOENÇAS ASSOCIADAS AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL. ADICIONALMENTE, ESTA INVENÇÃO DIVULGA TAMBÉM MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE CARBOXAMIDAS DE N-FENIL-BIPIRROLIDINAS E SEUS PRODUTOS INTERMÉDIOS.

RESUMO

"PIPERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONAS E PIPERIDINONAS SUBSTITUÍDAS UTILIZADAS COMO MODULADORES DE H3"

A presente invenção divulga e reivindica uma série de carboxamidas de N-fenil-bipirrolidina substituídas de fórmula (I), em que R1, R2, R3, m, n e p são como descrito na mesma. Mais especificamente, os compostos desta invenção são moduladores de receptores H3 e são, por conseguinte, agentes farmacêuticos úteis, em particular no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças moduladas por receptores H3, incluindo doenças associadas ao sistema nervoso central. Adicionalmente, esta invenção divulga também métodos para a preparação de carboxamidas de N-fenil-bipirrolidinas e seus produtos intermédios.



(I)

DESCRIÇÃO

"PIPERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONAS E PIPERIDINONAS SUBSTITUÍDAS UTILIZADAS COMO MODULADORES DE H3"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a uma série de derivados de piperidina espiro pirrolidionas e de piperidionas substituídas. Os compostos desta invenção são moduladores de receptores H3 e são, por conseguinte, úteis como agentes farmacêuticos, em particular no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças moduladas por receptores H3, incluindo doenças associadas ao sistema nervoso central. Adicionalmente, esta invenção refere-se também a métodos de preparação de piperidina espiro pirrolidionas e piperidionas substituídas e produtos intermédios para estas.

Descrição da Técnica

A histamina é uma molécula mensageira de distribuição ubíqua, libertada pelos mastócitos, células de tipo enterocromafins e neurónios. As acções fisiológicas da histamina são mediadas por quatro receptores (H1, H2, H3 e H4) definidos em termos farmacológicos. Todos os receptores da histamina exibem sete domínios transmembranares e são membros da superfamília dos receptores acoplados a proteínas G (GPCR).

O receptor H1 foi o primeiro membro da família dos receptores da histamina a ser definido em termos farmacológicos, com o desenvolvimento de anti-histaminas clássicas (antagonistas), tais como a difenidramina e fexofenadina. Embora o antagonismo do receptor H1 do sistema imunitário seja habitualmente utilizado para o tratamento de reacções alérgicas, o receptor H1 é também expresso em vários tecidos periféricos e no sistema nervoso central (SNC). No cérebro, o H1 está envolvido no controlo da vigília, humor, apetite e secreção hormonal.

O receptor H2 é também expresso no SNC, onde pode modular vários processos, incluindo a cognição. Os antagonistas do receptor H2 foram, contudo, primeiramente desenvolvidos para aliviar úlceras gástricas por inibição da secreção de ácido gástrico, mediada por histaminas, pelas células parietais. Os antagonistas H2 clássicos incluem a cimetidina, ranitidina e famotidina.

É ainda de assinalar que a função do receptor H4 permanece pouco definida, mas poderá estar envolvida na regulação da resposta imunitária e em processos inflamatórios.

Os receptores H3, por outro lado, foram também identificados em termos farmacológicos no SNC, coração, pulmão e estômago. O receptor H3 difere significativamente de outros receptores da histamina, exibindo uma baixa homologia em termos de sequência (H1: 22%, H2: 21%, H4: 35%). O H3 é um auto-receptor pré-sináptico em neurónios histaminérgicos no cérebro e um hetero-receptor pré-sináptico em neurónios que não contêm histamina, em ambos os sistemas nervosos central e

periférico. Além da histamina, o H3 modula também a libertação e/ou a síntese de outros neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, dopamina, norepineferina e serotonina. Cabe destacar que a modulação pré-sináptica da libertação da histamina pelo H3 permite uma regulação significativa dos receptores H1 e H2 no cérebro. Mediante a modulação de múltiplas vias de sinalização de neurotransmissores, o H3 poderá contribuir para uma variedade de processos fisiológicos. De facto, existem extensas provas pré-clínicas que indicam que o H3 desempenha um papel na cognição, no ciclo sono-vigília e na homeostasia energética.

Os modeladores da função do H3 poderão ser úteis no tratamento da obesidade e distúrbios do sistema nervoso central (esquizofrenia, doença de Alzheimer, distúrbio da hiperactividade com défice de atenção, doença de Parkinson, depressão e epilepsia), distúrbios do sono (narcolepsia e insónia), distúrbios cardiovasculares (enfarte agudo do miocárdio), distúrbios respiratórios (asma) e distúrbios gastrointestinais. Ver, na generalidade, Hancock. *Biochem. Pharmacol.* 14 de Abril de 2006; 71(8):1103-13 e Esbenshade *et al.* *Mol Interv.* Abril de 2006; 6(2):77-88, 59.

O documento W02009/052063 descreve derivados de N-fenilpirrolidinilmetilpirrolidina como moduladores de receptores H3. O documento W02009/052065 divulga compostos de carboxamida de N-fenil-bipirrolidina como moduladores de receptores H3; no documento W02009/039431 estão descritas aminas espirocíclicas condensadas com arilo como moduladores de receptores H3.

A Patente U.S. N° 7223788 divulga uma série de compostos, incluindo bis-pirrolidinas substituídas, que têm antagonistas dos receptores da hormona concentradora de melanina (MCH). Contudo, os compostos aí divulgados não são relatados como sendo activos no local do receptor H3.

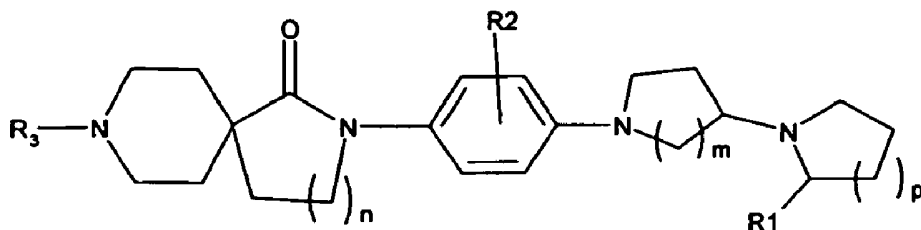
De acordo com isto, é um objectivo desta invenção disponibilizar uma série de piperidina espiro pirrolidinonas e piperidinonas substituídas como ligandos selectivos para o receptor H3 destinadas ao tratamento de distúrbios do SNC reguladas pelo receptor H3.

É também um objectivo desta invenção disponibilizar processos para a preparação das piperidina espiro pirrolidinonas e piperidinonas substituídas como aqui divulgadas.

A partir da descrição detalhada que se segue, tornam-se evidentes outros objectivos e um maior alcance da aplicabilidade da presente invenção.

RESUMO DA INVENÇÃO

Verificou-se agora que os compostos de fórmula (I) são úteis como antagonistas e/ou agonistas inversos do receptor H3. Assim sendo, em conformidade com a prática desta invenção, é proporcionado um composto de fórmula (I):



(I)

em que

m é 1 ou 2;

n é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é hidrogénio, alquilo(C₁-C₆), CF₃, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆);
e

R₂ é hidrogénio, halogéneo, alquilo(C₁-C₆) ou CF₃;

R₃ é hidrogénio, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇),
terc-butiloxicarbonilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆),
tetra-hidropiraniilo substituído ou não substituído,
tetra-hidropiraniilmetilo substituído ou não substituído,
furanilmetilo substituído ou não substituído, benzilo
substituído ou não substituído, alcoximetil(C₁-C₆)carbonilo,
cicloalcano(C₃-C₇)carbonilo substituído ou não substituído,
benzoílo substituído ou não substituído, benzilcarbonilo
substituído ou não substituído, naftilcarbonilo substituído ou
não substituído, piridinacarbonilo substituído ou não
substituído, furano carbonilo substituído ou não substituído,
tetra-hidropirano carbonilo substituído ou não substituído,
benzenossulfonilo substituído ou não substituído, em que os
substituintes são seleccionados de halogéneo, trifluorometoxilo,
alcoxilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) ou CF₃, benziloxicarbonilo.

Esta invenção inclui ainda vários sais dos compostos de fórmula (I), incluindo vários enantiómeros ou diastereómeros de compostos de fórmula (I).

Em outros aspectos desta invenção, são também proporcionadas várias composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos de fórmula (I), bem como a sua utilização terapêutica para aliviar várias doenças que são parcial e/ou totalmente mediadas por receptores H3.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As expressões aqui utilizadas têm os seguintes significados:

Conforme aqui utilizada, a expressão "alquilo(C₁-C₆)" inclui grupos metilo e etilo, e propilo de cadeia linear ou ramificada, e grupos butilo. Os grupos alquilo são, em particular, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo e *terc*-butilo. As expressões derivadas, tais como "alcoxilo(C₁-C₆)", "alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆)" ou "hidroxialquilo(C₁-C₆)" devem ser correspondentemente inferidas.

Conforme aqui utilizada, a expressão "cicloalquilo" inclui todos os radicais cíclicos conhecidos. Exemplos representativos de "cicloalquilo" incluem, sem qualquer limitação, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo e semelhantes. As expressões derivadas, tais como "cicloalcoxilo", "cicloalquilalquilo", "cicloalquilarilo", "cicloalquilcarbonilo" devem ser correspondentemente inferidas.

Conforme aqui utilizada, a expressão "perfluoroalquilo(C₁-C₆)" significa que todos os átomos de hidrogénio no referido grupo alquilo estão substituídos com átomos de flúor. Exemplos ilustrativos incluem trifluorometilo e pentafluoroetilo e grupos heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo e tridecafluoro-hexilo de cadeia linear ou ramificada. A expressão derivada "perfluoroalcoxilo(C₁-C₆)" deve ser correspondentemente inferida.

Conforme aqui utilizada, a expressão "arilo(C₆-C₁₀)" significa fenilo ou naftilo substituído ou não substituído. Exemplos específicos de fenilo ou naftilo substituídos incluem o-, p-, m-tolilo, 1,2-, 1,3-, 1,4-xililo, 1-metilnaftilo, 2-metilnaftilo, etc. "Fenilo substituído" ou "naftilo substituído" incluem também qualquer um dos substituintes possíveis conforme aqui posteriormente definido ou um dos conhecidos na técnica. A expressão derivada, "aril(C₆-C₁₀)sulfonilo" deve ser correspondentemente inferida.

Conforme aqui utilizada, a expressão "aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₄)" significa que o arilo(C₆-C₁₀), conforme aqui definido, está ainda ligado a alquilo(C₁-C₄), conforme aqui definido. Os exemplos representativos incluem benzilo, feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo e semelhantes. De modo semelhante, a expressão "arilcarbonilo(C₆-C₁₀)" deve ser correspondentemente inferida. Exemplos representativos incluem benzoílo, naftilcarbonilo e semelhantes.

Conforme aqui utilizada, a expressão "heteroarilo" inclui todos os radicais aromáticos contendo heteroátomos conhecidos. Radicais heteroarilo de 5 membros representativos incluem

furanilo, tienilo ou tiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo e semelhantes. Radicais heteroarilo de 6 membros representativos incluem piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo e radicais semelhantes. Exemplos representativos de radicais heteroarilo bicíclicos incluem benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolilo, benzimidazolilo, indazolilo, piridofuranilo, piridotienilo e radicais semelhantes. A expressão derivada "heteroarilcarbonilo" deve ser correspondentemente inferida, e. g., piridinocarbonilo, furanocarbonilo e semelhantes.

Conforme aqui utilizada, a expressão "heterociclo" inclui todos os radicais cíclicos contendo heteroátomos reduzidos conhecidos. Radicais heterociclo de 5 membros representativos incluem tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-tiazolinilo, tetra-hidrotiazolilo, tetra-hidrooxazolilo e semelhantes. Radicais heterociclo de 6 membros representativos incluem piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidropiranilo e semelhantes. Outros radicais heterociclo diversos incluem, sem qualquer limitação, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, diazabicyclo[2.2.1] hept-2-ilo, e triazocanilo e semelhantes. A expressão derivada "heterociclocarbonilo" e "heterocicloalquil(C₁-C₆) alquilo" deve ser correspondentemente inferida.

"Halogéneo" ou "halo" significa cloro, flúor, bromo e iodo.

Conforme aqui utilizada, "doente" significa um animal de sangue quente, tal como por exemplo ratinhos, murganhos, cães, gatos, cobaios e primatas, tal como humanos.

Conforme aqui utilizada, a expressão “veículo farmacologicamente aceitável” significa um solvente, dispersante, excipiente, adjuvante ou outro material não tóxico que é misturado com o composto da presente invenção, de modo a permitir a formação de uma composição farmacêutica, *i. e.*, uma forma de dosagem passível de ser administrada ao doente. Um exemplo de um tal veículo é o óleo farmacologicamente aceitável tipicamente utilizado para a administração parentérica.

A expressão “sais farmacologicamente aceitáveis”, conforme aqui utilizada, significa que os sais dos compostos da presente invenção podem ser utilizados em preparados farmacêuticos. Outros sais poderão ser contudo úteis na preparação dos compostos de acordo com a invenção ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem sais de adição de ácido que podem ser formados, por exemplo, misturando uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfamídico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido cinâmico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido hidroxibenzóico, ácido fenilacético, ácido benzóico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico ou ácido fosfórico. Também se podem formar sais de metais ácidos, tais como mono-hidrogeno-ortofosfato de sódio e hidrogenossulfato de potássio. Além

disso, os sais assim formados podem estar presentes como sais de monoácidos ou de diácidos e podem existir na forma substancialmente anidra ou podem estar hidratados. Além disso, quando os compostos da invenção têm uma fracção ácida, os sais farmacologicamente aceitáveis adequados destes podem incluir sais de metais alcalinos, e. g., sais de potássio ou potássio; sais de metais alcalino-terrosos, e. g., sais de cálcio ou magnésio e sais formados com ligandos orgânicos adequados, e. g., sais de amónio quaternário.

A expressão "estereoisómeros" é um termo geral utilizado para todos os isómeros das moléculas individuais que diferem apenas na orientação dos átomos no espaço. Esta inclui, tipicamente, isómeros de imagem especular que se formam habitualmente devido a, no mínimo, um centro assimétrico (enantiómeros). Quando os compostos de acordo com a invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, estes podem existir adicionalmente como diastereómeros, ou seja, certas moléculas individuais podem existir como isómeros geométricos (*cis/trans*). Similarmente, certos compostos desta invenção podem existir numa mistura de duas ou mais formas estruturalmente distintas que se encontram em equilíbrio rápido, habitualmente conhecidos como tautómeros. Exemplos representativos de tautómeros incluem os tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Deve entender-se que todos estes isómeros e suas misturas, em qualquer proporção, estão englobados no âmbito da presente invenção.

Conforme aqui utilizado, 'R' e 'S' são utilizados como termos utilizados habitualmente em química orgânica para indicar a configuração específica de um centro quirálico. O termo 'R' (*rectus*) refere-se à configuração de um centro quirálico com uma

relação de prioridades entre grupos (da mais alta para o segunda mais baixa) no sentido dos ponteiros do relógio quando visto ao longo da ligação na direcção do grupo com a prioridade mais baixa. O termo 'S' (*sinister*) refere-se à configuração de um centro quirálico com uma relação de prioridades entre grupos (da mais alta para o segunda mais baixa) no sentido contrário aos ponteiros do relógio quando visto ao longo da ligação na direcção do grupo com a prioridade mais baixa. A prioridade dos grupos baseia-se em regras de sequência onde a priorização se baseia, em primeiro lugar, no número atómico (em ordem de número atómico decrescente). A publicação *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen e Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1994 contém uma listagem e discussão das prioridades.

Adicionalmente ao sistema (R)-(S), também pode ser aqui utilizado o sistema D-L, mais antigo, para indicar a configuração absoluta, em particular, no que se refere aos aminoácidos. Neste sistema, uma fórmula de projecção de Fischer é orientada de modo a que o carbono número 1 da cadeia principal esteja em cima. O prefixo 'D' é utilizado para representar a configuração absoluta do isómero no qual o grupo funcional (determinante) está no lado direito do carbono no centro quirálico e 'L', o isómero no qual este está à esquerda.

Em sentido lato, o termo "substituído" pretende incluir todos os substituintes de compostos orgânicos permissíveis. Em algumas das formas de realização específicas das aqui divulgadas, o termo "substituído" significa substituído com um ou mais substituintes seleccionados, independentemente, do grupo consistindo em alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆),

perfluoroalquilo(C₁-C₆), fenilo, hidroxilo, -CO₂H, um éster, uma amida, alcoxilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), perfluoroalcoxilo(C₁-C₆), -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-alquilo inferior e -N(alquilo inferior)₂. Contudo, nestas formas de realização também pode ser utilizado qualquer um dos outros substituintes adequados que o especialista na matéria conhece.

“Quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade do composto que é eficaz para tratar a doença, distúrbio ou estado mencionados.

O termo “tratar” refere-se a:

- (i) prevenir uma doença, distúrbio ou estado de ocorrer num doente que possa ter uma predisposição para a doença, distúrbio e/ou condição, mas quem ainda não foi diagnosticado como sofrendo da mesma;
- (ii) inibir a doença, distúrbio ou estado, *i. e.*, deter o seu desenvolvimento; e
- (iii) mitigar a doença, distúrbio ou estado, *i. e.*, provocar a regressão da doença, distúrbio e/ou condição.

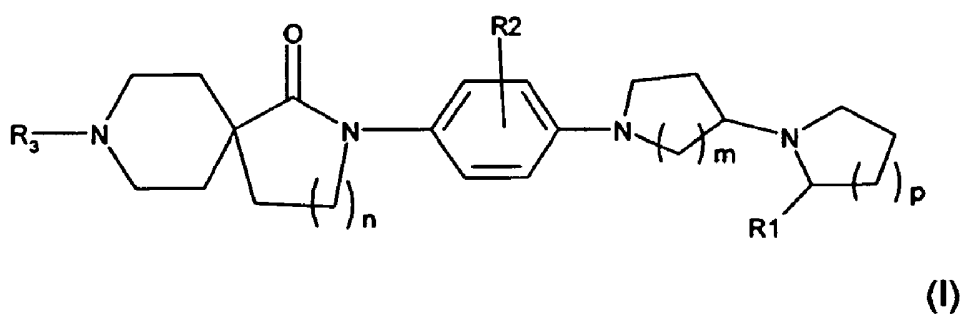
Assim sendo, de acordo com a prática desta invenção é proporcionado um composto da fórmula I:

Esta invenção inclui ainda vários sais dos compostos de fórmula (I), incluindo vários enantiómeros ou diastereómeros de compostos de fórmula (I).

Em outros aspectos desta invenção, são proporcionadas também várias composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos de fórmula (I), bem como a sua utilização terapêutica

para aliviar várias doenças que são parcial e/ou totalmente mediadas por receptores H3.

Assim sendo, de acordo com a prática desta invenção, é proporcionado um composto da fórmula I:



em que

m é 1 ou 2;

n é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é hidrogénio, alquilo(C₁-C₄), CF₃, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄); e

R₂ é hidrogénio, halogéneo, alquilo(C₁-C₄) ou CF₃;

R₃ é hidrogénio, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₆), heterociclo substituído ou não substituído, tal como

tetra-hidropiraniilo, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₆) substituído ou não substituído, tal como tetra-hidropiraniilmetilo, anel de 5 ou 6 membros heteroarilalquilo(C₁-C₆) substituído ou não substituído, tal como furaniilmetilo, benzilo substituído ou não substituído, alcoxi(C₁-C₄)metilcarbonilo,

cicloalcano(C₃-C₇)carbonilo substituído ou não substituído, benzilcarbonilo substituído ou não substituído,

aril(C₆-C₁₀)carbonilo substituído ou não substituído, tal como naftilcarbonilo, benzoílo, etc., anel de 5 ou 6 membros

heteroarilcarbonilo substituído ou não substituído, tal como piridinocarbonilo ou furanocarbonilo, heterociclocarbonilo substituído ou não substituído, tal como tetra-hidropirancarbone, benzenossulfonilo substituído ou não substituído, em que os substituintes são seleccionados de halogéneo, trifluorometoxilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) ou CF₃.

Esta invenção inclui ainda vários sais dos compostos de fórmula (I), incluindo vários enantiómeros ou diastereómeros de compostos de fórmula (I). Como indicado aqui a seguir, mediante exemplos específicos, fazem parte desta invenção todos os sais que se podem formar, incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis. Também como indicado aqui a seguir, fazem parte desta invenção todas as formas enantioméricas e diastereoméricas, concebíveis, de compostos de fórmula (I).

Numa das formas de realização, são proporcionados também os compostos de fórmula (I) em que

n, p e m são 1;

R₁ é metilo, etilo, isopropilo, n-propilo ou metoximetilo;

R₂ é hidrogénio, flúor, cloro, metilo, etilo ou CF₃; e

R₃ é hidrogénio, metoximetilcarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclo-pentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, tetra-hidropirano, benzilo, furanilmetilo, ciclo-pentano-carbonilo, ciclo-hexanocarbonilo, trifluorometoxibenzoílo, fluorobenzoílo, benzil-carbonilo, naftilcarbonilo, benzenossulfonilo, fluorobenzenossulfonilo ou metoxibenzenossulfonilo.

