



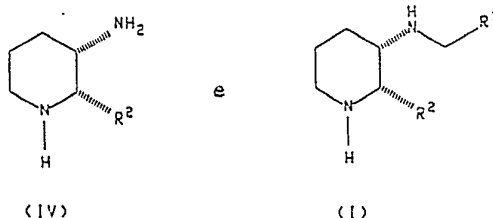
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO ESTEREO-SELECTIVA DE PIPERIDINAS
SUBSTITUÍDAS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação estereo-selectiva de derivados de piperidina substituída de fórmulas (I) e (IV):



em que R¹ representa arilo, heteroarilo ou cicloalquilo, facultativamente substituídos; e R² representa tienilo, benzidrilo, naftilo ou fenilo facultativamente substituído.

O processo para a preparação de composto de fórmula (I) consiste, por exemplo, na reacção de um composto de fórmula (IV), em que R^2 é tal como foi atrás definido, com um composto de fórmula $R^1C(=O)X$, em que R^1 é tal como foi atrás definido e X é um grupo separável seguida pelo tratamento da amida resultante com um agente de redução.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Este invento diz respeito a novos processos para a preparação estereo-selectiva de derivados de piperidina substituída.

As piperidinas substituídas e compostos aparentados que podem ser preparados pelos processos deste invento são antagonistas de receptores de substância P e por conseguinte são úteis no tratamento de doenças mediadas por um excesso de substância P.

A substância P é um undeca-peptídeo que ocorre naturalmente e que pertence à família taquiquinina dos peptídeos, devendo-se a nomeação desta à sua rápida acção estimuladora sobre o tecido muscular liso. Em termos mais específicos, a substância P é um neuropeptídeo farmacologicamente activo que é produzido em mamíferos (tendo sido originalmente isolado a partir do intestino) e que possui uma sequência de aminoácidos específica que é apresentada por D.F. Veber na Patente dos E.U.A. Nº 4 680 283.

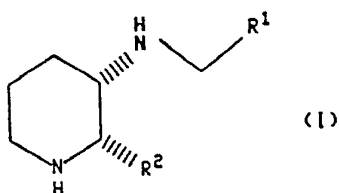
O extenso envolvimento da substância P e de outras taquiquininas na patofisiologia de numerosas doenças foi já amplamente demonstrado na técnica. Por exemplo, demonstrou-se que a substância P está implicada na transmissão de dor ou de enxaqueca (ver B.E.B. Sandberg et al., Journal of Medical Chemistry, Vol. 25, p. 1009 (1982)), bem como em afecções do sistema nervoso central tais como ansiedade e esquizofrenia, em doenças de natureza respiratória e inflamatória tais como asma e artrite reumatóide, respectivamente, em doenças reumáticas tais como fibrocite, e em afecções gastrointestinais e doenças do tracto GI, tais como colite ulcerativa e doença de Crohn, etc. (ver D. Regoli em "Trends in Cluster Headache", organizado por F.

Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, pp. 85-95).

Vários das piperidinas substituídas e compostos aparentados que podem ser preparados pelos métodos deste invento são reivindicados no Pedido de Patente PCT, PCT/US 90/00116, apresentado em 4 de Janeiro de 1990, Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 07/717 943, apresentado em 20 de Junho de 1991 e Pedido de Patente dos E.U.A. Nº de Série 07/724 268, intitulado "3-Amino-piperidine Derivatives and Related Nitrogen Containing Heterocycles" e apresentado em 1 de Julho de 1991, sendo todos eles cedidos em conjunto com o presente pedido. Outros métodos para a preparação de tais compostos referidos no Pedido de Patente dos E.U.A. intitulado "Preparation of Substituted Piperidines", que foi apresentado em 27 de Novembro de 1991 e é cedido em conjunto com o presente pedido.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula



em que R^1 representa arilo seleccionado entre indanilo, fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado entre tienilo, furilo, piridilo e quinolilo; e cicloalquilo possuindo 3 a 7 átomos de carbono, em que um desses átomos de carbono pode facultativamente ser substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; em que cada um dos

grupos arilo e heteroarilo referidos pode estar facultativamente substituído com um ou mais substituintes, e o (C₃-C₇) cicloalquilo referido pode facultativamente estar substituído com um ou dois substituintes, sendo esses substituintes seleccionados independentemente entre cloro, fluoro, bromo, iodo, nitro, (C₁-C₁₀) alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, (C₁-C₁₀) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, amino,