Numa outra forma de realização desta invenção, é também proporcionado um composto de fórmula (I), em que n é 2 e m é 1; ou n é 1 e m é 2; p é 1 ou 2;

R₁ é metilo ou etilo;

R₂ é hidrogénio, flúor, cloro, metilo, etilo ou CF₃; e

R₃ é hidrogénio, isopropilo, *terc*-butiloxicarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, tetra-hidropiraniolo, benzilo, furanilmetilo, tetra-hidropiraniolmetilo, ciclopentanocarbonilo, ciclo-hexanocarbonilo, tetra-hidropirancarboneo, benzoílo, trifluorometoxibenzoílo, fluorobenzoílo, benzil-carboneo, naftilcarboneo, piridinocarboneo, furancarboneo ou benzenossulfonilo.

Num aspecto adicional desta invenção, podem enumerar-se, sem qualquer limitação, os seguintes compostos englobados no âmbito desta invenção:

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-[4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 4-{[2-fluoro-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoil}-4-propil-piperidino-1-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *tert*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

2-[2-metil-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-benzenossulfonil-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-(4-metoxi-benzenossulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona cloridrato;

cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

cloridrato de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridino-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro [5.5]undecan-1-ona;
 9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-(4-fluoro-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclo-hexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-pirano-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-benzil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-(4-fluoro-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclo-hexanocarbonil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-(4-fluoro-benzenossulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-pirano-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclo-hexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-(2-metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftaleno-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.

Todos os compostos acima podem incluir também, sempre que possível, os sais correspondentes, incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Num outro aspecto desta invenção, podem enumerar-se, sem qualquer limitação, os seguintes compostos englobados pelo composto de fórmula (I) desta invenção:

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

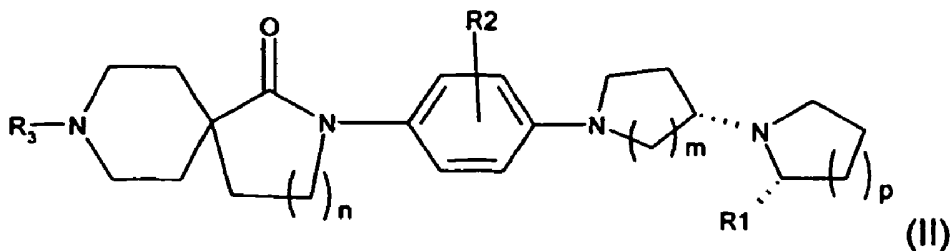
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-benzil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
e
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

Novamente, fazem parte desta invenção todos os sais concebíveis dos compostos indicados acima, incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis.

Num outro aspecto desta invenção, o composto desta invenção pode ser representado por uma forma estereoisomérica específica de fórmula (II):



em que R_1 , R_2 , R_3 , m , n e p são definidos como precedentemente.

Os compostos desta invenção podem ser sintetizados através de qualquer um dos processos que o especialista na matéria conhece. Especificamente, vários dos materiais de partida utilizados na preparação dos compostos desta invenção são conhecidos ou estão disponíveis comercialmente. Os compostos desta invenção e vários dos compostos precursores também podem ser preparados por métodos utilizados para preparar compostos semelhantes, como relatado na literatura e como aqui se descreve adicionalmente. Ver, por exemplo, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH publishers, 1989.

É igualmente bem sabido que, em várias reacções orgânicas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reactivos, tal como por exemplo, os grupos amino, de modo a evitar a sua participação indesejada nas reacções. Podem utilizar-se grupos de protecção convencionais, de acordo com a prática padrão e que o especialista na matéria conhece, ver, por exemplo, T. W. Greene e P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley e Sons, Inc., 1991. Os grupos de protecção de amina adequados incluem, por exemplo, sem qualquer limitação, sulfonilo (e. g., tosilo), acilo (e. g., benziloxicarbonilo ou t-butoxicarbonilo) e arilalquilo (e. g., benzilo), que podem ser removidos subsequentemente por hidrólise ou hidrogenação conforme seja apropriado. Outros grupos de protecção de amina adequados incluem trifluoroacetilo [$-C(=O)CF_3$] que podem ser removidos através de hidrólise catalizada com uma base ou através de uma resina em fase sólida ligada a um grupo benzilo, tal como a resina de Merrifield com ligação ao grupo 2,6-dimetoxibenzilo (ligante de Ellman) ou a 2,6-dimetoxi-4-[2-

(polistirilmetoxi)etoxi]benzilo, que podem ser removidos através de hidrólise catalisada com um ácido, por exemplo, com TFA.

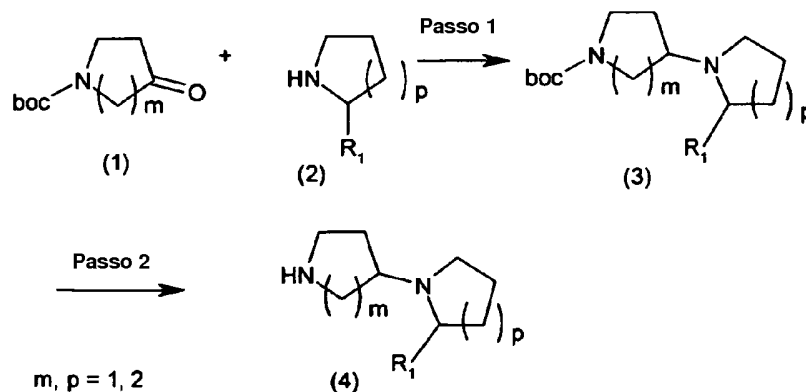
Mais especificamente, os compostos aqui divulgados e os vários precursores utilizados podem, por conseguinte, ser sintetizados de acordo com os processos dos Esquemas 1 - 5, que se seguem, em que, salvo indicação em contrário, R_1 , R_2 , R_3 , m e n são como definido para a Fórmula I.

O Esquema 1, por exemplo, ilustra a preparação do produto intermédio [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4), em que R é como aqui definido. Em primeiro lugar, no passo 1, Esquema 1, condensa-se uma pirrolidinona de fórmula (1), protegida adequadamente (por exemplo, *terc*-butiloxicarbonilo (boc)), com uma pirrolidina de fórmula (2), substituída da forma desejada, através de qualquer um dos processos de aminação redutora conhecidos, para formar um produto intermédio de fórmula (3). Tais reacções de condensação, por exemplo, são geralmente realizadas na presença de agentes redutores, tal como triacetoxiboro-hidreto, numa atmosfera inerte, tal como a atmosfera de azoto. A reacção pode ser realizada a temperaturas e pressões reaccionais em condições de sub-ambiente, ambiente ou super-ambiente. Tais reacções realizam-se tipicamente à temperatura ambiente, à pressão atmosférica de azoto. A mistura reaccional é depois processada utilizando-se processos, que o especialista na matéria conhece, para isolar o produto intermédio de fórmula (3).

No passo 2, Esquema 1, o produto intermédio (3) é depois desprotegido para formar a [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4) desejada. Tais reacções de desprotecção são geralmente realizadas sob condições ácidas, por exemplo, na

presença de ácido clorídrico a temperaturas de sub-ambiente até ambiente, por exemplo, na gama de temperaturas de aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ até à temperatura ambiente. Contudo, também podem utilizar-se outras temperaturas reaccionais adequadas em função da natureza do produto intermédio de fórmula (3).

Esquema 1

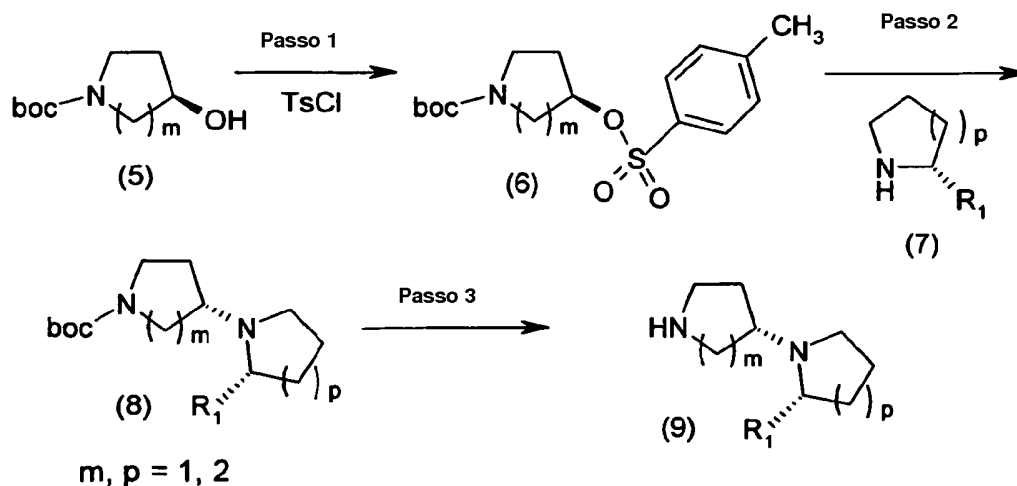


O Esquema 2 ilustra a preparação de isómeros enantiomericamente puros da [1,3']pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (9), em que R é como aqui definido. No passo 1, Esquema 2, trata-se álcool de pirrolidina ou piperidina de fórmula (5) protegido adequadamente (por exemplo, boc) com cloreto de p-tolueno sulfonilo para formar o produto intermédio de fórmula (6). Pode realizar-se esta reacção utilizando qualquer um dos processos que o especialista na matéria conhece, tal como por exemplo, realizando a reacção na presença de uma base adequada, tal como trietilamina e DMAP, num solvente orgânico adequado, de um modo preferido, um solvente aprótico, tal como diclorometano em condições de temperatura sub-ambiente ou ambiente.

No passo 2, Esquema 2, o produto intermédio de fórmula (6) é condensado com uma pirrolidina ou piperidina de fórmula (7) desejada. Novamente, tais reacções de condensação podem ser realizadas utilizando qualquer um dos processos que o especialista na matéria conhece de modo a obter o produto intermédio de fórmula (8). Tipicamente, tais reacções de condensação realizam-se na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, na presença de solventes, tal como acetonitrilo em condições de temperatura ambiente até superambiente.

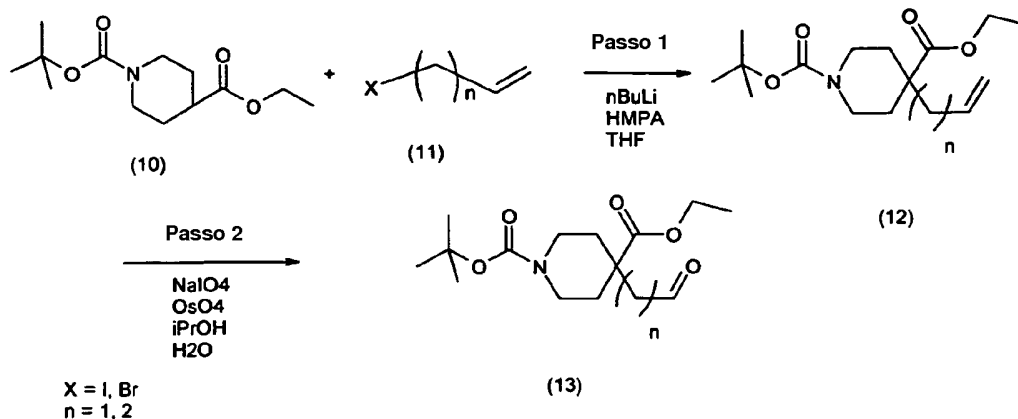
No passo 3, Esquema 2, o produto intermédio de fórmula (8) reage depois com um ácido, tal como o ácido clorídrico, num solvente adequado, tal como dioxano, para formar o isómero estereoespecífico do produto intermédio de fórmula (9) desejado. Descobriu-se agora que, de acordo com o processo desta invenção, os produtos intermédios de fórmula (9) podem formar-se facilmente com uma elevada pureza enantiomérica, sendo os seus detalhes específicos disponibilizados mais abaixo por meio de vários exemplos. Em geral, a pureza enantiomérica pode ser determinada através de HPLC quirállica.

Esquema 2



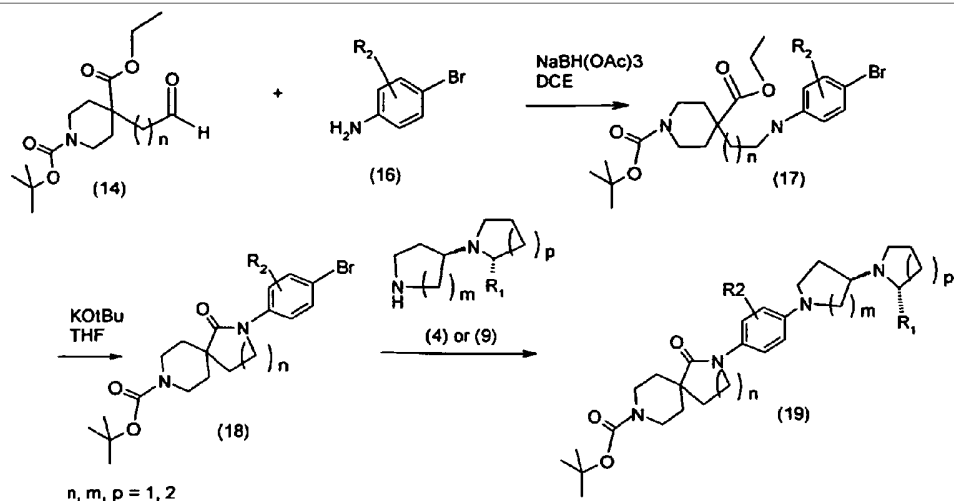
O Esquema 3 ilustra a preparação do produto intermédio de fórmula (13). No passo 1, Esquema 3, trata-se éster 1-terc-butílico éster 4-etílico do ácido piperidino-1,4-dicarboxílico, de fórmula (10), disponível comercialmente, com uma base adequada, tal como nBuLi na presença de HMPA em THF, seguida de haletos de alcenilo, para formar o produto intermédio de fórmula (12). Pode realizar-se esta reacção utilizando qualquer um dos processos que o especialista na matéria conhece, tal como relatado na literatura (Nagumo, S.; Matoba A.; *et al.*, *Tetrahedron*, 2002, 58 (49), 9871- 9877; Stafford, J. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, 1990, 55 (20), 5433- 5434). No passo 2, Esquema 3, o alceno (12) é dissociado com OsO₄ e NaIO₄ em propanol e água para formar aldeído (13).

Esquema 3

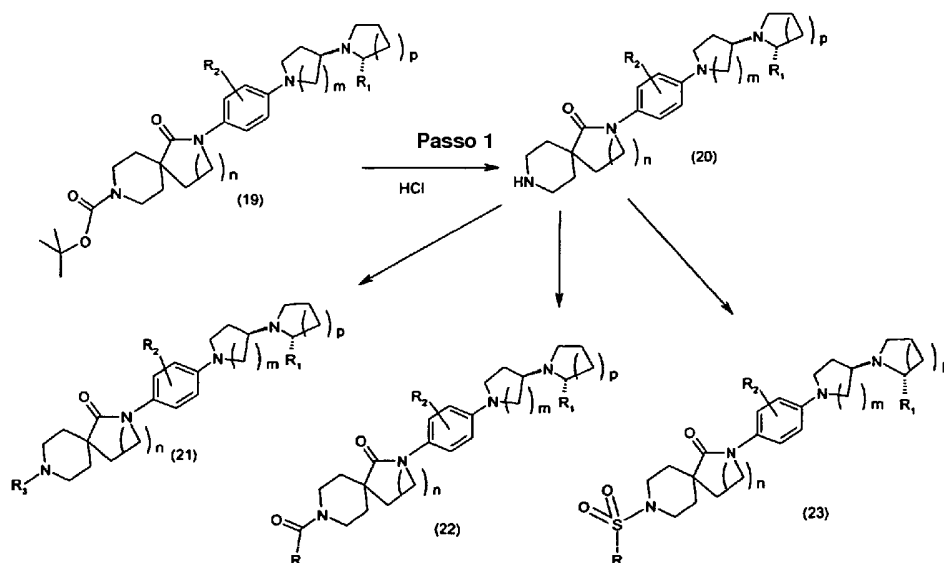


O Esquema 4 ilustra a preparação de compostos desta invenção. O aldeído de fórmula (13) é condensado com um brometo de fórmula (16) desejado, disponível comercialmente, através de qualquer um dos processos de aminação redutora conhecidos, para formar um produto intermédio de fórmula (17). Por exemplo, tais reacções de condensação são geralmente realizadas na presença de agentes redutores, tal como triacetoxiboro-hidreto numa atmosfera inerte, tal como a atmosfera de azoto. Pode realizar-se a reacção a temperaturas e pressões reaccionais de sub-ambiente, ambiente ou super-ambiente. Tipicamente, tais reacções realizam-se à temperatura ambiente à pressão atmosférica de azoto. A mistura reaccional é depois processada utilizando-se processos que o especialista na matéria conhece para isolar o produto intermédio de fórmula (17). Inicia-se depois a ciclização através de uma quantidade catalítica de base, tal como t-butóxido de potássio, em solventes apróticos, tal como THF, para formar compostos de fórmula (18). O produto intermédio de fórmula (18) é depois condensado com o produto intermédio de amina (4) ou (9), preparado de acordo com Esquema 1 e 2, para formar os compostos desta invenção (19).

Esquema 4



A Esquema 5 ilustra a derivatização adicional a partir do composto de fórmula (19). A remoção do grupo de protecção origina a amina (20). Esta amina pode ser submetida a alquilação sob condições de aminação redutora ou submetida a acilação com ácido carboxílico ou sulfónico ou seus cloretos ácidos ou anidridos ácidos para formar amidas ou sulfonamidas.



Como já foi indicado anteriormente, os compostos desta invenção podem ser facilmente convertidos a sais. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são básicos e, como tais, os compostos desta invenção são úteis na forma de base livre ou na forma de um seu sal de adição de ácidos farmacologicamente aceitável. Os sais de adição de ácido podem ser uma forma mais conveniente para utilizar; e, na prática, a utilização na forma de sal equivale inerentemente à utilização na forma de base livre. Os ácidos que são passíveis de ser utilizados para preparar os sais de adição de ácido incluem, de um modo preferido, os que, quando combinados com a base livre, produzem sais farmacologicamente aceitáveis, isto é, sais cujos aniões não são tóxicos para o doente nas doses farmacêuticas dos sais, de modo que os efeitos inibidores benéficos inerentes à base livre não são adulterados por efeitos secundários atribuíveis aos aniões. Apesar de serem preferidos os sais farmacologicamente aceitáveis do dito composto básico, todos os sais de adição de ácido são úteis como fontes da forma de base livre, mesmo quando um sal, *per se*, em particular, seja desejado apenas como produto intermédio, tal como por exemplo, quando o sal é formado apenas para fins de purificação e identificação ou quando este é utilizado como produto intermédio na preparação de um sal farmacologicamente aceitável através de processos de permuta iónica.

Num outro aspecto desta forma de realização, uma doença específica, uma distúrbio ou um estado passível de ser prevenido e/ou tratado com o composto desta invenção inclui as seguintes, sem qualquer limitação: distúrbios relacionados com o sono (exemplos específicos incluem, sem qualquer limitação, narcolepsia, défices de atenção, distúrbios do ritmo circadiano do sono, apneia obstrutiva do sono, síndrome dos movimentos

periódicos dos membros e das pernas irrequietas, sonolência excessiva devida a efeitos secundários de medicação, etc.), distúrbios neurológicos (exemplos específicos enumeráveis incluem, sem limitação, a demência, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, epilepsia e dor neuropática), distúrbios neuropsicológicos e cognitivas (alguns dos exemplos específicos incluem, sem qualquer limitação, esquizofrenia, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção, doença de Alzheimer, depressão, distúrbio afectivo sazonal e distúrbio cognitivo). Parte dos distúrbios incluem também o distúrbio cognitivo associado à esquizofrenia (CIAS), distúrbios de ansiedade, tal como a ansiedade generalizada, distúrbios de pânico e distúrbio de stress pós traumático, distúrbio depressivo maior. Outras distúrbios incluem a demência do tipo Alzheimer (DAT), défices cognitivos relacionados com doenças neurológicas, tal como Alzheimer, Parkinson, Huntington, distúrbios cognitivos relacionados com a idade, distúrbio cognitivo ligeiro, demência vascular, demência com corpos de Lewis e qualquer outra cognição associada a défices cognitivos.

Como descrito mais abaixo por meio de exemplos específicos, os compostos de fórmula (I) ligam-se aos receptores H3 e demonstram agonismo inverso face à actividade funcional de H3. Por conseguinte, os compostos desta invenção podem ser úteis no tratamento de doenças ou condições que melhoram com ligandos do receptor H3. Mais especificamente, os compostos da presente invenção são ligandos do receptor H3 que modulam a função do receptor H3 por antagonização da actividade do receptor. Além disso, os compostos desta invenção podem ser agonistas inversos que inibem a actividade basal do receptor ou podem ser antagonistas que bloqueiam completamente a acção de agonistas activadores do receptor. Adicionalmente, os compostos desta

invenção também podem ser agonistas parciais que bloqueiam parcialmente ou que activam parcialmente o receptor H3 ou podem ser agonistas que activam o receptor. Assim sendo, os compostos desta invenção podem actuar de forma diferenciada como antagonistas, agonistas inversos e/ou agonistas parciais, em função do resultado funcional, da modulação da histamina e ou do contexto tecidual. De acordo com isto, as actividades diferenciadas destes compostos podem permitir-lhes serem úteis para melhorar múltiplos estados de doença, tais como os enumerados especificamente acima.

Assim sendo, num aspecto desta invenção, é proporcionado um composto desta invenção para tratar uma doença num doente, sendo a dita doença seleccionada do grupo consistindo em distúrbios relacionados com o sono, demência, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, distúrbio cognitivo, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção e depressão, compreendendo a administração ao referido doente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

Um especialista na matéria depreende facilmente que as patologias e os estados de doença aqui expressamente indicados não pretendem ser restritivos, mas sim ilustrar a eficácia dos compostos da presente invenção. Assim sendo, deve entender-se que os compostos desta invenção podem ser utilizados para tratar qualquer doença causada por efeitos de receptores H3. Isto é, como indicado acima, os compostos da presente invenção são moduladores de receptores H3 e podem ser eficazmente administrados para melhorar qualquer estado de doença que seja mediado total ou parcialmente por receptores H3.

Todas as várias formas de realização dos compostos desta invenção, conforme aqui divulgados, podem ser utilizados para tratar vários estados de doença, conforme aqui descrito. Conforme aqui indicado, os compostos utilizados, nesta invenção, são capazes de inibir os efeitos do receptor H3 e, deste modo, aliviar os efeitos e/ou condições causadas devido à actividade da H3.

Numa outra forma de realização desta invenção, os compostos desta invenção podem ser administrados através de qualquer um dos métodos conhecidos na técnica. Especificamente, os compostos desta invenção podem ser administrados por via oral, intramuscular, subcutânea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal ou tópica.

Para finalizar, ainda numa outra forma de realização desta invenção, é também proporcionado uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e um composto de fórmula (I), incluindo enantiómeros, estereoisómeros e tautómeros de tais compostos e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou seus derivados, tendo o referido composto a estrutura geral mostrada na fórmula I, conforme aqui descrita.

Conforme aqui descrito, as composições farmacêuticas desta invenção apresentam actividade inibidora de H3 e são assim úteis para o tratamento de qualquer doença, estado ou o distúrbio causado pelo efeito de H3 num doente. Novamente, conforme descrito acima, todas as formas de realização preferidas dos compostos desta invenção, conforme aqui divulgadas, podem ser utilizadas para preparar as composições farmacêuticas conforme aqui descrito.

De um modo preferido as composições farmacêuticas desta invenção estão em formas de dosagem unitárias, tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parentéricas esterilizadas, aerossóis ou sprays líquidos dosificados, gotas, ampolas, dispositivos auto-injectores ou supositórios; para administração oral, parentérica, intranasal, sublingual ou rectal, ou para administração através de inalação ou insuflação. Alternativamente, as composições podem apresentar-se na forma adequada para a administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto activo, tal como o sal decanoato, pode ser adaptado para disponibilizar um preparado de depósito destinado à injeção intramuscular. Pode considerar-se um polímero erosionável contendo o ingrediente activo. Para preparar composições sólidas, tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com o veículo farmacêutico, e. g., ingredientes convencionais para a compressão, tais como amido de milho, lactose, sucrose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, e. g., água, para formar uma composição de préformulação sólida contendo uma mistura homogénea de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Uma referência a estas composições de pré-formulação como sendo homogéneas significa que o ingrediente activo está uniformemente disperso em toda a composição, de modo que a composição pode ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitárias, com igual eficácia, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de préformulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima, contendo entre 0,1 e aproximadamente 500 mg do ingrediente activo da presente invenção. Formas de dosagem unitárias aromatizadas contêm entre

1 e 100 mg, por exemplo, 1, 2, 5, 10, 25, 50 ou 100 mg do ingrediente activo. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou formar um compósito de outro género para proporcionar uma forma dosagem dispondo da vantagem de uma acção prolongada. O comprimido ou pílula, por exemplo, pode compreender uma componente de dosagem interna e uma de dosagem externa, estando esta última na forma de um envelope sobre a primeira. Os dois componentes podem estar separados através de uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou seja libertado de forma retardada. Pode utilizar-se uma variedade de materiais para tais camadas entéricas ou revestimentos, em que tais materiais incluem 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 podem ser incorporadas as novas composições da presente invenção destinadas à administração por via oral ou através de injeção incluem soluções aquosas, xaropes aromatizados de forma apropriada, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, tal como óleo de sementes de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes. Os agentes de dispersão ou de suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais, tal como tragacanto, goma-arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas através de qualquer um dos métodos conhecidos na técnica. Em geral, as composições farmacêuticas desta invenção

podem ser administradas por via oral, intramuscular, subcutânea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal ou tópica. São preferidas as administrações da composição farmacêutica desta invenção por via oral e intranasal. Qualquer um dos métodos conhecidos para administrar composições farmacêuticas por uma via oral ou uma via intranasal pode ser utilizada para administrar a composição desta invenção.

No tratamento de vários estados de doença conforme os aqui descritos, é adequado um nível de dosagem entre aproximadamente 0,01 e 250 mg/kg por dia, de um modo preferido, entre aproximadamente 0,05 e 100 mg/kg por dia e, em particular, entre aproximadamente 0,05 e 20 mg/kg por dia. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 4 vezes por dia.

Esta invenção é ilustrada adicionalmente através dos exemplos que se seguem que são disponibilizados para fins ilustrativos.

Exemplos (gerais)

Conforme utilizados nos exemplos e preparações que se seguem, os termos aqui utilizados têm os significados indicados: "kg" refere-se a quilogramas, "g" refere-se a gramas, "mg" refere-se a miligramas, "µg" refere-se a microgramas, "pg" refere-se a picogramas, "lb" refere-se a libras, "oz" refere-se a onças, "mole" refere-se a moles, "mmole" refere-se a milimoles, "µmole" refere-se a micromoles, "nmole" refere-se a nanomoles, "L" refere-se a litros, "mL" ou "ml" refere-se a mililitros, "µL" refere-se a microlitros, "gal" refere-se a galões, "°C" refere-se a graus Celsius, "R_f" refere-se a factor

de retenção, "pf" ou "p.f." refere-se a ponto de fusão, "dec" refere-se a decomposição, "pe" ou "p.e." refere-se a ponto de ebulição, "mm de Hg" refere-se a pressão em milímetros de mercúrio, "cm" refere-se a centímetros, "nm" refere-se a nanómetros, "abs." refere-se a absoluto(a), "conc." refere-se a concentrado(a), "c" refere-se a concentração em g/mL, "DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetilo, "DMF" refere-se a N,N-dimetilformamida, "CDI" refere-se a 1,1'-carbonildiimidazole, "DCM" ou "CH₂Cl₂" refere-se a diclorometano, "DCE" refere-se a 1,2-dicloroetano, "HCl" refere-se a ácido clorídrico, "EtOAc" refere-se a acetato de etilo, "PBS" refere-se a tampão fosfato salino, "IBMX" refere-se a 3-isobutil-1-metilxantina, "PEG" refere-se a polietileneglicol, "MeOH" refere-se a metanol, "MeNH₂" refere-se a metilamina, "N₂" refere-se a gás azoto, "iPrOH" refere-se a álcool isopropílico, "Et₂O" refere-se a éter etílico, "LAH" refere-se a hidreto de alumínio e lítio, "heptano" refere-se a n-heptano, resina "HMBA-AM" refere-se a resina aminometílica do ácido 4-hidroximetilbenzóico, "PdCl₂(dppf)₂" refere-se ao complexo de dicloreto 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e DCM, "HBTU" refere-se a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio, "DIEA" refere-se a diisopropiletilamina, "CsF" refere-se a fluoreto de céσιο, "MeI" refere-se a iodeto de metilo, "AcN", "MeCN" ou "CH₃CN" refere-se a acetonitrilo, "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético, "THF" refere-se a tetra-hidrofurano, "NMP" refere-se a 1-metil-2-pirrolidinona, "H₂O" refere-se a água, "BOC" refere-se a t-butiloxicarbonilo, "solução salina" refere-se a solução aquosa saturada de cloreto de sódio, "M" refere-se a molar, "mM" refere-se a milimolar, "µM" refere-se a micromolar, "nM" refere-se a nanomolar, "N" refere-se a normal, "TLC" refere-se a cromatografia de camada delgada, "HPLC"

refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho, "HRMS" refere-se a espectro de massas de alta resolução, "L.O.D." refere-se a perda por secagem, "mCi" refere-se a microcuries, "i.p." refere-se a intraperitonealmente, "i.v." refere-se a intravenosamente, anid = anidro; aq = aquoso(a); min = minuto; h = hora; d = dia; sat. = saturado(a); s = singlete, d = dubleto; t = tripleto; q = quarteto; m = multiplete; dd = dubleto de dubletos; br = largo; LC = cromatografia líquida; MS = espectrometria de massas; ESI/MS = espectrometria de massa com ionização por electrosspray; RT = tempo de retenção; M = ião molecular, "~" = aproximadamente.

As reacções decorrem geralmente sob atmosfera de azoto. Secam-se os solventes sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob vácuo num evaporador rotativo. As análises de TLC são efectuadas com placas de sílica gel 60 F254 da EM Science com visualização com irradiação de VU. A cromatografia instantânea é efectuada utilizando cartuchos de sílica gel previamente empacotados da Alltech. Os espectros da RMN de ^1H decorrem a 300 MHz num espectrómetro Gemini 300 ou Varian Mercury 300 com uma sonda ASW de 5 mm e, salvo indicações em contrário, são habitualmente registados à temperatura ambiente num solvente deuterado, tal como D_2O , DMSO-D_6 ou CDCl_3 . Os valores de desvios químicos (δ) são indicados em partes por milhão (ppm) relativamente a tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

Experiências de Cromatografia Líquida de Alta Pressão - Espectrometria de Massas (LCMS) para determinar tempos de retenção (R_T) e os iões de massa associados são efectuadas utilizando um dos métodos seguintes:

Os espectros de massa (MS) são registrados utilizando um a espectrómetro de massas Micromass. Geralmente, o método utilizado foi a ionização positiva por electrosspray, mapeamento de massa m/z de 100 a 1000. A cromatografia líquida foi efectuada num aparelho com bomba binária & desgaseificador da Hewlett Packard 1100 Series; Os detectores auxiliares utilizados foram: detector de VU da Hewlett Packard 1100 Series, comprimento de onda = 220 nm e detector evaporativo de dispersão de luz (ELS) Sedere SEDEX 75 temperatura = 46 °C, pressão N₂ = 4 bar.

LCT: Grad (AcN+0,05% TFA): (H₂O+0,05% TFA) = 5:95 (0 min) para 95:5 (2,5 min) para 95:5 (3 min). Coluna: YMC Jsphere 33x2 4 µM, 1 mL/min

MUX: Coluna: YMC Jsphere 33x2, 1 mL/min

Grad (AcN+0,05% TFA):(H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) para 95:5 (3,4 min) para 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33x2 4 mM, (AcN+0,05% de TFA): (H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) para 95:5 (3,4 min) para 95:5 (4,4 min)

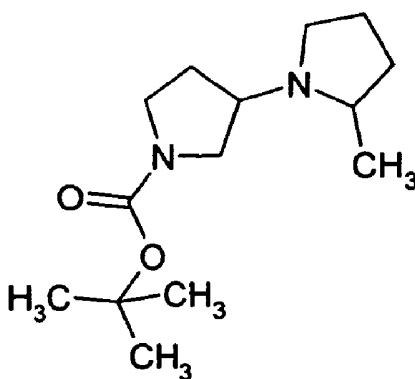
QU: YMC Jsphere 33x2 1 mL/min, (AcN+0,08% de ácido fórmico):(H₂O+0,1% de ácido fórmico) = 5:95 (0 min) para 95:5 (2,5 min) para 95:5 (3,0 min)

Os seguintes exemplos descrevem os processos utilizados para a preparação de vários materiais de partida empregues na preparação dos compostos desta invenção.

PRODUTOS INTERMÉDIOS

Produtos intermédios (i)

Éster *tert*-butílico do ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



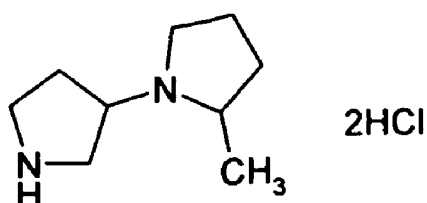
A uma solução de N-BOC-3-pirrolidinona (4,22 g, 22,9 mmole) e 2-metilpirrolina (1,95 g, 22,9 mmole) (preparou-se o HCl mediante adição de 22,9 mL de HCl 1 M em éter na solução de DCM de 2-metilpirrolina, evaporando-se depois) em DCE (60 mL) adicionou-se, lentamente, triacetoxiboro-hidreto de sódio em pó, sob N₂ à TA. Agitou-se a solução amarelada leitosa à TA de um dia para o outro. LC/MS - m/z 255 e 199 (base e M-tBu).

Interrompeu-se a reacção com solução aq. de NaHCO₃ (100 mL). Separaram-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com DCM (20 mLx2). Lavaram-se Os extractos de DCM combinados com bicarbonato de sódio (10 mL) e solução salina (5 mLx2), secou-se (carbonato de potássio anidro), filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o produto bruto numa coluna de sílica gel, eluiu-se com DCM e 7,5% de MeOH em DCM, obtendo-se 5,50 g

(rendimento: 94%) do composto em título na forma de um líquido.
MS: 255 (M+H⁺); TLC: 0,5 (10% de MeOH em DCM).

Produto intermédio (ii)

Cloridrato de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo

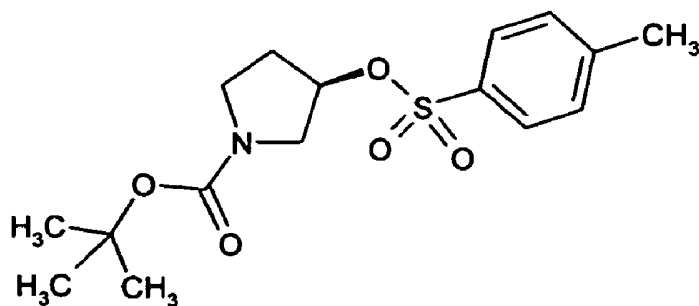


Tratou-se éster *terc*-butílico do ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (5,50 g, 21,62 mmole) com 20 mL de HCl 4 M em dioxano a 0 °C. Agitou-se a solução sob azoto à TA, de um dia para o outro. A TLC (10% de MeOH em DCM) não detectou o material de partida. Atravessou-se a solução em agitação com uma corrente de N₂. Atravessou-se uma solução de KOH com a corrente de descarga, durante 30 min, de modo a absorver o HCl. Removeu-se o solvente por evaporação até à secura, obtendo-se o composto em título na forma de um material gomoso higroscópico, 5,3 g (~100%). Utilizou-se este material sem purificação adicional em passos subsequentes conforme ilustrado abaixo. LCMS: RT = 0,35 minutos, MS: 155 (M+H).

RMN de ¹H (D₂O, 300 M Hz): 4,30 (m), 3,85 (m), 3,76 (s), 3,5 (m), 3,46 (m), 3,32 (m), 2,66 (m), 2,28 (m), 2,10 (m), 1,46 (bs).

Produto intermédio (iii)

Éster *terc*-butílico do ácido (R)-3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico



Num balão de fundo redondo de 2 L equipado com uma vareta agitadora mecânica e um funil de adição de 250 mL, adicionou-se cloreto de *p*-tosilo (58 g, 305 mmole, 1,5 eq) e 600 mL de DCM anidro. Arrefeceu-se a solução com banho de água gelada. Adicionaram-se Et₃N (65 mL) e DMAP (2,65 g). Adicionou-se lentamente uma solução de (R)-3-(-)-N-Boc-hidroxipirrolidina (38 g, 203 mmole, 1,0 eq) em 200 mL de DCM. Deixou-se a mistura reaccional em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A TLC mostrou que a reacção estava completa. O produto tinha um valor R_f de 0,3 (TLC revelada em DCM). Arrefeceu-se a reacção em banho de água gelada. Adicionou-se trisamina suportada em polímero (32 g) e agitou-se durante 30 min. Filtraram-se as contas de trisamina e lavaram-se com 300~400 mL de DCM. Lavou-se duas vezes a solução orgânica com 200 mL de solução de H₃PO₄ (1 M), seguida de solução saturada de NaHCO₃ (200 mL) e solução salina (200 mL). Secou-se a fase orgânica sobre K₂CO₃. Depois de se concentrar, purificou-se o produto bruto num cartucho de 750 g de sílica gel (DCM a 5% MeOH em

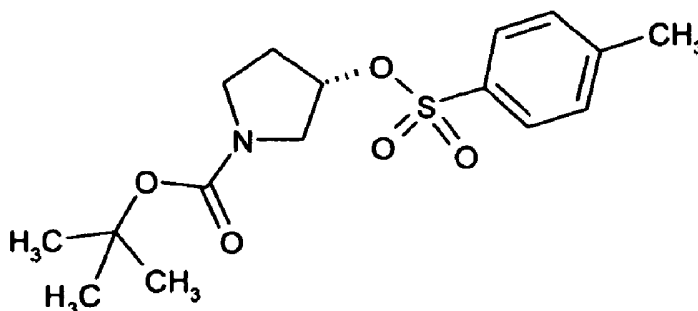
DCM), obtendo-se o composto em título na forma de um óleo bege (52 g, 75%).

MS: 363 (M+Na⁺); TLC (DCM) R_f = 0,3.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 M Hz), δ (ppm): 7,80 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, 7,8 Hz, 2H), 5,04 (bs, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (bs, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Produto intermédio (iv)

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico



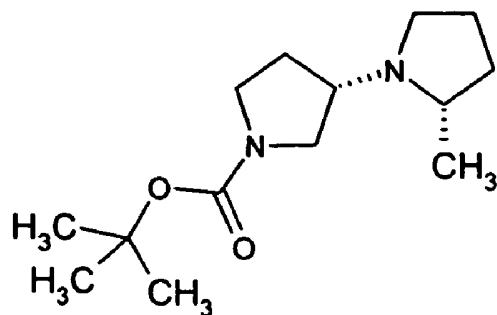
Carregou-se um balão de fundo redondo com 80 mL de DCM anidro. Evacuou-se o solvente e purgou-se com azoto. A este solvente adicionou-se (3S)-1-BOC-3-pirrolidinol (obtido da Astatech) (16,32 g, 33,8 mmole), DMAP (0,4 g). Arrefeceu-se a solução colocando-se num banho de água gelada. A esta solução fria adicionou-se a solução de cloreto p-toluenossulfonilo (9,67 g, 50,87 mmole, 1,5 equiv.) em 20 mL de DCM. Removeu-se o banho de água gelada e agitou-se a solução sob azoto, de um dia para o outro. A TLC (5% MeOH em DCM para material de partida, visualização I2; DCM para o produto, VU) mostrou que a reacção

estava completa. Interrompeu-se a reacção mediante a adição de amina suportada num polímero (4,5 g), agitou-se durante 30 min. Adicionaram-se 50 mL de DCM e filtrou-se. Lavou-se a almofada filtrante com DCM. Lavou-se a orgânica com H₃PO₄ (1M, 2x50 mL), seguido de NaHCO₃ (50 mL), solução salina (50 mL), secou-se (K₂CO₃), filtrou-se e concentrou-se para formar um líquido. Purificou-se este numa coluna de 110 g de sílica gel em Analogix utilizando 0-2% de MeOH em DCM para obter produto puro, 8,82 g (77% de rendimento). TLC (DCM) R_f = 0,3. LC: Rt = 3,55 min, 100% puro baseado no ião total, MS: 363 (M+Na) ; 342, 327, 286 (base).

RMN de ¹H (300 M Hz, CDCl₃), δ (ppm): 7,81 (d, 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, 8,7 Hz, 2H), 5,04 (bs, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Produto intermédio (v)

Éster *terc*-butílico do ácido (2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



Adicionou-se tosilato (52 g, 0,15 mole, 1,0 eq), (2*S*)-2-metil pirrolidina (25,2 g, 0,3 mole, 2,0 eq), CH₃CN anidro (500 mL) e pó seco de K₂CO₃ (50 g, 36 mmole, 2,4 eq) num balão de

fundo redondo de 2L equipado com um agitador mecânico e um condensador de refluxo. Agitou-se a suspensão resultante a 75 °C durante 20 h. Regulou-se o bloco de aquecimento a 88 °C.

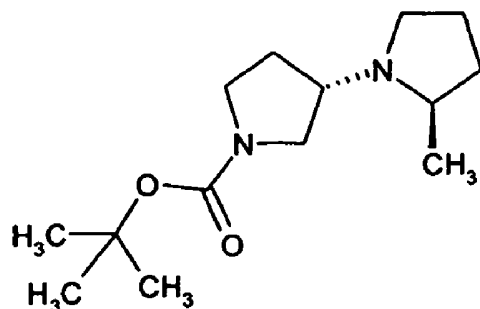
A LC/MS mostrou uma quantidade insignificante de material de partida a m/z 363. Concentrou-se a mistura reaccional no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre 200 mL de água e 400 mL de DCM. Lavou-se a camada aquosa, duas vezes, com 50 mL de DCM. Combinaram-se os extractos orgânicos e lavaram-se com 150 mL de solução saturada de NaHCO₃, 150 mL de solução salina e secaram-se sobre K₂CO₃. Purificou-se o produto bruto através de uma coluna sílica gel, eluiu-se com 5-10% de MeOH em DCM. O produto apresentava ainda uma fraca absorção de VU a 254 nm e 280 nm. Obteve-se um óleo amarelo pálido. Rendimento: 24,5 g (64%).

LCMS: R_T = 1,27 minutos, MS: 255 (M+H).

RMN de ¹H (300 M Hz, CDCl₃), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2 Hz, 3H).