O
"

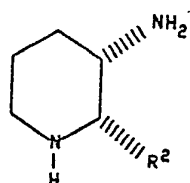
(C₁-C₁₀)alquil-S-, (C₁-C₁₀)alquil-S-, (C₁-C₁₀)alquil-SO₂-,
fenilo, fenoxi, (C₁-C₁₀)alquil-SO₂NH-, (C₁-C₁₀)alquil-SO₂NH-
-(C₁-C₁₀)alquilo-, (C₁-C₁₀)alquilamino-di(C₁-C₁₀)alquilo-, ciano,
hidroxi, cicloalcoxi possuindo 3 a 7 átomos de carbono,

O
"

(C₁-C₆)alquilamino, (C₁-C₆)dialquilamino, HCNH- e

O
"

(C₁-C₁₀)alquil-C-NH-, em que os átomos de azoto dos grupos amino e (C₁-C₆)alquilamino referidos podem estar facultativamente protegidos com um grupo protector apropriado; e R² representa tienilo, benzidrilo, naftilo ou fenilo facultativamente substituído com um a três substituintes independentemente seleccionados entre cloro, bromo, fluoro, iodo, cicloalcoxi possuindo 3 a 7 átomos de carbono, (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro e (C₁-C₁₀) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, que compreende a reacção de um composto de fórmula



(IV)

em que R^2 é tal como foi atrás definido, (a) quer com um composto

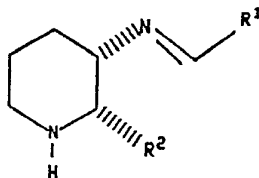
de fórmula $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CX}$, em que R^1 é tal como foi atrás definido e X é um grupo separável (por ex., cloro, bromo, iodo ou imidazole), seguida pelo tratamento da amida resultante com um agente de redução, (b) quer com um composto de fórmula R^1CHO , em que R^1 é tal como foi atrás definido, na presença de um agente de redução, (c) quer com um composto de fórmula $\text{R}^1\text{CH}_2\text{X}$, em que R^1 é tal como foi atrás definido e X é um grupo dissociável (por ex., cloro, bromo, iodo, mesilato ou tosilato).

Na acepção em que é aqui usado, o termo "halogénio" diz respeito a cloro, bromo, fluoro ou iodo.

Os compostos de fórmula I possuem centros quiral, existindo por conseguinte sob diferentes formas enantioméricas. A Fórmula I, tal como foi atrás apresentada, inclui todos os isómeros ópticos de tais compostos, bem como suas misturas.

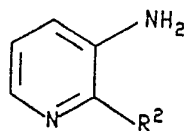
O presente invento diz também respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula I, tal como foi atrás apresentada, em que R^1 e R^2 são tal como foram atrás definidos, que compreende a reacção de um composto de fórmula IV, tal como foi atrás apresentada, em que R^2 é tal como foi atrás definido, com um composto de fórmula R^1CHO , em que R^1 é tal como foi atrás definido, na presença de um agente secante ou usando um aparelho

concebido de modo a remover de forma azeotrópica a água produzi-
da, a fim de dar origem a uma imina de fórmula



em que R^1 e R^2 são tal como foram atrás definidos, seguida da
reação da imina com um agente de redução a fim de dar origem a
um composto de fórmula I, tal como foi atrás apresentada, em que
 R^1 e R^2 são tal como foram atrás definidos.

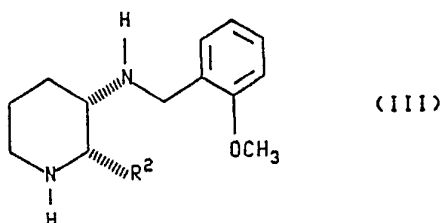
O presente invento diz também respeito a um processo
para a preparação de um composto de fórmula I, tal como foi atrás
apresentada, em que R^1 e R^2 são tal como foram atrás definidos,
que compreende a redução de um composto de fórmula



(II)

em que R^2 é tal como foi atrás definido, a fim de dar origem a um
composto de fórmula IV, tal como foi atrás apresentada, em que R^2
é tal como foi atrás definido, seguida pela conversão do composto
de fórmula IV assim formado para dar origem a um composto de
fórmula I usando um dos procedimentos atrás descritos.