Produto intermédio (vi)

Éster *tert*-butílico do ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

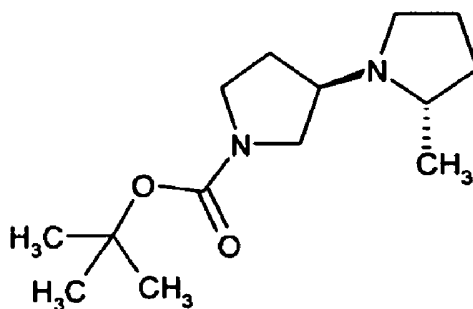


Preparou-se o composto em título de um modo substancialmente semelhante ao produto intermédio éster *tert*-butílico do ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico condensando éster *tert*-butílico do ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico com R-(-)-2-metilpiperindina (obtida da Advanced Asymmetric). LCMS: $R_T = 1,05$ minutos, MS: 255 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (bs, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0 Hz, 3H).

Produto intermédio (vii)

Éster *tert*-butílico do ácido (2*S*,3'*R*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



Dissolveram-se éster *tert*-butílico do ácido 3-(3*S*)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (6,82 g, 19,97 mmole, 1 equiv.) e *S*-(+)-2-metil-piperindina (obtida da Advanced Asymmetrics), (3,40 g, 40 mmole, 2 equiv.) em CH₃CN anidro (65 mL). A esta solução incolor adicionou-se pó K₂CO₃ (pó, 325 mess, 98+%, 6,10 g, 44,2 mmole, 2,2 equiv.), à TA. Aqueceu-se a suspensão em agitação, sob azoto, em banho de óleo mantido a 80 °C durante 24 h. A TLC (3% MeOH em DCM para materiais de partida, 7,5% MeOH em DCM para o produto) mostrou que o material de partida foi quase completamente consumido. LC/MS mostrou uma quantidade muito pequena de material de partida a m/z 363.

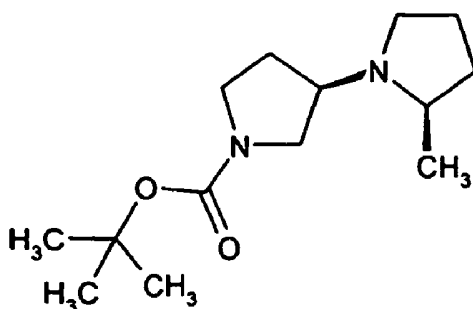
Concentrou-se a suspensão até à secura. Recolheu-se o resíduo em água (25 mL) e DCM (80 mL). Separaram-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com DCM (20 mL x2). Lavaram-se os extractos de DCM combinados com bicarbonato de sódio (25 mL) e solução salina (25 mL), secou-se (anidro carbonato de potássio), filtrou-se e concentrou-se no vácuo.

Purificou-se o produto bruto numa coluna de sílica gel (70 g) em Analogix, eluiu-se com MeOH em DCM (0 to 7,5%), obtendo-se 4,08g (80,3%) do composto em título na forma de um material gomoso. LCMS: RT = 1,14 minutos, MS: 255 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (bs, 2H), 2,91 (m, 1 H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0 Hz, 3H).

Produto intermédio (viii)

Éster *terc*-butílico do ácido (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

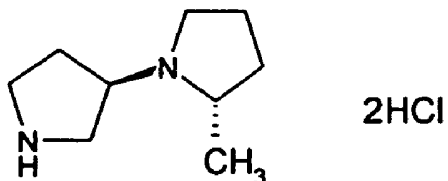


Preparou-se o composto em título de um modo substancialmente semelhante ao produto intermédio éster *terc*-butílico do ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico condensando éster *terc*-butílico do ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico e R-(-)-2-metilpiperindina (obtida da Advanced Asymmetrics). LCMS: R_T = 1,09 minutos, MS: 255 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2 Hz, 3H).

Produto intermédio (ix)

Dicloridrato de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo

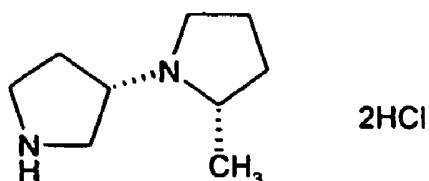


Tratou-se éster *terc*-butílico do ácido 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (7,91 g, 31,14 mmole) com 28,8 mL de HCl em dioxano a 0 °C. Agitou-se a solução sob azoto à TA, de um dia para o outro. Tanto a TLC (10% de MeOH em DCM) como a LC/MS não detectou o material de partida. A reacção foi considerada completa.

Atravessou-se a solução em agitação com uma corrente de N₂. Atravessou-se uma solução de KOH com a corrente de descarga, durante 1 h, para absorver HCl. Removeu-se o solvente por evaporação até à *secura* obtendo-se o composto em título na forma de uma goma higroscópica muito espessa (sal 2 HCl, hidratado, composição exacta desconhecida), 8,07 g (~100%). MS: 155 (M+H). RMN de ¹H: (D₂O, 300 M Hz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1 H) 4,12 (m, 1 H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4- 2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

Produto intermédico (x)

Dicloridrato de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



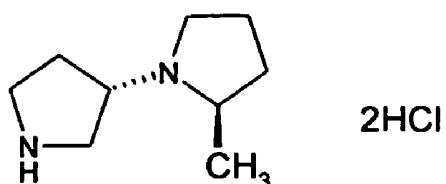
Dissolveu-se éster *terc*-butílico do ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (24,5 g) em 30 mL de 1,4-dioxano seco. Adicionou-se solução de HCl (85 mL, 4 M em dioxano) a 0 °C e deixou-se em agitação à temperatura ambiente. Após aproximadamente 20 minutos surgiu uma goma castanha. Após 4 h a reacção estava completa. Atravessou-se o balão com corrente de N₂ durante 1 h em agitação. Atravessou-se uma solução de KOH com a corrente de descarga para absorver o HCl. Removeu-se o solvente em vácuo proporcionando 29 g de uma goma higroscópica bege.

LCMS: R_T = 0,37 minutos, MS: 155 (M+H).

RMN de ¹H: (D₂O, 300 M Hz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1 H) 4,12 (m, 1 H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1 H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H)

Produto intermédio (xi)

Dicloridrato de (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



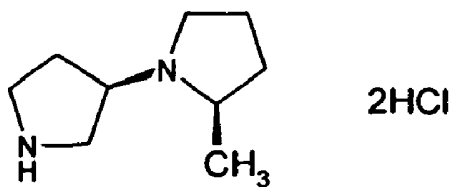
Preparou-se o composto em título de um modo substancialmente semelhante ao produto intermédio dicloridrato (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo mediante a hidrólise ácida de éster *terc*-butílico do ácido 2(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

RMN de ^1H : (D_2O , 300 M Hz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1 H), 9,1 (bs, 1 H) 4,12 (m, 1 H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

Produto intermédio (xii)

Dicloridrato de (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



Preparou-se o composto em título de um modo substancialmente semelhante ao produto intermédio dicloridrato

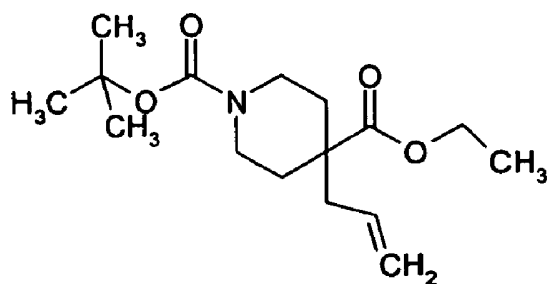
de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo mediante hidrólise ácida de éster *terc*-butílico do ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

RMN de ^1H : (D_2O , 300 M Hz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H) 4,12 (m, 1 H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4- 2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1 H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H)

Produto intermédio (xiii)

Éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-alil-piperidino-1,4-dicarboxílico



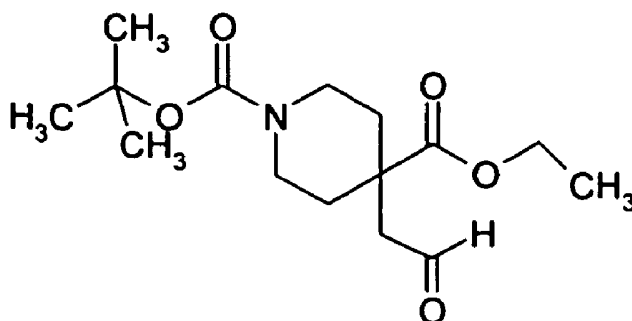
Num balão de fundo redondo de 250 mL, pesou-se 6,1 g (60 mmole) de diisopropilamina e dissolveu-se em THF. Arrefeceu-se esta solução até aos $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A isto adicionou-se 24 mL de butil-lítio em hexano 2,5 M (60 mmole) e agitou-se durante 15 min, aqueceu-se até aos $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 min, voltou a arrefecer-se até aos $78\text{ }^\circ\text{C}$. A isto adicionou-se éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico ácido piperidino-1,4-dicarboxílico (12,87 g, 50 mmole) em THF (10 mL). Não se verificou praticamente qualquer alteração de cor. Agitou-se isto a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 45 min. Depois, adicionou-se, via cânula, a mistura de 5 g de HMPA e 10,92 g de iodeto de alilo. A solução mantinha-se

límpida, muito ligeiramente amarela. Agitou-se esta mistura a 78 °C durante 20 min, depois removeu-se o banho de gelo seco e continuou-se com a agitação para permitir que a mistura reaccional aquece-se até à TA ao longo de 40 min. Verteu-se a mistura reaccional em gelo (~50 g), NH₄Cl aq. sat. (50 mL) e éter (50 mL). Separaram-se as duas camadas, extraiu-se a camada aquosa com éter (3x50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com solução salina, secou-se (K₂CO₃), filtrou-se e concentrou-se no vácuo, obtendo-se 15 g (100%) do composto em título na forma de líquido amarelo, LC R_T = 3,45 min, MS: 198, 242 (M-tBu).

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: RMN (300 M Hz, CDCl₃): 5,68 (m, 1 H); 5,07 (, bs, 1 H), 5,04 (d, 10,2 Hz, 1 H), 4,17 (q, 7,2, 2H), 3,88 (largo d, 9 Hz, 2H), 2,9 (largo t, 12,9 Hz, 2H), 2,27 (d, 7,8 Hz, 2H), 2,1 (largo d, 13,2 Hz), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t, 7,2 Hz, 3H).

Produto intermédio (xiv)

Éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidino-1,4-dicarboxílico



Dissolveu-se éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-alil-piperidino-1,4-dicarboxílico (2,97 g, 10 mmole) em iPrOH

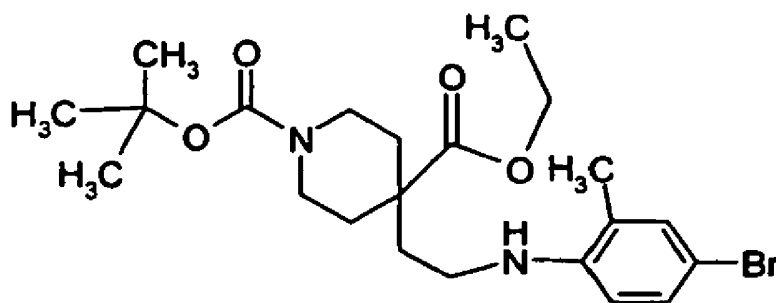
(50,0 mL) e H₂O (10,0 mL). A isto adicionou-se a solução aquosa de NaIO₄ (4,68 g, 21,8 mmole) em água (40,0 mL), seguido da adição de OsO₄ (8,4 mg, cristais, numa porção) à TA. Agitou-se a solução à TA. Após 30 min, formou-se uma turbidez leitosa. Continuou-se com a agitação um dia para o outro. A TLC e a LC/MS não detectaram o material de partida, mantendo-se contudo muito leitoso. Verteu-se a mistura reaccional em água gelada (20 mL) e EtOAc (30 mL). Separaram-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com EtOAc (3x15 mL). Lavaram-se os extractos combinados com solução salina e concentrou-se até à secura, obtendo-se um líquido. Submeteu-se o líquido a destilação redutora para remover o isopropanol. Purificou-se o líquido remanescente numa coluna de 50 g de sílica gel, eluiu-se com MeOH em DCM (0-5%). Nota: o produto é activo aos VU. Utilizou-se visualização com anisaldeído. Colheram-se as fracções de produto e concentraram-se até um rendimento de 1,03 g (34% de rendimento) do composto em título na forma de um líquido.

LC/MS: R_T = 2,84 min, MS: 300.

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: 9,73 (t, 1,8 Hz, 1 H), 4,22 (q, 7,2 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (t, 7,2 Hz, 3H).

Produto intermédio (xv)

Éster 1-terc-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-piperidino-1,4-dicarboxílico



Dissolveu-se 2-metil-4-bromo-anilina (0,637 g, 3,427 mmole) em DCE (15 mL); transferiu-se para esta solução uma solução de éster 1-terc-butílico éster 4-etílico do ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidino-1,4-dicarboxílico (1,03 g, 3,425 mmole) em DCE (35 mL). Submergiu-se o balão num banho de água à TA. A isto adicionou-se depois uma solução límpida de ácido acético (0,647 g, 10,8 mmole, 3,1 equiv), seguido da adição de pó NaBH(OAc) 3 (2,18 g, 10,3 mmole, 3 equiv.) sob N₂, à TA. Agitou-se a suspensão amarelada leitosa à TA de um dia para o outro. LC/MS mostrou m/z 469/471 a t = 4,930 min acompanhada de uma pequena quantidade de material de partida anilina a 2,103 (186/188). A TLC (5% de MeOH em DCM) não mostrou qualquer material de partida de aldeído, senão anilina. Diluiu-se a reacção com DCM (20 mL), arrefeceu-se num banho de água gelada e interrompeu-se com 10 mL de NH₄OH 1 N. Separaram-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com DCM (15 mLx3). Lavaram-se os extractos de DCM combinados com bicarbonato de sódio (10 mL) e solução salina (10 mL), secou-se (anidro carbonato de

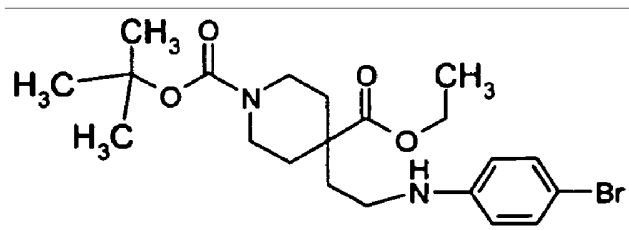
potássio), filtrou-se, e concentrou-se. Purificou-se o produto numa coluna de 40 g de sílica gel, eluiu-se com 0-2% de MeOH em DCM, obtendo-se 0,65 g (41%) do composto em título na forma de óleo.

LC/MS $R_T = 3,96$ min, MS: 469/471 ($M+H^+$)

RMN (300 M Hz, $CDCl_3$) δ : 7,21- 7,13 (m, 2H), 6,42 (d, 8,4 Hz, 1H), 4,15 (q, 7,2 Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,16 (bd, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 1,42 (t, 7,2 Hz, 3H).

Produto intermédio (xvi)

Éster 1-terc-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-etil]-piperidino-1,4-dicarboxílico

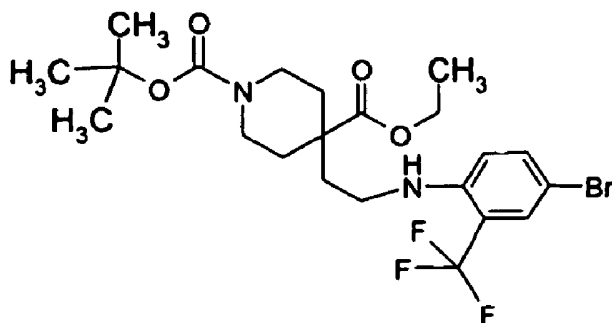


Este produto intermédio foi sintetizado de modo substancialmente semelhante ao descrito acima, a partir de 1,75 g do aldeído desejado, obtendo-se 1,45 g (54% de rendimento) do produto em título na forma de um líquido incolor.

LC/MS: $R_T = 3,81$ min; MS: 455/457

Produto intermédio (xvii)

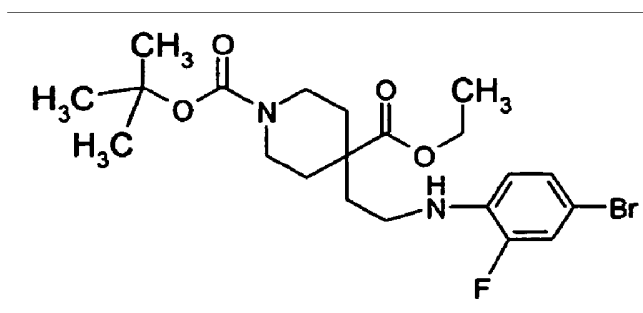
Éster 1-terc-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-etil]-piperidino-1,4-dicarboxílico



Este produto intermédio foi sintetizado de modo substancialmente semelhante ao descrito acima, a partir de 1,75 g do aldeído desejado, obtendo-se 2,03 g (66% de rendimento) do produto em título na forma de líquido amarelo. LC/MS: $R_T = 4,18$ min; MS: 523/525.

Produto intermédio (xviii)

Éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-etil]-piperidino-1,4-dicarboxílico

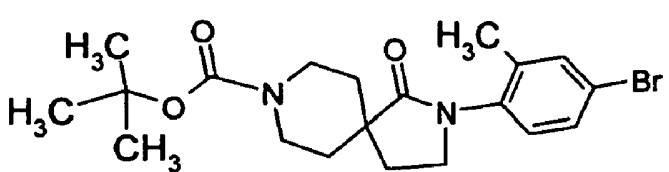


Este produto intermédio foi sintetizado de modo substancialmente semelhante ao descrito acima, partir de 1,75 g do aldeído desejado, obtendo-se 1,97 g (71% de rendimento) do produto em título na forma de líquido e âmbar.

LC/MS: $R_T = 3,95$ min; MS: 473/475.

Produto intermédio (xix)

Éster *terc*-butílico do ácido 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



A uma solução límpida de éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-

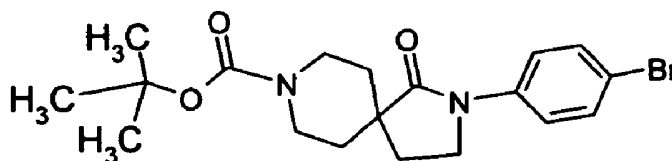
piperidino-1,4-dicarboxílico (3,42 mmole) em THF (40 mL) adicionou-se 1 mL (1 mmole, 0,3 equiv.) da solução de t-butóxido de potássio (1 M em THF), à TA (banho de água à TA). A solução límpida tornou-se um pouco turva. Após 30 min, a TLC (5% MeOH em DCM) mostrou que a reacção estava completa (ponto a ponto), a LC/MS detectou o pico do produto de 423/425 (t 3,267 min). Arrefeceu-se a reacção num banho de água gelada, diluiu-se com 100 mL de DCM, interrompeu-se com 20 mL de água. Separaram-se as duas camadas. Extraiu-se a camada aquosa com DCM (2x20 mL). Lavaram-se os extractos de DCM combinados com solução salina e concentraram-se num evaporador rotativo com um rendimento de 0,90 g (63% de rendimento) do composto em título na forma de um sólido branco.

LC R_T = 4,00 min, MS: 423/425;

RMN (300 M Hz, $CDCl_3$) δ : 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 1 H), 7,00 (d, 8,4 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,64 (t, 6,9 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Produto intermédio (xx)

Éster *terc*-butílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



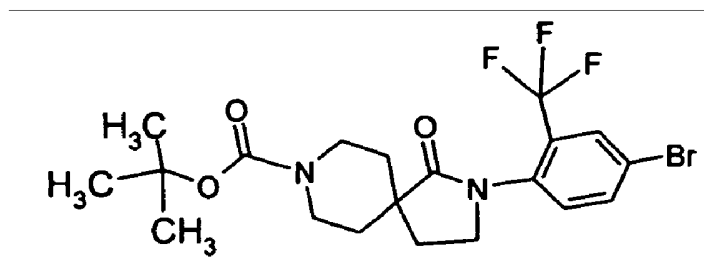
Este produto intermédio é sintetizado conforme descrito acima a partir de 1,44 g da anilina desejada, obtendo-se 0,955 g

(74% de rendimento) do produto em título na forma de um sólido bege.

LC/MS: 4,13 min / 409,09

Produto intermédio (xxi)

Éster *tert*-butílico do ácido 2-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

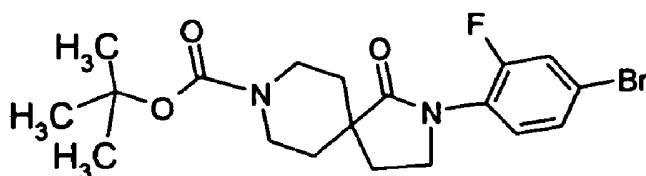


Este produto intermédio é sintetizado conforme descrito acima, a partir de 2,04 g da anilina desejada, obtendo-se 1,79 g (97% de rendimento) do produto em título na forma de um sólido amarelo.

LC/MS: $R_T = 4,13$ min / MS: 477

Produto intermédio (xxii)

Éster *tert*-butílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

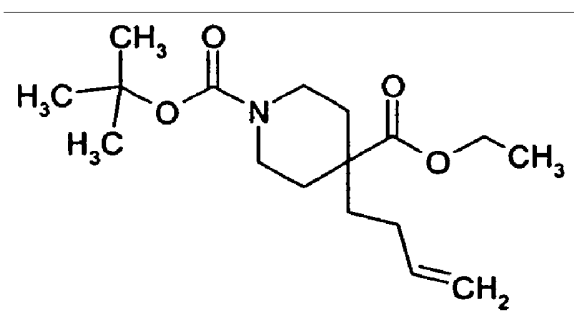


Este produto intermédio é sintetizado conforme descrito acima, a partir de 1,98 g da anilina desejada, obtendo-se 1,75 g (98% de rendimento) do produto em título na forma de um sólido castanho.

LC/MS: $R_T = 3,98$ min MS: 427

Produto intermédio (xxiii)

Éster 1-*tert*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-but-3-enil-piperidino-1,4-dicarboxílico



Arrefeceu-se uma mistura de THF (160 mL) e diisopropilamina (9,92 mL, 70,8 mmole, 1,2 eq) até aos -78 °C e adicionou-se,

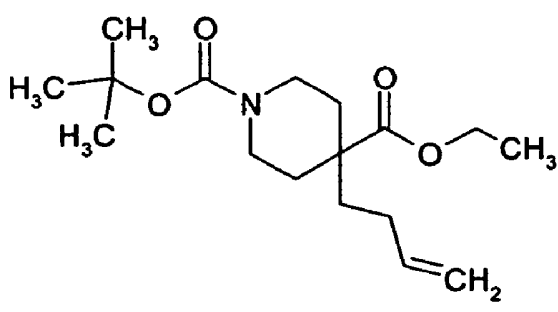
lentamente, uma solução 2,5 M de n-BuLi em heptanos (28,3 mL, 70,8 mmole, 1,2 eq). Agitou-se a solução durante 15 min, aqueceu-se até aos 0 °C durante 20 min e arrefeceu-se novamente até aos 78 °C. Adicionou-se, gota a gota, N-Boc-piperidino-4-carboxilato de etilo (11 mL, 59 mmole, 1 eq.) em 10 mL de THF e agitou-se durante 40 min, antes de se aquecer até à TA. Agitou-se a mistura reaccional durante 12 h, transferiu-se para um funil separador, interrompeu-se com 500 mL de água e extraiu-se com acetato de etilo (2x300 mL). Secaram-se as fases orgânicas sobre Na₂SO₄ e concentraram-se sob vácuo originando o composto em título na forma de óleo amarelo (13,9 g, 76%).

LC/MS: R_T = 4,15 min MS: 312

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: 5,75 (ddt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,11 (d, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,27 (t, 3H)

Produto intermédio (xxiv)

Éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-(3-oxo-propil)-piperidino-1,4-dicarboxílico



Dissolveu-se éster 1-*terc*-butílico 4-etílico éster do ácido 4-but-3-enil-piperidino-1,4-dicarboxílico (13,5 g, 43,48 mmole,

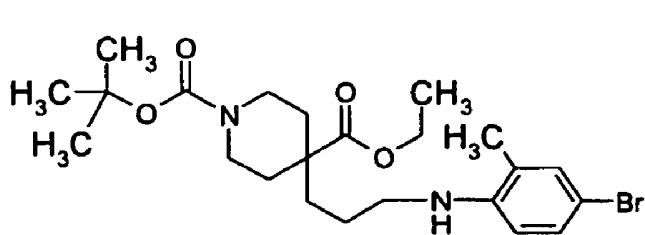
1 eq) em *i*-PrOH (217 mL) e adicionou-se a solução de NaIO₄ (20,23 g, 94,6 mmole, 2,18 eq) em 217 mL de água seguida de OsO₄ (37 mg, 0,144 mmole, 0,003 eq). Agitou-se a mistura reaccional vigorosamente durante 6 h. Interrompeu-se depois a mistura reaccional com 1500 mL de água, transferiu-se para um funil separador e extraiu-se com acetato de etilo (3x200 mL). Secaram-se as fases orgânicas sobre Na₂SO₄ e purificou-se por cromatografia em coluna sobre sílica gel (300 g coluna, 30% EtOAc em heptanos; 50 mL/min). Isto originou 8,5 g (63%) do composto em título na forma de um óleo bege.

LC R_T = 3,62 min, MS: 314;

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: 9,75 (s, 1 H), 4,17 (q, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,43 (dt, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (dd, 2H), 1,27 (t, 3H).

Produto intermédio (xxv)

Éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-piperidino-1,4-dicarboxílico



Dissolveu-se 2-metil-4-bromo-anilina (1,68 g, 9,05 mmole, 1 eq) em 1,2-dicloroetano (95 mL). Adicionou-se uma solução de éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-(3-oxo-propil)-piperidino-1,4-dicarboxílico (2,8 g, 9,05 mmole, 1 eq) em 95 mL de 1,2-dicloroetano à solução prévia, seguida de anidrido

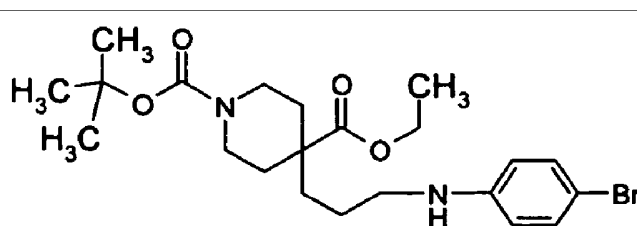
acético glacial (1,74 g, 28,05 mole, 3,1 eq) e NaBH(OAc)3 (5,76 g, 27,15 mmole, 3 eq). Agitou-se a mistura reaccional durante 48 h, interrompeu-se com 200 mL de água, transferiu-se para um funil separador e extraiu-se com diclorometano (2x100 mL). Secaram-se as fases orgânicas sobre Na₂SO₄ e purificou-se por cromatografia em coluna sobre sílica gel (coluna de 200 g, 25% de EtOAc em heptanos; 50 mL/min). Isto originou 3,78 g (86%) do composto em título na forma de uma goma bege.

LC R_T = 4,82 min, MS: 383;

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: 7,16 (dd, 1H), 7,15 (s, 1 H), 6,40 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,41 (s, 1 H), 3,09-3,09 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,13 (s, 1 H), 2,09 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 1,27-1,17 (m, 2H), 0,88 (t, 3H)

Produto intermédio (xxvi)

Éster 1-terc-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-piperidino-1,4-dicarboxílico

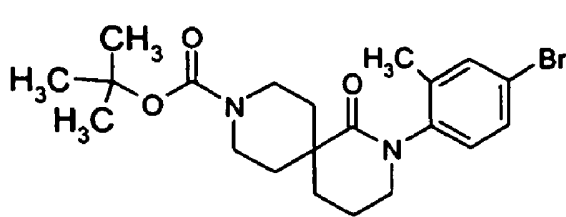


Este produto intermediário foi sintetizado de modo substancialmente semelhante ao indicado acima. LC R_T = 4,65 min, MS: 469 (M+H);

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: 7,23 (d, 2H), 6,44 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,88 (t, 2H),

Produto intermédio (xxviii)

Éster *terc*-butílico do ácido 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico



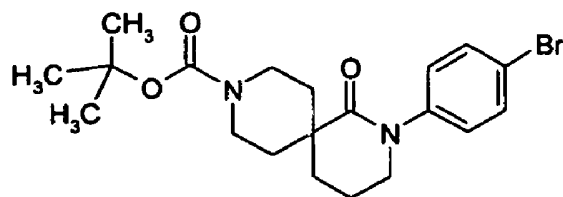
Dissolveu-se éster 1-*terc*-butílico éster 4-etílico do ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-piperidino-1,4-dicarboxílico (3,78 g, 7,81 mmole, 1 eq) em THF (80 mL). Adicionou-se uma solução 1 M de NaOt-Bu em THF (7,8 mL, 7,8 mmole, 1 eq) e agitou-se a mistura reaccional durante 2 h à TA. Agitou-se a mistura reaccional durante 48 h, interrompeu-se com 250 mL de água, transferiu-se para um funil separador e extraiu-se com diclorometano (2x150 mL). Secaram-se as fases orgânicas sobre Na₂SO₄ e purificou-se por cromatografia em coluna sobre sílica gel (coluna de 200 g, 50% de EtOAc em heptano; 50 mL/min). Isto originou 2,49 g (73%) do composto em título na forma de uma goma bege.

LC R_T = 4,08 min, MS: 437 (M+H);

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 3H), 2,21- 2,04 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Produto intermédio (xxix)

Éster *terc*-butílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico



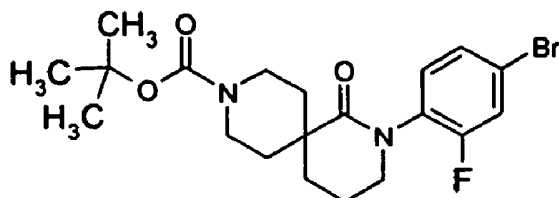
Este produto foi sintetizado de modo substancialmente semelhante ao indicado acima.

LC $R_T = 3,97$ min, MS: 423 (M+H);

RMN (300 M Hz, $CDCl_3$) δ : 7,49 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Produto intermédio (xxx)

Éster *terc*-butílico do ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico



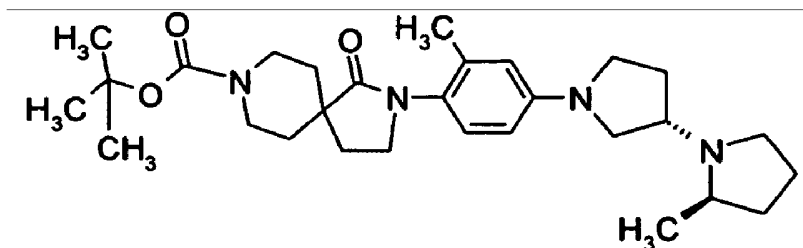
Este produto foi sintetizado de modo substancialmente semelhante ao indicado acima.

LC $R_T = 4,05$ min, MS: 441 (M+H);

RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ: 7,33-7,28 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H)

Exemplo 1

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



Dissolveu-se o sal HCl de (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo em 2 mL de MeOH com auxílio de sonicação. Adicionou-se 50 mL de DCM à solução. Arrefeceu-se a solução num banho de água gelada. A esta solução adicionou-se pó de KOH (0,5 g, 9,5 mmole, 2,6 equiv. relativamente ao sal amina), em agitação sob N₂. Continuou-se com a agitação durante 1 h. Adicionou-se 0,5 g de pó K₂CO₃, em agitação, para formar uma boa suspensão. Filtrou-se a suspensão através de uma compressa de celite, lavou-se com DCM até não se verificar qualquer lixiviação de amina pela TLC (20% MeOH em DCM, visualização com anisaldeído, ponto branco logo acima da origem). Concentrou-se a solução até à secura; secou-se adicionalmente o resíduo sob alto vácuo, em agitação, durante 1 h, voltou a dissolver-se em tolueno anidro e ficou pronto a utilizar.

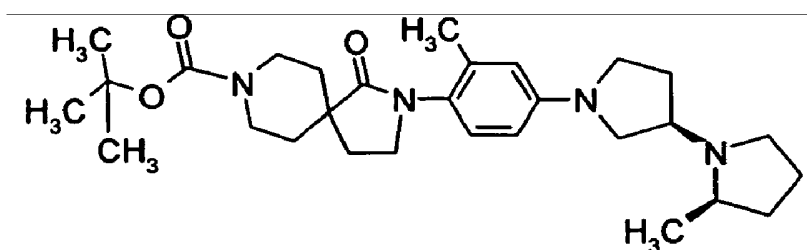
Carregou-se um frasco ampola de 20 mL contendo uma barra de agitação com Pd2(dba)3 (0,01 equiv., 0,002036 mmole, 2 mg), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (0,05 equiv., 0,01018 mmole, 5 mg), e de t-butóxido de sódio (2,5 equiv., 0,509 mmole, 50 mg). Desgaseificou-se o frasco ampola e voltou a encher-se com três ciclos de N₂. Introduziu-se a solução de éster *terc*-butílico do ácido 2-(4-bromo-2-metil-penil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (86 mg, 0,2 mmole; preparado a partir de 0,82 g dissolvidos em 9,5 mL de tolueno, utilizou-se 1 mL para cada reacção) e agitou-se a solução vermelha durante 1 min à TA, introduziu-se então a amina em tolueno (1,11 equiv., 1 mL de cada, correspondendo a 60 mg, 0,22 mmole de biperrolidina). Evacuou-se o balão e voltou a encher-se com N₂. Aqueceu-se a reacção num banho de óleo regulado a 90 °C durante 2,5 h, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Evaporou-se o tolueno sob pressão reduzida. Voltou a dissolver-se o resíduo em DCM (10 mL) e NaHCO₃aq. (2 mL). Separaram-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com DCM (3x5 mL). Lavaram-se os extractos de DCM combinados com bicarbonato de sódio (5 mL) e solução salina (5 mL), secou-se (carbonato de potássio anidro), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto bruto numa coluna de 10 g de sílica gel, eluindo-se com DCM e 5% de NH₃ 7 N MeOH em DCM, obtendo-se o composto em título na forma de um semi-sólido.

LC, R_T = 2,63 min; MS: 497.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1 H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2.30-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 2

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2*R*,3'*R*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



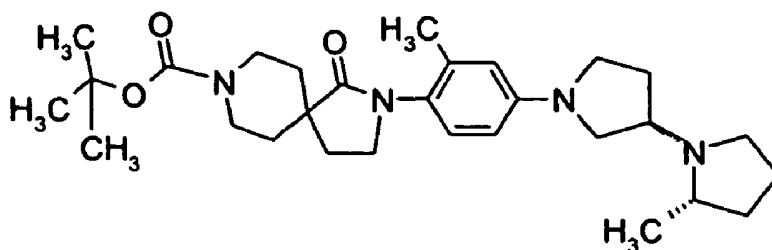
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1 obtendo-se o composto em título na forma de um semi-sólido.

LC, $R_T = 2,66$ min; MS: 497.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, 2,2 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,245 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,17-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 3

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2*S*,3'*R*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



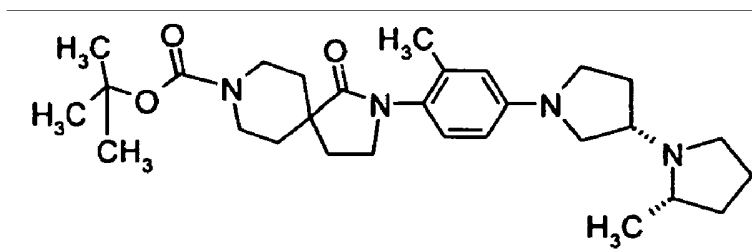
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1 obtendo-se o composto em título na forma de um semi-sólido.

LC, $R_T = 2,56$ min; MS: 497.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,30-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 4

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



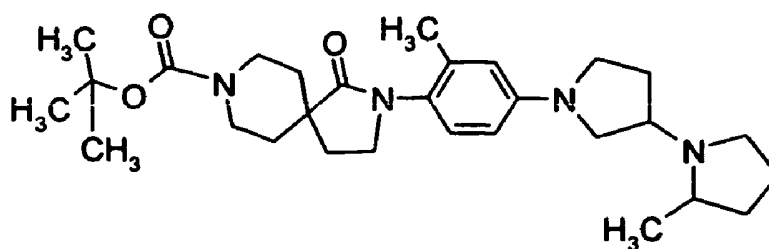
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1 obtendo-se o composto em título na forma de um semi-sólido.

LC, $R_T = 2,61$ min; MS: 497.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1 H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, 2,2 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,245 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,77 (m, 1 H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,17-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 5

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



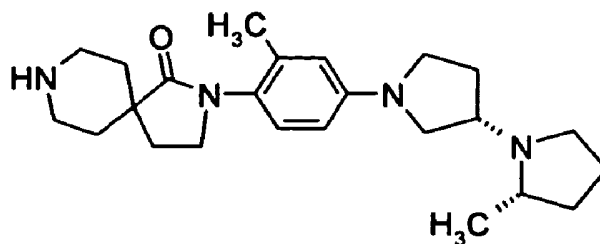
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1 obtendo-se o composto em título na forma de um semi-sólido.

LC, $R_T = 2,62$ min; MS: 497.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): Observaram-se dois conjuntos de espectros.

Exemplo 6

2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

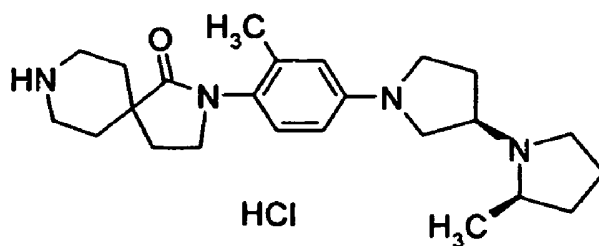


Tratou-se éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (150 mg) com 1 mL (excesso) de HCl 4 M em dioxano a 0 °C. Continuou-se com a agitação à TA durante 1 h. Evaporou-se o solvente e secou-se adicionalmente o sólido sob alto vácuo à TA durante 2 h, obtendo-se o composto em título na forma de um sólido castanho claro.

LC, $R_T = 1,41$ min; MS: 397.

Exemplo 7

Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

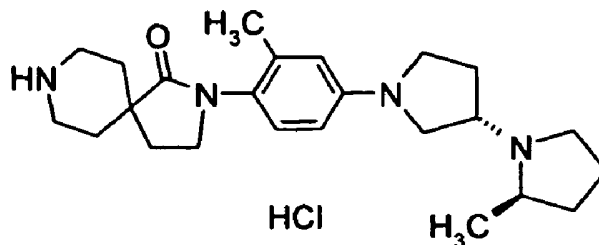


O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,38$ min; MS: 397.

Exemplo 8

Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

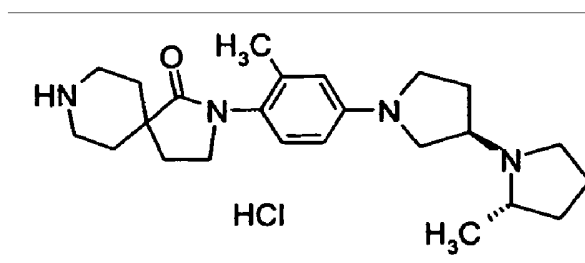


O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,4$ min; MS: 397.

Exemplo 9

Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

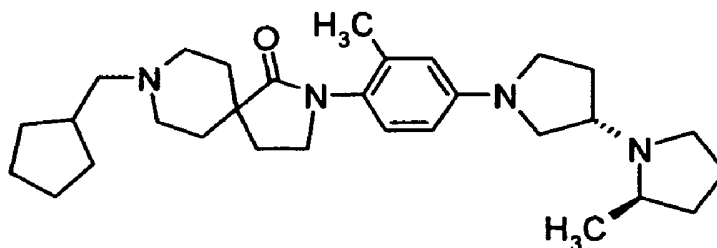


O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,35$ min; MS: 397.

Exemplo 10

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



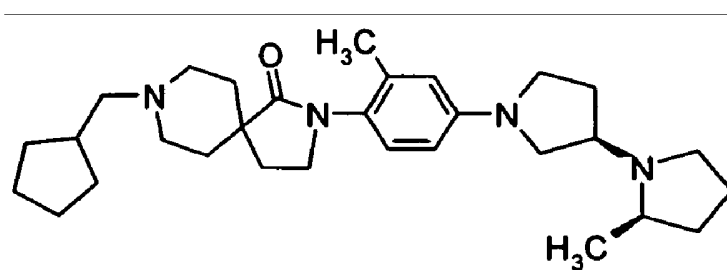
A 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (40 mg, 0,1 mmole) adicionou-se a solução de ciclopentano-carboxaldeído (CAS 872-53-7, PM 98,14) (30 mg, 0,3 mmole) em 5 mL, seguida de pó de triacetoxiboro-hidreto de sódio, sob N₂ à TA. Agitou-se a suspensão leitosa amarelada à TA de um dia para o outro. Interrompeu-se a reacção com DCM (5 mL), NaHCO₃ aq. (2 mL) e NaOH (1N, 1 mL). Separaram-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com DCM (5 mL). Lavaram-se os extractos de DCM combinados com bicarbonato de sódio (5 mL) e solução salina (5 mL), secou-se (carbonato de potássio anidro), filtrou-se e carregou-se a solução directamente numa coluna de 10 g de sílica gel Waters, eluiu-se com DCM, seguida de 5% de NH₃ 7 N / MeOH em DCM. Evaporou-se o conjunto das fracções colectadas, obtendo-se um sólido.

LC, R_T = 1,65 min; MS: 479.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1 H), 6,39 (m, 2H), 3,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,44-3,19 (m, 3H), 2,53 (q, 8,1 Hz, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 11

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-1)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



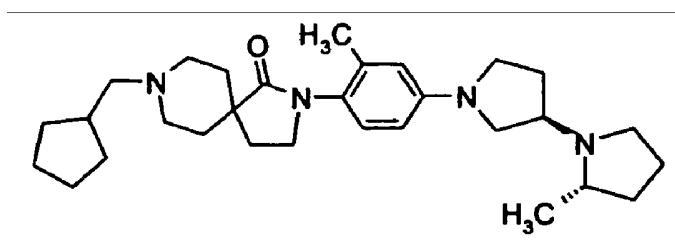
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,68$ min; MS: 479.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1 H), 6,39 (m, 2H), 2,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,45-3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (m, bs, 1H), 2,78 (sexteto, 6,9 Hz, 1 H), 2,50 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 12

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-1)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



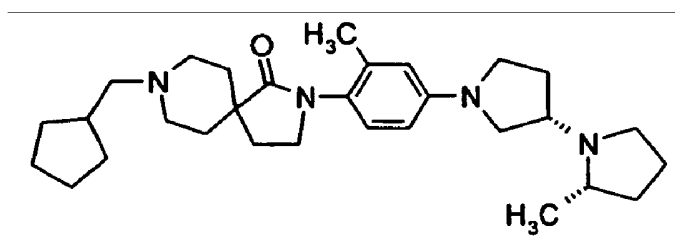
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,7$ min; MS: 479.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,44-3,19 (m, 3H), 2,53 (q, 8,1 Hz, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 13

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-1)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



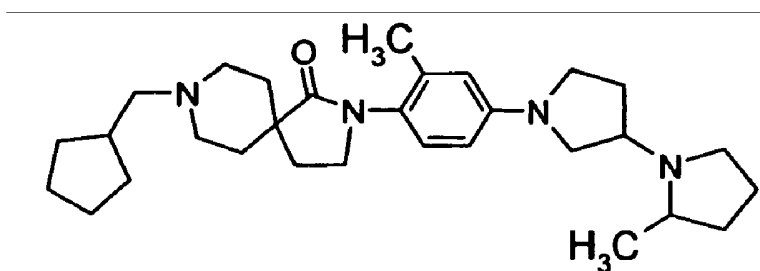
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,67$ min; MS: 479.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 2,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,45-3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (m, bs, 1 H), 2,78 (sexteto, 6,9 Hz, 1 H), 2,50 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 14

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



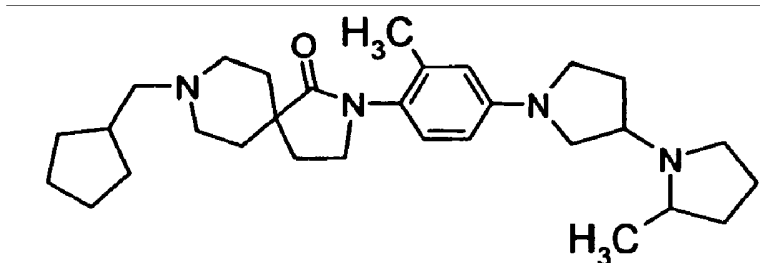
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,63$ min; MS: 479.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): observaram-se dois conjuntos de espectros. A atribuição dos espectros é ambígua.