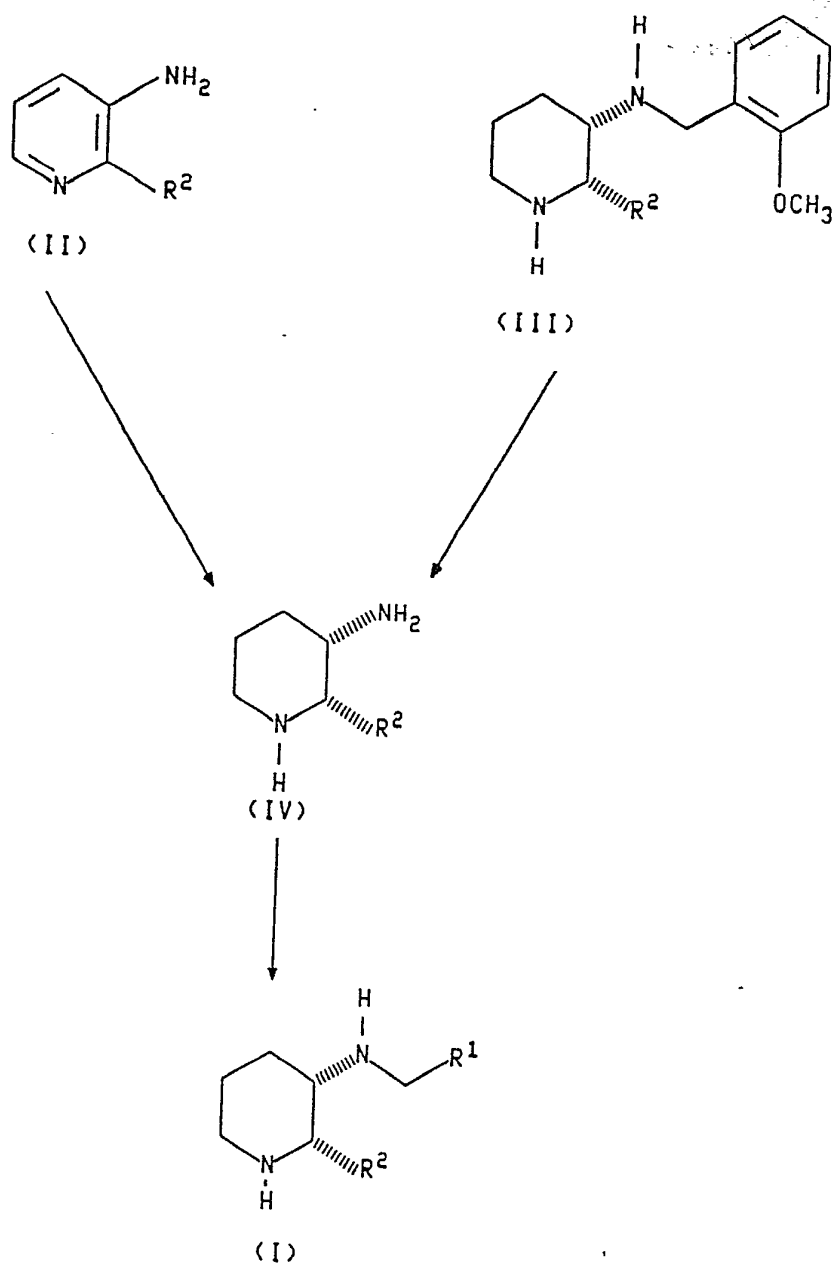
O invento diz também respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula I, tal como foi atrás apresentada, em que R^1 e R^2 são tal como foram atrás definidos, que compreende a reacção de um composto de fórmula



com hidrogénio na presença de um catalisador contendo um metal a fim de dar origem a um composto de fórmula IV, tal como foi atrás apresentada, em que R^2 é tal como foi atrás definido, seguida pela conversão do composto de fórmula IV assim formado para dar origem a um composto de fórmula I usando um dos procedimentos atrás descritos.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DO INVENTO

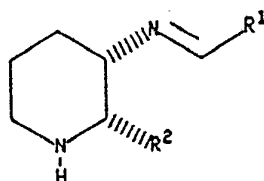
Os processos e produtos do presente invento são ilustrados no esquema de reacções que se segue. Salvo indicação em contrário, no esquema de reacções e na análise que se segue, as fórmulas I, II, III e IV, e os substituintes R^1 , R^2 e X são tal como foram atrás definidos.