Exemplo 15

2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



A uma solução de cloreto ácido em DCM adicionou-se 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-

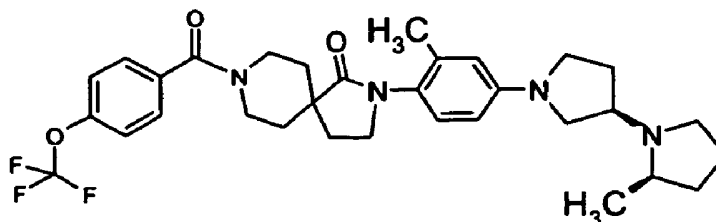
fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (~20 mg, 0,06 mmole) seguida de carbonato de potássio (40 mg, excesso). Deixou-se a suspensão incolor em agitação sob azoto, de um dia para o outro à TA. Interrompeu-se a reacção com DCM (5 mL) e solução aq. de bicarbonato de sódio (2 mL). Separaram-se as duas camadas. Extraíu-se a camada aquosa com DCM (5 mL). Secou-se a solução combinada de DCM sobre K₂CO₃, carregou-se directamente numa coluna de 10 g de sílica gel, eluiu-se com DCM e de solução de NH₃ 7 N em MeOH a 5% em DCM, obtendo-se o produto, como na tabela.

LC, R_T = 2,52 min; MS: 585.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 M Hz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1 H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 1 H), 2,19-1,91 (m, 8H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,15 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 16

2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



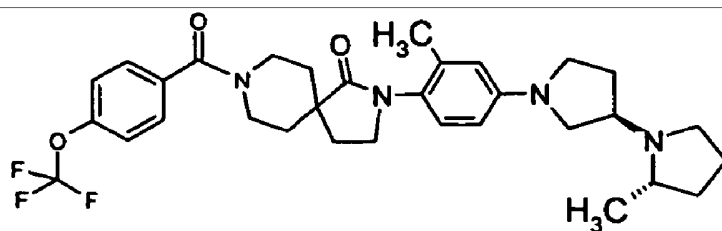
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 15.

LC, $R_T = 2,62$ min; MS: 585.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1 H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24-1,92 (m, 9H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 17

2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



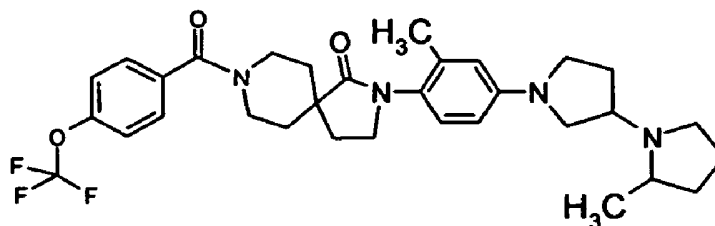
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 15.

LC, $R_T = 2,62$ min; MS: 585.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,19-1,91 (m, 8H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,15 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 18

2-[2-Metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



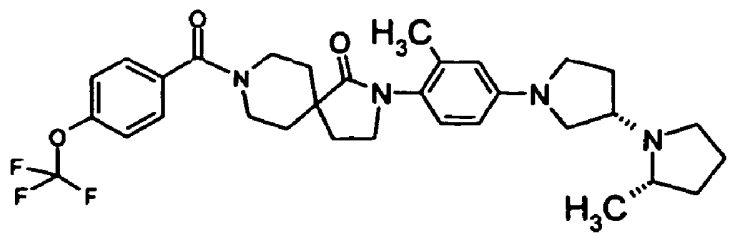
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 15.

LC, $R_T = 2,62$ min; MS: 585.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): observaram-se dois conjuntos de espectros. A atribuição dos espectros é ambígua.

Exemplo 19

2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



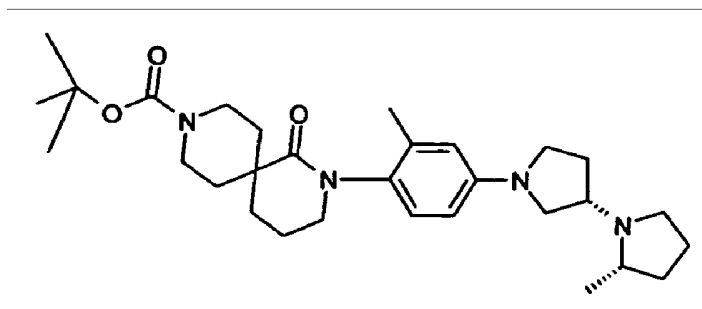
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 15.

LC R_T = 2,55 min, MS: 585 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (t, 7,2 Hz, 1 H), 3,42-3,20 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24-1,92 (m, 9H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

Exemplo 20

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((25,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico



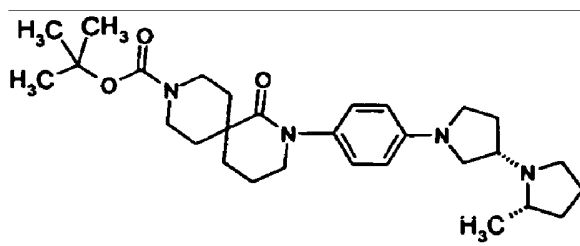
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 4,88 min, MS: 511 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 6,92 (d, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,36-3,20 (m, 7H), 3,01-2,9 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1 H), 2,52 (q, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,51 (m, 13H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

Exemplo 21

Éster *terc*-butílico do ácido 2-[4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico



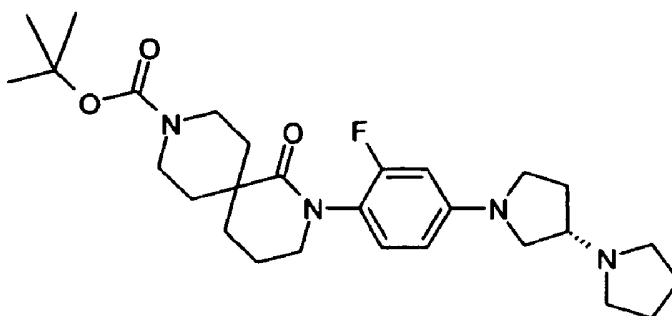
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 4,68 min, MS: 497 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,01 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,50 (t, 1 H), 3,38-3,19 (m, 7H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1 H), 2,53 (q, 1H), 2,19-2,10 (m, 4H), 2,03-1,71 (m, 7H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, 3H)

Exemplo 22

Éster *terc*-butílico do ácido 4-{[2-fluoro-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoil}-4-propil-piperidino-1-carboxílico



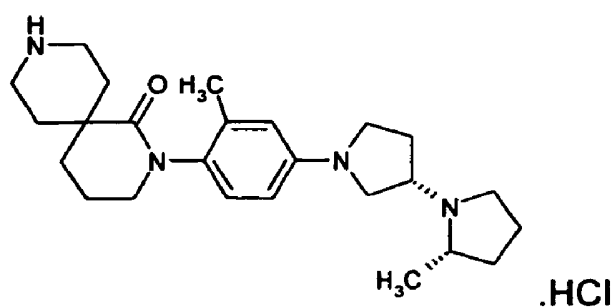
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 4,9$ min, MS: 515 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 6,98 (t, 1H), 6,30-6,23 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,47 (t, 1H), 3,36-3,19 (m, 7H), 3,00 (dt, 1H), 2,77 (q, 1H), 2,51 (q, 1H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,03-1,75 (m, 7H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, 3H).

Exemplo 23

Cloridrato de 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



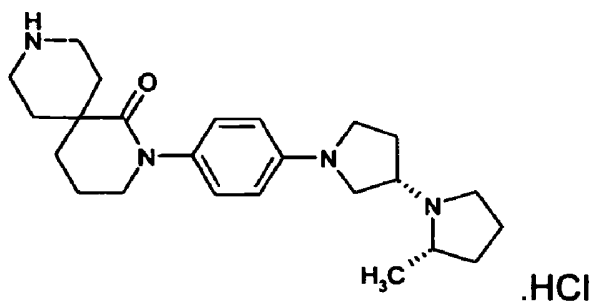
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC, $R_T = 1,72$ min, MS: 411 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,01 (d, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,81-3,21 (m, 17H), 3,31 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,86-1,77 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 24

Cloridrato 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



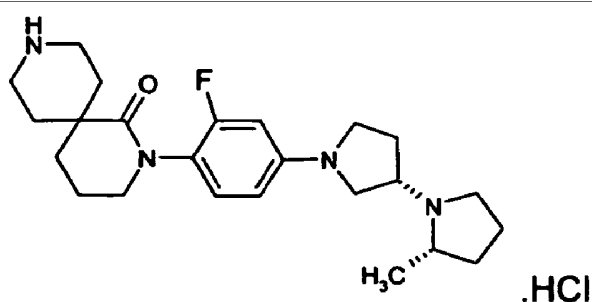
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 1,59$ min, MS: 397 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,09 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,81-3,19 (m, 17H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 5H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 25

Cloridrato de 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



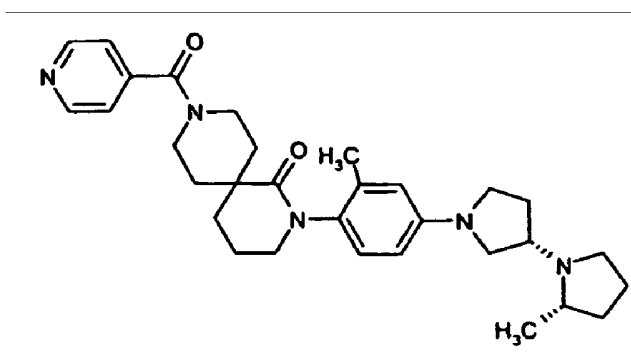
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 1,74$ min, MS: 415 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,13 (t, 1H), 6,53-6,49 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,76-3,21 (m, 17H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 26

3-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridino-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



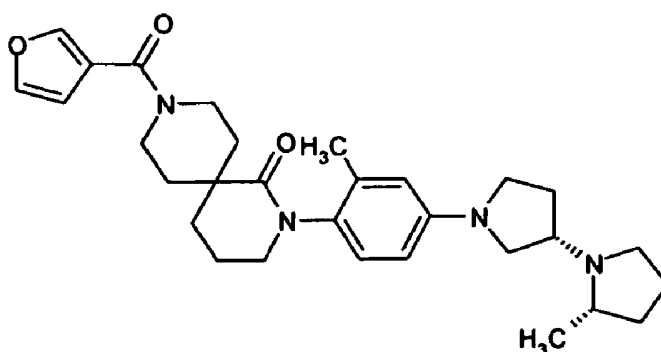
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,42$ min, MS: 516 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 8,67-8,63 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,34 (dd, 1 H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H), 4,20-3,88 (m, 4H), 3,60-3,21 (m, 7H), 3,05-3,02 (m, 1 H), 2,81 (q, 1H), 2,55 (q, 1 H), 2,13-1,46 (m, 17H), 1,15 (d, 3H).

Exemplo 27

9-(Furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



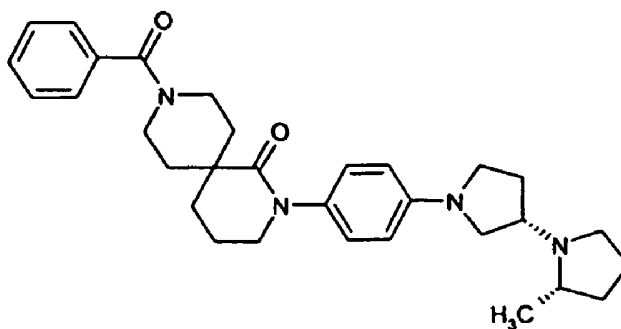
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,65$ min, MS: 505 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,68 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H) 4,05-3,91 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (dt, 1H), 2,79 (q, 1H), 2,53 (q, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,17-1,74 (m, 10H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,13 (d, 3H).

Exemplo 28

9-Benzoil-2-[4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-1-ona



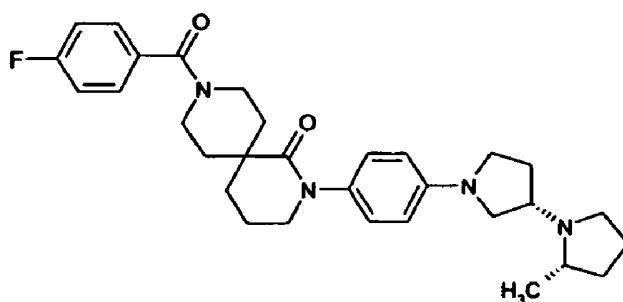
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,67$ min, MS: 501 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,50-3,15 (m, 9H), 2,96 (q, 1H), 2,65 (q, 1H), 2,10-1,67 (m, 11H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

Exemplo 29

9-(4-Fluoro-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



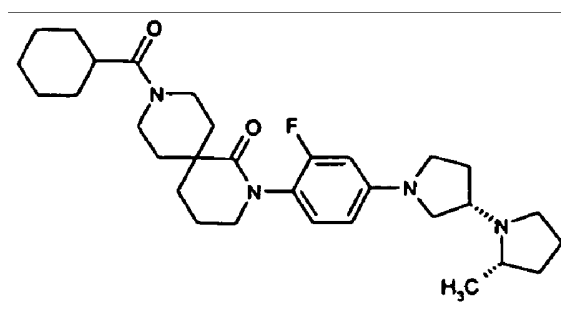
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,74$ min, MS: 519 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,34 (dt, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 4,01-3,90 (m, 1 H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,33-3,15 (m, 5H), 2,94 (dt, 1H), 2,72 (q, 1H), 2,46 (q, 1H), 2,10-1,37 (m, 14H), 1,06 (d, 3H).

Exemplo 30

9-Ciclo-hexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



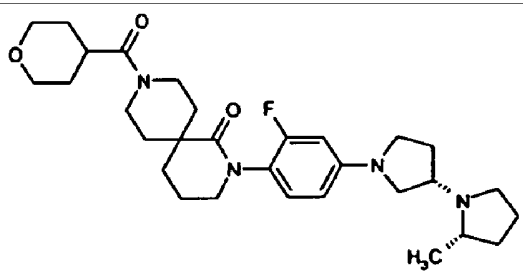
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,97$ min, MS: 525 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 6,92 (t, 1H), 6,22-6,18 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,49-3,18 (m, 10H), 3,91 (q, 1H), 2,62 (q, 1H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,15-1,18 (m, 24H), 1,12 (d, 3H).

Exemplo 31

2-[2-Fluoro-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5] undecan-1-ona



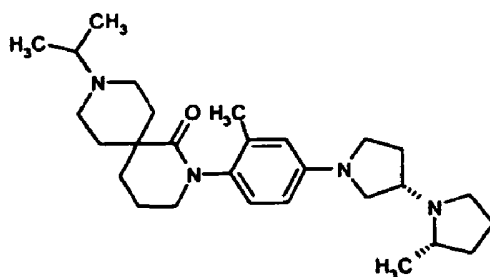
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,45$ min, MS: 527 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 6,93 (t, 1H), 6,24-6,18 (m, 2H), 3,95-3,75 (m, 6H), 3,48-3,30 (m, 10H), 3,19-3,13 (m, 2H), 3,04 (q, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,13-1,43 (m, 15H), 1,17 (d, 3H).

Exemplo 32

9-Isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



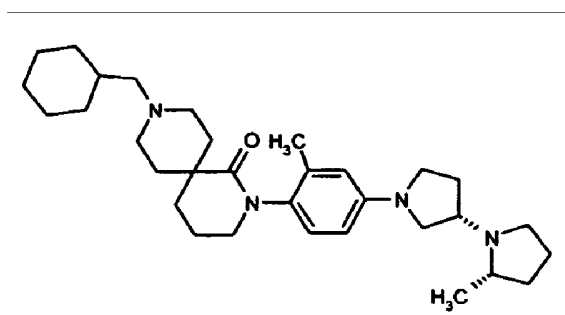
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 1,77$ min, MS: 453 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 6,91 (d, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,38-3,18 *m, 5H), 2,99 (dt, 1H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,55-2,44 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,03-1,52 (m, 11H), 1,12 (d, 3H), 1,05 (d, 6H).

Exemplo 33

9-Ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



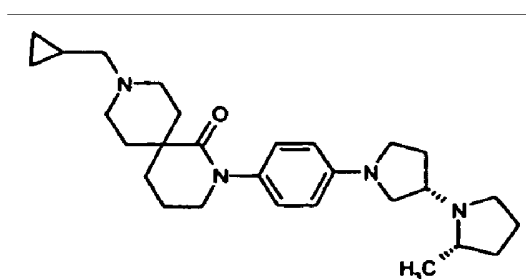
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,29$ min, MS: 507 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,91 (d, 1H), 6,38-6,36 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,39-3,18 (m, 5H), 2,99 (dt, 1H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,51 (q, 1H), 2,23 (d, 2H), 2,13 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,43 (m, 17H), 1,24-1,16 (m, 4H), 1,12 (d, 3H), 0,91-0,83 (m, 3H).

Exemplo 34

9-Ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



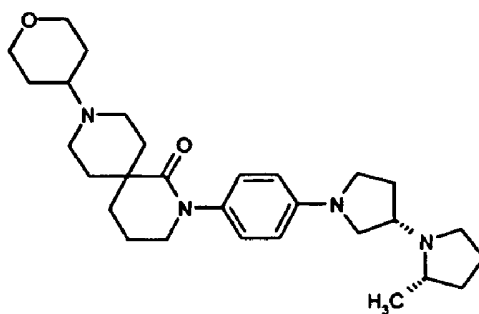
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,33$ min, MS: 451 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 6,93 (d, 2H), 6,43 (d, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,41 (t, 1H), 3,29-3,12 (m, 4H), 2,91 (dt, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,43 (q, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,17-1,48 (m, 14H), 1,04 (d, 3H), 0,84-0,73 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 35

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-
9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



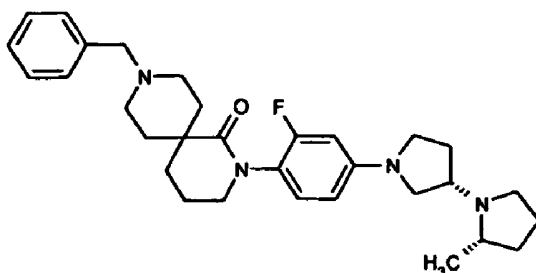
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,24$ min, MS: 481 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,01 (d, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,40-3,20 (m, 7H), 2,99 (dt, 1H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,76 (q, 1H), 2,53-2,44 (m, 5H), 2,28-1,54 (m, 16H), 1,12 (d, 3H).

Exemplo 36

9-Benzil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



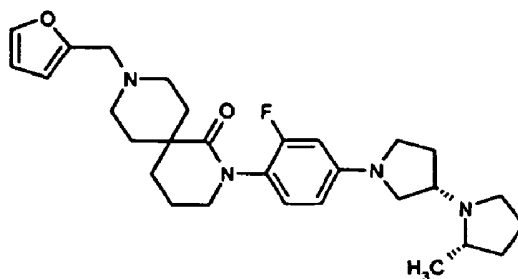
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,14$ min, MS: 505 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,37-7,24 (m, 5H), 7,00 (t, 1H), 6,31-6,24 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,00 (dt, 1H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,52 (q, 1H), 2,35-2,27 (m, 4H), 2,04-1,76 (m, 10H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,13 (d, 3H).

Exemplo 37

2-[2-Fluoro-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



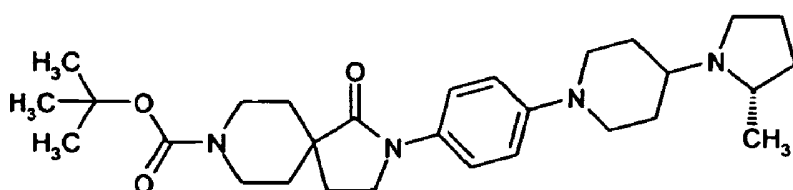
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 2 min, MS: 495 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,37 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,31-6,23 (m, 3H), 6,18 (d, 1H), 3,56-3,44 (m, 5H), 3,35-3,18 (m, 4H), 2,99 (dt, 1H), 2,78-2,72 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1 H), 1,99-1,77 (m, 8H), 1,62-1,40 (m, 3H), 1,11 (d, 3H).