A reacção de um composto de fórmula IV com um composto de fórmula R^1CHO para dar origem a um composto de fórmula I é tipicamente levada a cabo na presença de um agente de redução tal como cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de sódio, hidrogénio e um catalisador metálico, zinco e ácido clorídrico, ou ácido fórmico a uma temperatura entre cerca de -60°C e cerca de 50°C . Os solventes inertes

relativamente à reacção adequados para esta reacção incluem alcoóis inferiores (por ex., metanol, etanol e isopropanol), ácido acético e tetra-hidrofurano (THF). De preferência, o solvente é ácido acético, a temperatura é de cerca de 25°C e o agente de redução é triacetoxiboro-hidreto de sódio. Esta reacção desenrola-se de modo a proporcionar material em que a adição da cadeia lateral CH_2R^1 ocorre de modo selectivo no grupo 3-amino, e o isómero de fórmula I é o único produto isolado.

Em alternativa, a reacção de um composto de fórmula IV com um composto de fórmula R^1CHO pode ser levada a cabo na presença de um agente secante ou utilizando um aparelho concebido para remover de modo azeotrópico a água produzida, a fim de dar origem a uma imina de fórmula



que é então feita reagir com um agente de redução tal como se descreveu anteriormente, de preferência com triacetoxiboro-hidreto de sódio a uma temperatura próxima do valor da temperatura ambiente. A preparação da imina é, de um modo geral, levada a cabo num solvente inerte relativamente à reacção tal como benzeno, xileno ou tolueno, de preferência tolueno, a uma temperatura entre cerca de 25°C e cerca de 110°C, de preferência a uma temperatura próxima da temperatura de refluxo do solvente. Os agentes secantes/sistemas solventes adequados incluem tetracloreto de titânio/diclorometano, isopropóxido de titânio/diclorometano e crivos moleculares/THF. Prefere-se tetracloreto de titânio/diclorometano.

A reacção de um composto de fórmula IV com um composto de fórmula R^1CH_2X é tipicamente levada a cabo num solvente inerte relativamente à reacção tal como diclorometano ou THF, de preferência diclorometano, a uma temperatura entre cerca de $0^\circ C$ e cerca de $60^\circ C$, de preferência a cerca de $25^\circ C$.

A reacção de um composto de fórmula IV com um composto

de fórmula $R^1\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}X$ é tipicamente levada a cabo num solvente inerte tal como tetra-hidrofurano (THF) ou diclorometano a uma temperatura entre cerca de $-20^\circ C$ e cerca de $60^\circ C$, de preferência em diclorometano a cerca de $0^\circ C$. A redução da amida resultante é obtida por tratamento com um agente de redução tal como complexo de borano-dimetilsulfureto, hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de di-isobutilalumínio num solvente inerte tal como éter etílico ou THF. A temperatura da reacção pode situar-se entre cerca de $0^\circ C$ e um valor próximo da temperatura de refluxo do solvente. A redução é, de preferência, levada a cabo usando complexo de borano-dimetilsulfureto em THF a cerca de $60^\circ C$.

A redução da piridina de fórmula II para dar origem à piperidina correspondente de fórmula IV é, de um modo geral, obtida usando quer sódio em álcool, hidreto de alumínio e lítio/tricloreto de alumínio, redução electrolítica ou hidrogénio na presença de uma catalisador contendo um metal. A redução com sódio é, de um modo geral, levada a cabo em álcool em ebulição, de preferência em butanol, a uma temperatura entre cerca de $20^\circ C$ e um valor próximo da temperatura de refluxo do solvente, de preferência a cerca de $120^\circ C$. A redução com hidreto de alumínio e lítio/tricloreto de alumínio é, de um modo geral, levada a cabo em éter, THF ou dimetoxietano, de preferência em éter, a uma temperatura entre cerca de $25^\circ C$ e cerca de $100^\circ C$, de preferência

à temperatura ambiente. A redução electrolítica é levada a cabo, preferencialmente, à temperatura ambiente, mas temperaturas situadas entre cerca de 10° e cerca de 60°C são também adequadas.

A hidrogenação na presença de um catalisador contendo um metal constitui o método de redução preferido. Os catalisadores de hidrogenação adequados incluem paládio, platina, níquel, óxido de platina e ródio. O catalisador preferido para a hidrogenação é platina sobre carbono. A temperatura da reacção pode situar-se entre cerca de 10°C e cerca de 50°C, sendo o valor de 25°C preferido. A hidrogenação é, de um modo geral, levada a cabo a uma pressão entre cerca de 1,5 e cerca de 4 atmosferas, de preferência a cerca de 3,0 atmosferas, num solvente inerte adequado tal como ácido acético ou um álcool inferior, de preferência metanol, na presença de uma quantidade aproximadamente estequiométrica de cloreto de hidrogénio. Quando a redução é levada a cabo por intermédio de hidrogenação na presença de um catalisador contendo um metal, isola-se exclusivamente material com a configuração cis e o anel de piridina é reduzido selectivamente, ao contrário da fracção 2-fenilo.

A preparação de compostos de fórmula IV a partir dos compostos correspondentes de fórmula III é conseguida, tal como atrás se indicou, por tratamento dos compostos de fórmula III com hidrogénio na presença de um catalisador contendo um metal, tal como platina ou paládio. De um modo geral, esta reacção é levada a cabo num solvente inerte relativamente à reacção tal como ácido acético ou um álcool inferior, a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 50°C. Alternativamente, os compostos de fórmula III podem ser tratados com um metal que se dissolva tal como lítio ou sódio em amoníaco a uma temperatura entre cerca de -30°C e cerca de -78°C, ou com um sal formato na presença de paládio ou com ciclo-hexeno na presença de paládio. Os compostos de fórmula

III são, de preferência, tratados com hidrogénio na presença de paládio sobre carbono numa mistura de metanol/etanol em água ou metanol/etanol contendo ácido clorídrico a uma temperatura de cerca de 25°C. Quando os compostos de fórmula III são tratados com hidrogénio na presença de um catalisador contendo um metal, os únicos produtos isolados são os compostos de fórmula IV desejados. Não se observa a presença de quaisquer produtos derivados da clivagem da posição benzílica alternativa do anel de piperidina (i.e., a ligação entre o azoto na posição 1 e o carbono na posição 2).

Os materiais de partida das fórmulas

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1\text{CX}, \text{R}^1\text{CHO e R}^1\text{CH}_2\text{X} \end{array}$$
 que são usados nas reacções atrás indicadas ou existem no mercado ou podem ser obtidos levando a cabo transformações convencionais dos materiais disponíveis no mercado bem conhecidas dos especialistas da técnica.

Em cada uma das reacções atrás descritas em que um derivado de piperidina é convertido noutro derivado de piperidina (i.e., III - IV e IV - I), a estereoquímica absoluta dos carbonos nas posições 2 e 3 do anel de piperidina é preservada. Por conseguinte, pode obter-se para cada uma dessas reacções uma mistura racémica ou um enantiómero puro, utilizando o material de partida adequado possuindo a mesma estereoquímica.

A resolução de uma mistura racémica de um composto de fórmula I para se preparar o enantiómero (+) desse composto é, de um modo geral, levada a cabo usando metanol, etanol, ou isopropanol, de preferência isopropanol, como solvente orgânico inerte relativamente à reacção. A resolução é, de preferência, levada a cabo combinando uma mistura racémica de um composto de fórmula I

e ácido (R)-(-)-mandélico em isopropanol, e agitando a mistura a fim de formar um precipitado de sal de ácido mandélico opticamente enriquecido. O precipitado opticamente enriquecido é depois recristalizado por duas vezes a partir de isopropanol, após o que o precipitado recristalizado é convertido na base livre do composto opticamente puro de fórmula I mediante a sua partição entre diclorometano e uma base aquosa tal como hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio ou bicarbonato de potássio, de preferência hidróxido de sódio, ou mediante a agitação de uma solução alcoólica do sal com uma resina de permuta iônica básica. A base livre, que está dissolvida no cloreto de metileno, pode depois ser convertida no sal de ácido clorídrico correspondente. O isolamento do mandelato pode ser levado a cabo a temperaturas entre cerca de 0°C e cerca de 40°C. Prefere-se um valor de cerca de 25°C.