Exemplo 38

Éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



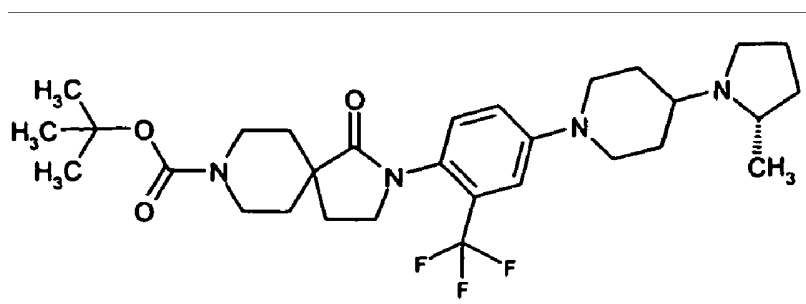
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,61$ min, MS: 497 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,49 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,83-2,50 (m, 4H), 2,07 (t, 2H), 1,98-1,6 (m, 12H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

Exemplo 39

Éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



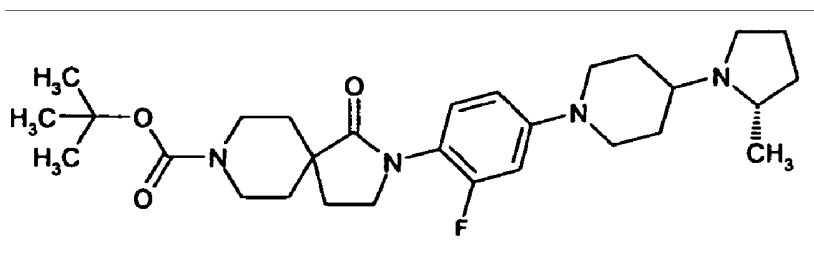
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,75$ min, MS: 565 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,16 (d, 1H), 7,04 (2,H), 3,96 (d, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,87 (m, 3H), 2,66 (dd, 1 H), 2,10 (t, 2H), 2,0-1,82 (m, 8H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,5 (d, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,1 (d, 3H).

Exemplo 40

Éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



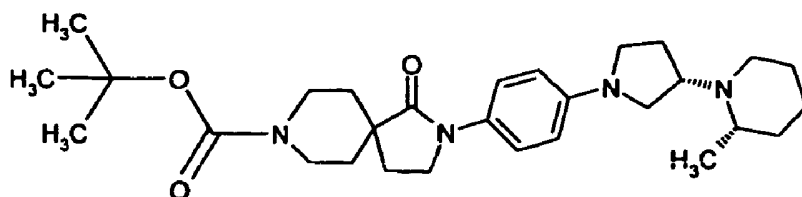
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,71$ min, MS: 516 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,17 (t, 1H), 6,65 (dd, 2H), 3,99 (d, 2H) 3,68 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,09 (t, 2H), 1,99 -1,62 (m, 10H), 1,54 -1,41 (m, 11 H), 1,09 (d, 3H).

Exemplo 41

Éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



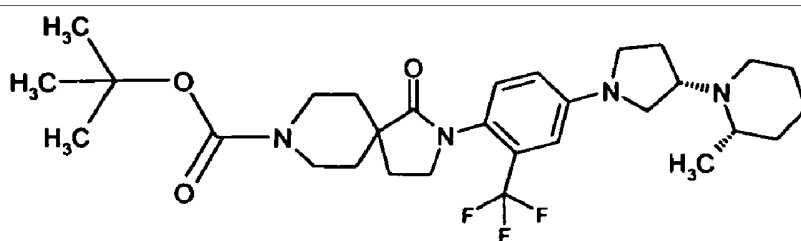
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,74$ min, MS: 497 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,37 (d, 2H), 6,47 (d, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,96 (t, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 7H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,50-1,30 (m, 13H), 1,10 (d, 3H).

Exemplo 42

Éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



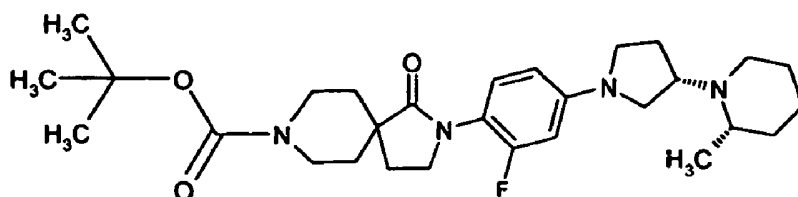
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,97$ min, MS: 565 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,05 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,66-3,40 (m, 5H), 3,32 (t, 1H), 3,23 (dd, 1 H), 3,11 (t, 2H), 2,88 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,10-2,00 (m, 4H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1 H), 1,60-1,40 (m, 13H), 1,08 9d, 3H).

Exemplo 43

Éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



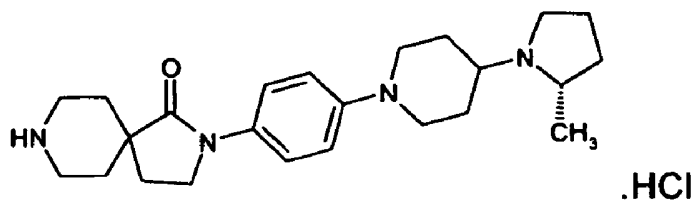
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,66$ min, MS: 515 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,14 (t, 1H), 6,26-6,23 (m, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,58 (dd, 1 H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,30-3,04 (m, 4H), 2,86 (m, 1 H), 2,65 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 15), 1,10 (d, 3H).

Exemplo 44

Cloridrato de 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



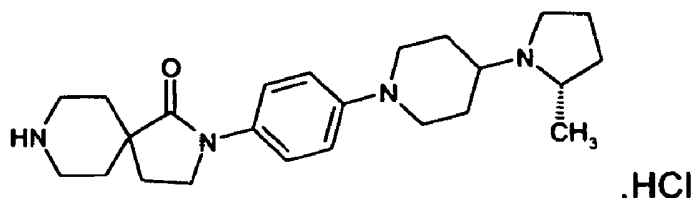
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,43$ min, MS: 397 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,86 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 3,93-3,84 (m 5H), 3,67 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,13-2,09 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,53 (d, 3H).

Exemplo 45

Cloridrato de 2-{4-[4-(2S-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



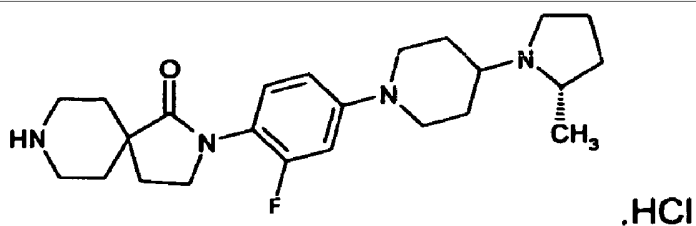
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 1,89 min, MS: 465 (M+H).

RMN de ¹H (300 M Hz, CD₃OD δ (ppm): 7,57 (d, 2H), 7,44 (d, 1), 4,01 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,61-3,50 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,33-2,25 (m, 5H), 2,12-2,08 (m, 5H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 46

Cloridrato de 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



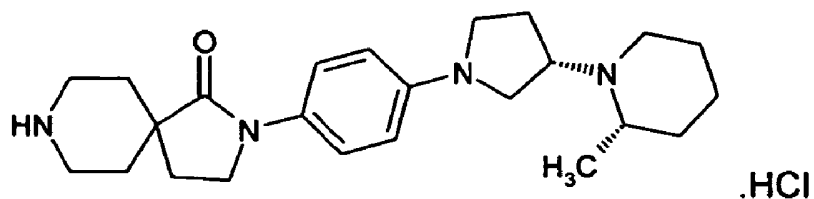
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 3,19 min, MS: 415 (M+H).

RMN de ¹H (300 M Hz, CD₃OD δ (ppm): 7,34 (t, 1H), 7,06 (dd, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,60-3,49 (m, 5H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,18-1,78 (m, 8H), 1,53 (d, 3H).

Exemplo 47

Cloridrato de 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



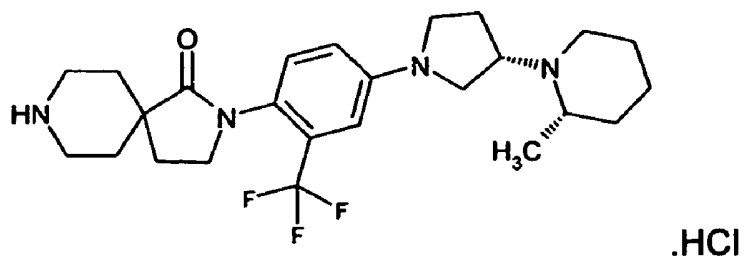
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,56$ min, MS: 397 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,42 (dd, 2H), 6,72 (t, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,61-3,49 (m, 6H), 3,24-3,19 (m, 3H), 2,47 (dd, 1 H), 2,20 (t, 3H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 6H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,47 (t, 3H).

Exemplo 48

Cloridrato de 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



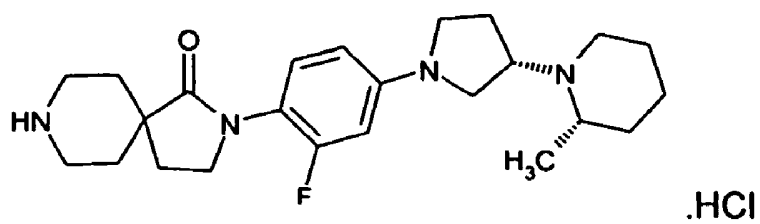
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,9$ min, MS: 465 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,27 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,75-2,68 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 6H), 3,24-3,20 (m, 3H), 2,51 (dd, 1H), 2,25 (t, 3H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 7H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,48 (t, 3H).

Exemplo 49

Cloridrato de 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



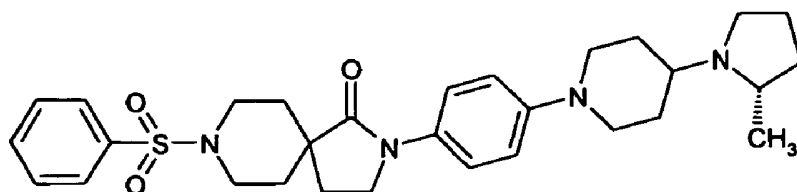
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 2,61 min, MS: 415 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,23-7,19 (m, 1H), 6,51 (t, 2H), 3,76-3,70 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 6H), 3,25-3,21 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,17-2,09 (m, 3H), 1,91-1,76 (m, 7H), 1,68-1,60 (m, 3H), 1,47 (t, 3H).

Exemplo 50

8-Benzenossulfonil-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



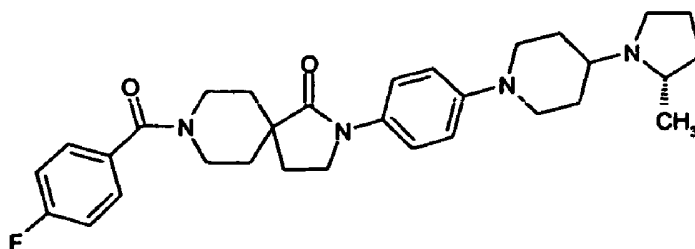
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 4,99$ min, MS: 537 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,79 (d, 2H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,85-3,80 (m, 3H), 3,74 (t, 1H), 3,68-3,64 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,28-1,80 (m, 14H), 1,65 (m, 1 H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 51

8-(4-Fluoro-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



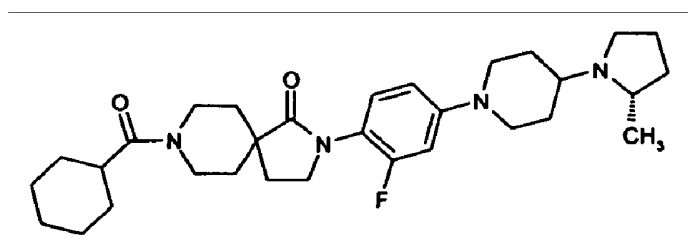
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 4,59 min, MS: 519 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,52-7,44 (m, 4H), 7,21 (t, 2H), 7,03 (d, 2H), 3,86-3,82 (m, 6H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 2,8 (t, 2H), 2,35-1,98 (m, 8H), 1,90-1,77 (m, 6H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 52

8-Ciclo-hexanocarbonil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



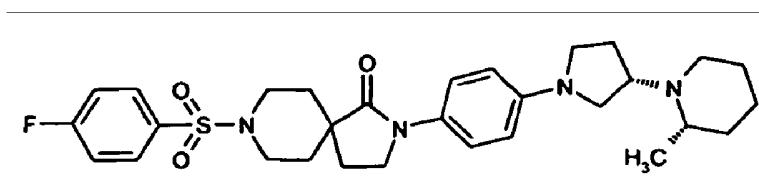
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 4,96 min, MS: 525 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD δ (ppm): 7,20 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,73 (t, 3H), 3,51-3,42 (m, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 4H), 1,89-1,60 (m, 13H) 1,44 (d, 3H).

Exemplo 53

8-(4-Fluoro-benzenossulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



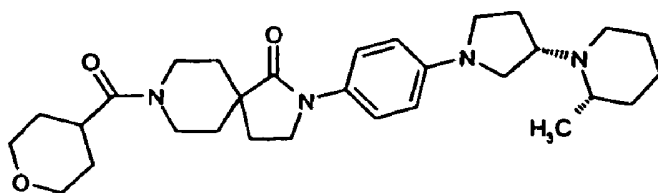
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 5,3$ min, MS: 555 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,88-7,84 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 6,67 (d, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,67-3,56 (m, 6H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,48-2,32 (m, 4H), 2,06-1,78 (m, 8H), 1,75 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 54

2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-Metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



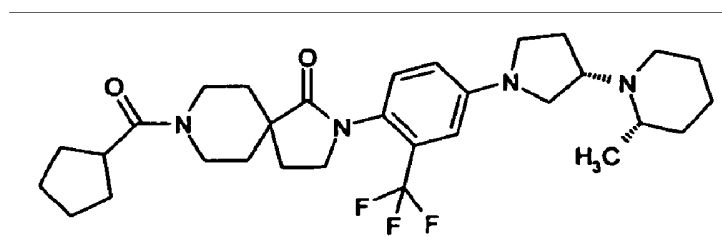
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 4,26$ min, MS: 509 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,39 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,66, 3,47 (m, 7H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,5-2,35 (m, 2H) 2,21 (t, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 10H), 1,65-1,60 (m, 6H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 55

8-Ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



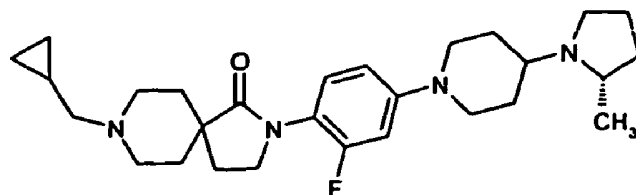
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 5,24$ min, MS: 561 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,21 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 8H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,50-2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 15H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 56

8-Ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



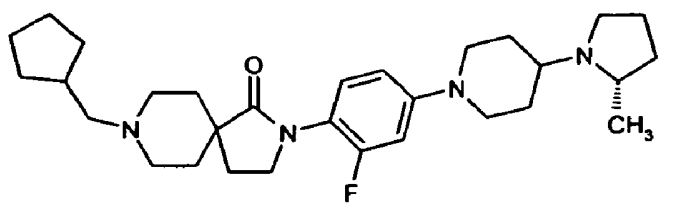
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 1,92$ min, MS: 469 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,22 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,77-3,70 (t, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,32-1,79 (m, 13H), 1,43 (d, 3H), 1,10-1,06 (m, 1 H), 0,75 (s, 2H), 0,43 (d, 2H).

Exemplo 57

8-Ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



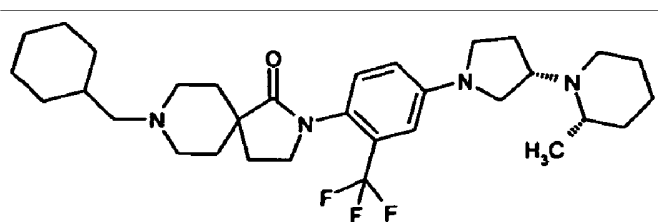
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 3,91 min, MS: 497 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,21 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 4H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,57-2,39 (m, 4H), 2,20-1,45 (m, 20H), 1,40-1,17 (m, 5H).

Exemplo 58

8-Ciclo-hexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona



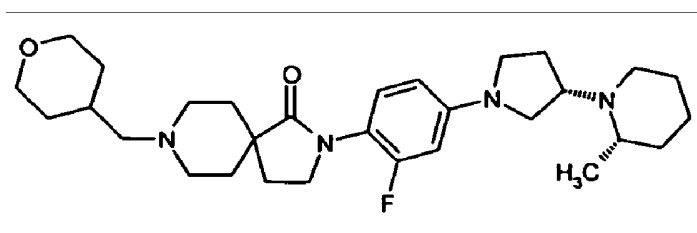
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 4,41$ min, MS: 561 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,11 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 3H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 8H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,82-1,45 (m, 13H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 0,93 (dd, 2H).

Exemplo 59

2-{2-Fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



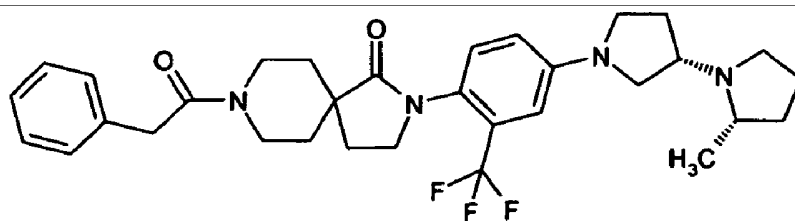
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,61$ min, MS: 513 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD) δ (ppm): 7,08 (t, 1H), 6,40-6,32 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (d, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,45 (m, 1 H), 2,22-1,90 (m, 11 H), 1,89-1,40 (m, 8H), 1,38-1,20 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

Exemplo 60

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



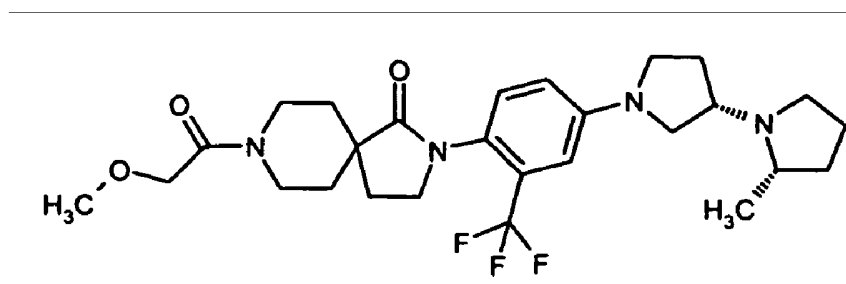
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,01$ min, MS: 569 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,98-7,91 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,81 (m, 1 H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (t, 1 H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,92-2,82 (q, 2H), 2,65 (q, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 3H), 1,18 (d, 3H).

Exemplo 61

8-(2-Metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



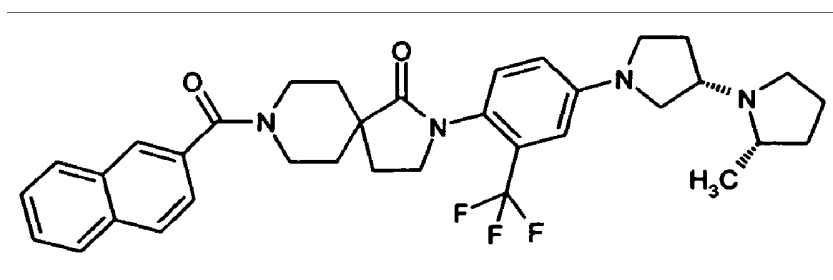
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 4,31$ min, MS: 523 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,21 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 1 H), 2,27-2,24 (m, 5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,42 (d, 3H).

Exemplo 62

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftaleno-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona



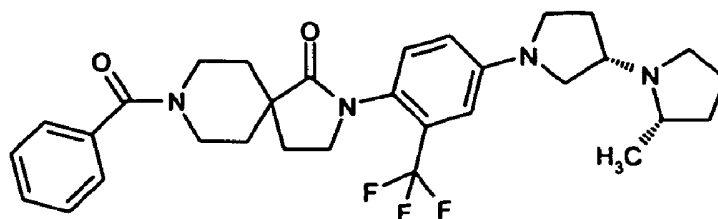
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,21$ min, MS: 605 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,98-7,91 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,17 (d, 1 H), 6,82-6,80 (m, 2H), 4,48 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H). 2,92-2,82 (q, 2H), 2,65 (q, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 3H), 1,18 (d, 3H).

Exemplo 63

8-Benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



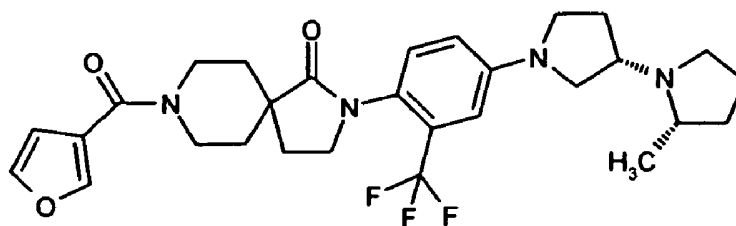
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,93$ min, MS: 555 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,49-7,44 (m, 5H), 7,21 (d, 2), 6,93 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,83-3,54 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 5H), 2,15-2,10 (m, 3H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 64

8-(Furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



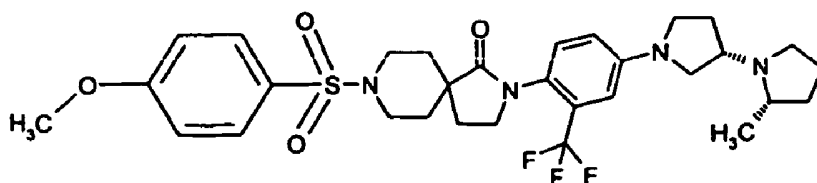
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,75$ min, MS: 545 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,88 (s, 1 H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (d, 1 H), 6,87 (s, 2H), 6,64 (s, 1 H), 4,38-4,06 (m, 2H), 3,82-3,66 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1 H), 3,43-3,33 (m, 5H), 3,01-2,92 (q, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 5H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 3H), 1,35 (d, 3H).