Em cada uma das reacções atrás analisadas ou ilustradas, o valor da pressão não é crítico, salvo indicação em contrário. Os valores de pressão situados entre cerca de 0,5 atmosferas e cerca de 5,0 atmosferas são, de um modo geral, aceitáveis, e a pressão ambiente, i.e., o valor de cerca de uma atmosfera é preferido por uma questão de conveniência.

Os compostos de Fórmula I e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis exibem actividade antagonista de receptor de substância P, sendo por conseguinte valiosos no tratamento e prevenção de um amplo leque de situações clínicas, sendo o seu tratamento e prevenção obtidos ou facilitados por um decréscimo na neurotransmissão mediada por substância P. Tais situações incluem doenças inflamatórias (por ex., artrite, psoríase, asma e doenças inflamatórias das vísceras), ansiedade, depressão ou afecções distímicas, colite, psicose, dor, alergias tais como eczema e rinite, doença da obstrução das vias respiratórias

crônica, distúrbios relacionados com hipersensibilidade tais como toxidendro, doenças vasospáticas tais como angina do peito, enxaqueca e doença de Reynaud, doenças relacionadas com fibrilação e colagénio tais como escleroderma e fasciolíase eosinofílica, distrofias simpáticas reflexas tais como síndrome ombro/mão, distúrbios relacionados com dependência tais como alcoolismo, distúrbios somáticos relacionando com "stress", neuropatia periférica, neuralgia, distúrbios neuropatológicos tais como doença de Alzheimer, demência associada a SIDA, neuropatia diabética e esclerose múltipla, distúrbios relacionados com estimulação ou supressão ao nível imunológico tais como lupus erythematosus sistémico, e doenças reumáticas tais como fibrosite. Por conseguinte, esses compostos podem ser prontamente adaptados a usos terapêuticos como antagonistas de receptores de substância P no controlo e/ou tratamento de qualquer uma das situações clínicas atrás referidas em mamíferos, incluindo seres humanos.

Os compostos de fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados por via quer oral, quer parentérica, quer tópica. De um modo geral, estes compostos são desejavelmente administrados em doses que se situam entre cerca de 5,0 mg e cerca de 1500 mg por dia, embora ocorram necessariamente variações que dependem do peso e do estado do indivíduo a ser tratado e da via particular de administração escolhida. Todavia, um nível de dosagem situando-se entre cerca de 0,07 mg e cerca de 21 mg por kg de peso corporal por dia é o mais desejavelmente utilizado.

Os exemplos que se seguem ilustram os métodos e compostos do presente invento mas não restringem o seu âmbito.

Tal como foi atrás indicado, os materiais de partida usados na reacção deste invento, ou existem à venda no mercado, ou podem ser obtidos levando a cabo transformações convencionais sobre os materiais disponíveis no mercado que são bem conhecidas dos especialistas na técnica, O Quadro 1 a seguir indica o modo como foram obtidos os aldeídos de fórmula R^1 usados nos exemplos. As transformações convencionais usadas para preparar esses aldeídos são identificadas por uma ou mais letras minúsculas na coluna designada "Sequência de Reacção" no Quadro 1. As letras usadas para identificar tais transformações são explicadas na chave que se segue ao Quadro 1.