Exemplo 65

8-(4-Metoxi-benzenossulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



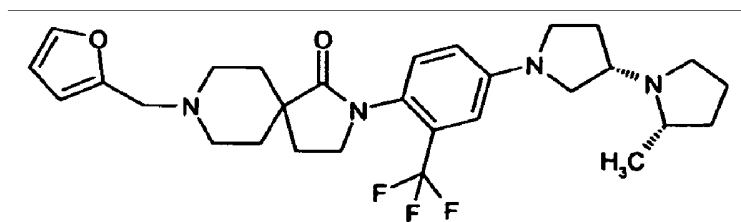
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 3,19 min, MS: 621 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,74 (d, 2H), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,02 (m, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H). 3,63-3,55 (m, 8H), 3,23 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 6H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 66

8-Furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



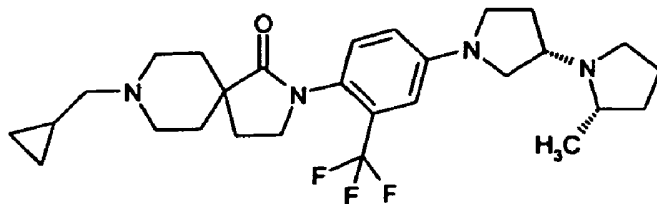
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 2,22$ min, MS: 531 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,95-3,93 (s, 2H), 3,81-3,49 (m, 8H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,74-2,68 (m 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 4H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 67

8-Ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



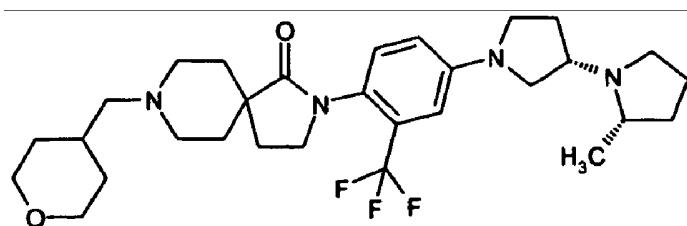
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,72$ min, MS: 505 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,29 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,80-3,53 (m, 8H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,39-2,17 (m, 6H), 2,13 (t, 1H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,15 (m, 1H), 0,79 (d, 2H), 0,49 (d, 2H).

Exemplo 68

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



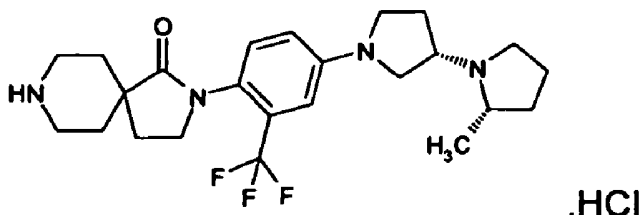
O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC $R_T = 3,68$ min, MS: 549 (M+H).

RMN de ^1H (300 M Hz, CD_3OD δ (ppm): 7,29 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,97-3,93 (d, 4H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,72-3,32 (m, 8H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,592,53 (m, 1), 2,38-2,11 (m, 8H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H).

Exemplo 69

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona cloridrato



O composto em título foi preparado de um modo substancialmente semelhante ao Exemplo 1.

LC R_T = 3,4 min, MS: 451 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,6 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,56-3,48 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,52 (d, 3H).

Exemplos Biológicos

Exemplo 70

Este Exemplo 70 demonstra a eficácia dos compostos desta invenção como ligando do receptor H3. Demonstrou-se que os compostos desta invenção deslocam a ligação do radioligando [^3H]-metil-histamina às membranas celulares mamíferas que expressam receptor H3 de rhesus (*Macacca Mulatta*). Estes compostos exibem constantes de afinidade (K_i) para rhesus H3 na gama de 1 mM a <1 nM. Adicionalmente, através de ensaios de

ligação a radioligandos GTP γ S, os compostos desta invenção demonstraram inibir a actividade funcional constitutiva de H3 de rhesus em membranas celulares. Esta inibição da ligação do radioligando GTP γ S mediada por H3 de rhesus basal demonstra que os compostos desta invenção são úteis como agonistas inversos. Estes compostos diminuíram a ligação ao radioligando GTP γ S de H3 de rhesus para 0-40% abaixo de níveis basais.

Prepararam-se membranas de H3 de rhesus a partir da linha celular Flp-InT-REx 293 (Invitrogen) transfectadas estavelmente com pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) contendo o receptor H3, com 445 aminoácidos, de macaco rhesus (*Macacca Mulatta*). (Genbank N° AY231164). Amplificaram-se as culturas transfectadas em balões de cultura de tecidos, seguindo métodos padrão na cultura de tecidos, e induziram-se para expressarem H3 de rhesus mediante a exposição a 500 ng/mL de tetraciclina (Cellgro) durante 24 horas. Após a indução, dissociaram-se as células dos balões utilizando Cell Stripper (Cellgro). Centrifugaram-se as células (1 Kxg, 5 min) e congelaram-se os aglomerados num banho de etanol e gelo de seco com objectivo de romper as membranas celulares. Voltou a suspender-se o aglomerado celular congelado em HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a 10 mL/ 1000 cm² de células colhidas. Extraiu-se a suspensão celular através de uma agulha de calibre 18 (2-3x), seguida de uma agulha de calibre 23 (2-3x), de modo a romper adicionalmente as membranas celulares. Centrifugou-se a suspensão celular (40Kxg, 30 min). Voltou a suspender-se o aglomerado de membranas celulares em HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) com uma concentração final de proteína de 10 mg/mL. Conservaram-se as membranas H3 de rhesus em azoto líquido antes de serem utilizadas em ensaios de ligação de radioligandos [³H]-metil-histamina e GTP γ S.

O ensaio de ligação de radioligando a H3 de rhesus foi efectuado utilizando-se membranas de receptor H3 de rhesus (preparadas como descrito acima), [³H]-metil-histamina (Perkin Elmer) e contas de WGA SPA (ensaio de proximidade cintilação com aglutinina de gérmen de trigo) (Amersham). Efectuou-se o ensaio em placas Optiplate de 96 poços (Packard). Cada reacção continha 50 µL de membranas de H3 de rhesus (20-30 µg de proteína total), 50 µL de contas de WGA SPA (0,1 mg) e 50 µL de 83Ci/mole de [³H]-metil-histamina (concentração final 2 nM) e 50 µL de composto de teste. Diluíram-se os compostos desta invenção e/ou o veículo com tampão de ligação a partir de stocks de DMSO 10 mM. Selaram-se as placas de ensaio com TopSeal (Perkin Elmer) e misturaram-se num agitador (25 °C, 1 hora). Leram-se as placas de ensaio num contador de cintilação TopCount (Packard). Analisaram-se os resultados através da transformação Hill e determinaram-se os valores de Ki pela equação de Cheng-Prusoff. Os dados de ligação observados para algum dos compostos representativos desta invenção estão resumidos na tabela 1.

TABELA 1

Exemplo n°	Ki da ligação H3 de rhesus (nM)	agonismo inverso: % da inibição da ligação basal de GTPγS em H3 de rhesus
1	132	-24
2	248	-30
3	7	-23

(continuação)

Exemplo n°	ki da ligação H3 de rhesus (nM)	agonismo inverso: % da inibição da ligação basal de GTPγS em H3 de rhesus
4	43	-31
5	18	-13
6	11	-22
7	15	-22
8	0,8	-26
9	0,6	-35
10	12	-26
11	22	-29
12	0,8	-20
13	0,8	-37
14	5,6	-31
15	118	-14
16	100	-13
17	1,4	-9
18	6,2	-10
19	1,4	-19
20	6,8	-18
21	7,3	-28
22	0,03	-27
23	0,07	-19
24	0,1	-13
25	0,06	-22
26	4	-17
27	1,6	-19
28	0,5	-15

(continuação)

Exemplo n°	ki da ligação H3 de rhesus (nM)	agonismo inverso: % da inibição da ligação basal de GTPγS em H3 de rhesus
29	0,4	-17
30	0,7	-22
31	0,4	-19
32	0,4	-14
33	0,2	-14
34	0,2	-16
35	0,04	-18
36	0,06	-13
37	0,1	-17
38	0,008	-25
39	0,9	-22
40	0,3	-21
41	5,6	-14
42	64	-15
43	4,3	-19
44	0,1	-19
45	0,15	-19
46	0,1	-24
47	0,4	-17
48	0,6	-24
49	0,5	-22
50	0,24	-23
51	0,08	-17
52	0,2	-24
53	1,9	-13

(continuação)

Exemplo n°	ki da ligação H3 de rhesus (nM)	agonismo inverso: % da inibição da ligação basal de GTP γ S em H3 de rhesus
54	3,3	-24
55	2,1	-27
56	0,04	-23
57	0,1	-21
58	0,15	-19
59	4,6	-19
60	144	-19
61	193	-7
62	8,1	-19
63	64	-18
64	9,6	-19
65	10,6	-18
66	5,5	-19
67	1,4	-12
68	4,2	-19
69	0,09	-28

Exemplo 71

Este exemplo ilustra o estudo da eficácia dos compostos desta invenção no aumento da vigília em modelos animais.

Anestesiaram-se ratinhos machos Male Sprague Dawley (Charles River, França) com um peso de 250 ± 10 g com ZOLETIL^R 50

(60 mg/kg ip) e montaram-se num aparelho estereotáxico. Aparafusaram-se eléctrodos corticais (pequenos eléctrodos com parafuso de aço inoxidável com 0,9 mm de diâmetro) no osso sobre o córtex sensório-motor (a 1,5 mm lateralmente da sutura média e a 1,5 mm atrás da sutura fronto-parietal), o córtex visual (a 1,5 mm lateralmente da sutura média e 1,5 mm na frente da sutura parieto-occipital) e sobre o cerebelo (eléctrodo de referência). Conectaram-se os eléctrodos corticais a um conector (Winchester, 7-lead) e fixaram-se com cimento dental ao crânio.

Após três semanas de recuperação pós-operatória, colocaram-se os animais em cilindros de acrílico (60 cm de diâmetro) com acesso livre a comida e água. Manteve-se a temperatura do ambiente constante ($21,6 \pm 1$ °C) e as luzes estiveram ligadas entre as 7 horas e as 19 h. Fizeram-se registos dos ratinhos entre as 10 horas as 16 h durante três dias consecutivos: dia de controlo (D1), dia do pro-fármaco (D2) e dia pós pro-fármaco (D3). O veículo (D1 e D3) ou pro-fármaco (D2) foram administrados 15 min antes dos registos.

Registou-se a actividade dos córtices sensório-motor e visual em comparação com o eléctrodo de referência colocado sobre o córtex cerebelar córtex. Diferenciaram-se três estádios:

- vigília (W) caracterizada por actividade electrocortical rápida de baixa voltagem (ECoG);
- sono NREM (movimento ocular não rápido ou sono de ondas lentas: SWS) caracterizado por um incremento em actividade electrocortical; desenvolvimento de ondas lentas de elevada amplitude com alguns surtos de fusos de sono;

- sono REM (movimento ocular rápido ou sono paradoxal: PS) caracterizado por hipersincronia do ritmo teta na área visual.

Analisou-se o sinal ECoG automaticamente por meio de um sistema computadorizado que discrimina as várias fases de sono utilizando análise espectral de sequências de períodos de dez segundos (software "Coherence" da Deltamed).

Dissolveram-se os compostos desta invenção em 0,6% de MTC tween e administraram-se por via oral (po). O volume de injeção foi de 0,5 mL/100 g de peso corporal.

Utilizaram-se dois tipos de análises para quantificar os efeitos dos compostos desta invenção sobre as variáveis de sono-vigília: a análise de períodos de uma hora e de um período de seis horas.

Os resultados estão expressos em minutos (análise de período de uma hora) ou como percentagem dos valores de controlo (100%). A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o teste de t de Student para valores emparelhados com o objectivo de determinar variações significativas face ao controlo.

Exemplo 72

Teste de vocalizações ultra-sónicas induzidas por stress em ratinhos adultos

Este exemplo ilustra o estudo da eficácia dos compostos desta invenção como agentes antidepressivos em modelos animais.

O processo utilizado foi adaptado da técnica descrita por Van Der Poel A. M, Noach E.J.K, Miczek K.A (1989) Temporal patterning de ultrasonic distress calls in the adult rat: effects de morphine e benzodiazepines. *Psychopharmacology* 97:147-8. Colocaram-se os ratinhos numa jaula com fundo em grelha de aço inoxidável para uma sessão de treino (MED Associates, Inc., St. Albans, VT). Forneceram-se quatro choques eléctricos (0,8 mA, 3s) a cada 7s e registaram-se subsequentemente as vocalizações ultra-sónicas (VU, 22K Hz) com o sistema Ultravox (Noldus, Wageningen, Países baixos) durante 2 min. Utilizou-se o detector de ultra-sons modificado (modelo Mini-3 bat) conectado a um microfone para transformar o som ultra-sónico em som audível. Filtrou-se depois o sinal e enviou-se para um computador onde o software Ultravox registou cada ataque de VU que durou mais de 10 ms. Seleccionaram-se os ratinhos com base na sua duração de VU (>40 s) e submeteram-se ao teste 4 h depois do treino. Para o teste colocaram-se os ratinhos na jaula que foi utilizada para o treino. Forneceu-se um choque eléctrico (0,8 mA, 3 s) e registou-se subsequentemente as VU (duração e frequência) com o sistema Ultravox durante 2 min. Administraram-se os compostos desta invenção p. o. 60 min antes do teste.

Exemplo 73

Teste de natação forçada em ratinhos

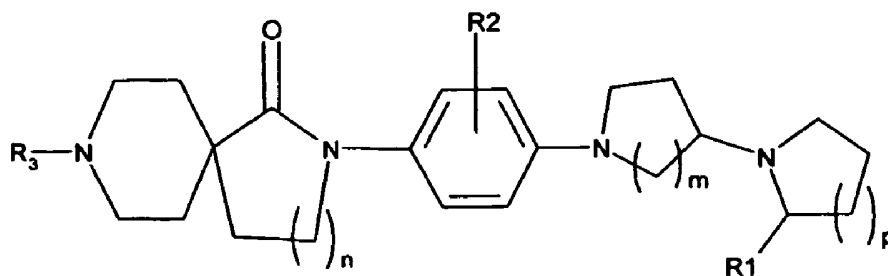
Este exemplo ilustra adicionalmente o estudo da eficácia dos compostos desta invenção como agentes antidepressivos em modelos animais.

O processo foi uma modificação do processo descrito por Porsolt *et al.* (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266:730-2. Colocaram-se os ratinhos em cilindros de vidro individuais (40 cm de altura, 17 cm de diâmetro) contendo água (21 °C) até uma altura de 30 cm. Conduziram-se duas sessões de treino (uma sessão de treino de 15 min seguida de um teste de 6 min 24 horas mais tarde). Depois de cada sessão de natação, os ratinhos foram colocados debaixo de uma lâmpada de aquecimento para evitar hipotermia. A duração da imobilidade foi medida durante o teste de 6 min. Os compostos desta invenção foram administrados duas vezes p. o. (15 min depois da sessão de treino e 60 min antes do teste).

Lisboa, 9 de Janeiro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. A composto de fórmula (I):



(I)

em que

m é 1 ou 2;

n é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é hidrogénio, alquilo (C₁-C₄), CF₃, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄);

R₂ é hidrogénio, halogéneo, alquilo (C₁-C₄) ou CF₃; e

R₃ é hidrogénio, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₆) oxicarbonilo, cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₆), heterociclo substituído ou não substituído, heterocicloalquilalquilo (C₁-C₆) substituído ou não substituído, anel de 5 ou 6 membros heteroarilalquilo (C₁-C₆) substituído ou não substituído, benzilo substituído ou não substituído, alcoximetil (C₁-C₄)-carbonilo, cicloalcano (C₃-C₇) carbonilo substituído ou não substituído, benzilcarbonilo substituído ou não substituído, aril (C₆-C₁₀) carbonilo substituído ou não substituído, anel de 5 ou 6 membros heteroarilcarbonilo substituído ou não substituído, heterociclocarbonilo substituído ou não substituído, benzenossulfonilo

substituído ou não substituído, em que os substituintes são seleccionados de halogéneo, trifluorometoxilo, alcoxilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) ou CF₃; ou um enantiómero ou um diastereómero destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

n, p, e m são 1;

R₁ é metilo, etilo, isopropilo, n-propilo ou metoximetilo;

R₂ é hidrogénio, flúor, cloro, metilo, etil ou CF₃; e

R₃ é hidrogénio, metoxietilcarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclo-pentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, tetra-hidropiranilo, benzilo, furanilmetilo, ciclopentano-carbonilo, ciclo-hexanocarbonilo, trifluorometoxibenzoílo, fluorobenzoílo, benzil-carbonilo, naftilcarbonilo, benzenossulfonilo, fluorobenzenossulfonilo ou metoxibenzenossulfonilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

n é 2 e m é 1; ou

n é 1 e m é 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é metilo ou etilo;

R₂ é hidrogénio, flúor, cloro, metilo, etilo ou CF₃; e

R₃ é hidrogénio, isopropilo, *terc*-butiloxicarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclo-pentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, tetra-hidropiranilo, benzilo, furanilmetilo, tetra-hidropiranilmetilo, ciclopentano carbonilo, ciclo-hexano carbonilo, tetra-hidropirano carbonilo, benzoílo, trifluorometoxibenzoílo, fluorobenzoílo, benzilcarbonilo, naftilcarbonilo, piridinacarbonilo ou furanocarbonilo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo consistindo em:

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

éster *terc*-butílico do ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 4-{[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoil}-4-propilpiperidino-1-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster *terc*-butílico do ácido 2-{4-[3-((2*S*,3'*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

2-[2-metil-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-benzenossulfonil-2-{4-[4-(2*S*-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-(4-metoxi-benzenossulfonil)-2-[4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2*S*,3'*S*)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

cloridrato de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridino-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-(4-fluoro-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-ciclo-hexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-pirano-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-
 espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-
 9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-
 ona;
 9-benzil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-
 espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-
 il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-
 1-ona;
 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-
 fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-
 trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-
 fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-
 fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-
 2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-
 2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(4-fluoro-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-
 piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclo-hexanocarbonil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-
 pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-
 espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(4-fluoro-benzenossulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-
 piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-
 espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-pirano-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometilfenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclo-hexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(2-metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftaleno-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona:
ou um seu sal.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo consistindo em:

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-benzil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

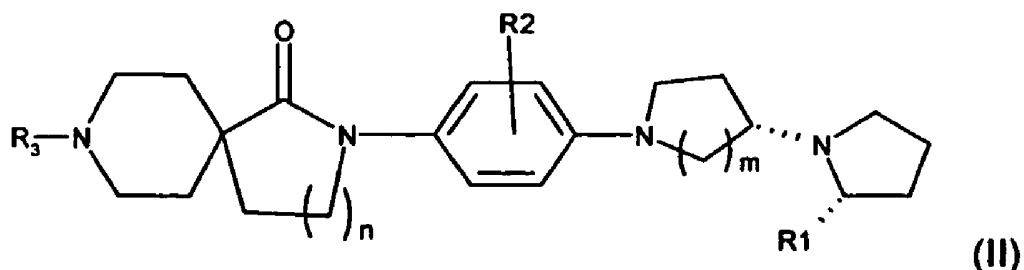
8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil] 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

ou um seu sal.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 com a fórmula (II):



em que R_1 , R_2 , R_3 , m e n são como definido na reivindicação 1.

7. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacêuticamente aceitável, um seu enantiômero ou diastereómero, em combinação com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.
8. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacêuticamente aceitável, um seu enantiômero ou diastereómero para a preparação de uma composição farmacêutica, cujo composto é capaz de modular a função do receptor H3 para tratar distúrbios cognitivos associadas à esquizofrenia (CIAS), distúrbios de ansiedade selecionados da ansiedades generalizada, distúrbios de pânico e distúrbios de stress pro-traumático, distúrbio depressivo maior, demência do tipo Alzheimer (DAT), défices cognitivos relacionados com doenças neurológicas selecionadas de Alzheimer, Parkinson ou Huntington, distúrbio cognitivo relacionado com a idade, distúrbio cognitivo ligeiro, demência vascular, demência

com corpos de Lewis, cognição associada a défices cognitivos, distúrbios relacionados com o sono, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção e depressão e obesidade.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que a distúrbio do sono é seleccionada do grupo consistindo em narcolepsia, distúrbio do ritmo circadiano do sono, apneia obstrutiva do sono, síndrome dos movimentos periódicos dos membros e das pernas inquietas, sonolência excessiva devida a efeitos secundários de medicação.
10. Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que a distúrbio de sono é narcolepsia.
11. Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que a doença é o distúrbio cognitivo associado à esquizofrenia (CIAS).
12. Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que a doença é demência do tipo Alzheimer (DAT).

Lisboa, 9 de Janeiro de 2014