Quadro 1
Preparação de R¹ CHO

R ¹	Material de partida	Sequência* de Reacção
2,5-dimetoxifenilo	-	comercial
4,5-difluoro-2-metoxifenilo	3,4-difluoro-metoxibenzeno	a
2-cloro-5-fluorofenilo	-	comercial
2-etoxifenilo	-	comercial
2-hidroxifenilo	-	comercial
3,5-difluoro-2-metoxifenilo	2,4-difluoro-metoxibenzeno	a
2-cloro-6-fluorofenilo	-	comercial
5-cloro-2-metoxifenilo	4-cloro-metoxibenzeno	a
3-fluoro-2-metoxifenilo	3-fluoro-2-hidroxibenzaldeído	b
5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenilo	4-cloro-2-fluorofenol	b,a
3-cloro-5-fluoro-2-metoxifenilo	2-cloro-4-fluoro-metoxibenzeno	a
3,5-dicloro-2-metoxifenilo	2,4-dicloro-metoxibenzeno	a
4-metoxifenilo	-	comercial
2-tienilo	-	comercial
2-metoxinaftilo	-	comercial
3-tienilo	-	comercial
2,5-difluorofenilo	-	comercial
2,4-dimetoxifenilo	-	comercial
2,4-dicloro-6-metoxifenilo	3,5-dicloro-metoxibenzeno-	a
2,6-dicloro-4-metoxifenilo	3,5-dicloro-metoxibenzeno	a
3,4-dicloro-2-metoxifenilo	2,3-dicloro-metoxibenzeno	a
2,3-dimetoxifenilo	-	comercial
5-bromo-2-metoxi-3-metilfenilo	2-metil-metoxibenzeno	c,a
2-ciclopentiloxifenilo	2-hidroxibenzaldeído	d
2-ciclopentiloxi-5-metoxifenilo	2-hidrox-5-metoxibenzaldeído	d
5-t-butil-2-metoxifenilo	4-t-butilfenol	e,a

Quadro 1
(Continuação)
Preparação de R CHO

R ¹	Material de partida	Sequência* de Reacção
5-s-butil-2-metoxifenilo	4-s-butilfenol	e,a
5-fluoro-2-metoxifenilo	4-fluoro-metoxibenzeno	a
2-acetamidofenilo	2-aminobenzaldeído	f
2-metoxifenilo	-	comercial
5-isopropil-2-metoxifenilo	4-isopropil-metoxibenzeno	a
5-n-propil-2-metoxifenilo	4-n-propilfenol	e,a
4,5-dimetil-2-metoxifenilo	3,4-dimetilfenol	e,a
5-heptil-2-metoxifenilo	4-heptilfenol	e,a
2-heptiloxi-2-metoxifenilo	4-heptiloxifenol	e,a
5-heptiloxi-2-metoxifenilo	4-heptiloxifenol	e,a
2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	2-clorobenzonitrilo	g,h
quinolin-8-ilo	8-metilquinolina	i
5-hidroxi-2-metoxifenilo	4-metoxifenol	a
2-metoxi-5-fenilfenilo	4-fenilfenol	e,a
4-amino-5-cloro-2-metoxifenilo	ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzóico	j
2-hidroxi-5-trifluorometoxifenilo	2-metoxi-5-trifluorometoxiben-zaldeído	k
5-t-butil-2-hidroxifenilo	4-t-butilfenol	a
3-trifluorometoxifenilo	-	comercial
5-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenilo	2,6-diclorobenzonitrilo	g,h
5-carbometoxi-2-metoxifenilo	5-carbometoxi-2-hidroxiben-zaldeído	e
5-t-butil-2-trifluorometoxifenilo	trifluorometoxibenzeno	l,m
5-n-butil-2-metoxifenilo	4-n-butilfenol	e,a

Quadro 1
(Continuação)
Preparação de R CHO

R^1	Material de partida	Sequência* de Reacção
2-etoxi-5-trifluorometoxifenilo	4-trifluorometoxifenol	n,a
2-metoxi-5-fenoxifenilo	4-fenoxifenol	e,a
5-etil-2-metoxifenilo	4-etil-metoxibenzeno	a
2-difluorometoxi-5-trifluorometoxifenilo	2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzaldeído	p
5-isopropil-2-(2,2,2-trifluorometoxi)fenilo	4-isopropil-iodobenzeno	g,a
2-isopropoxi-5-trifluorometofenilo	4-trifluorometoxifenol	q,a
5-dimetilamino-2-metoxifenilo	5-amino-2-hidroxibenzaldeído	e,r
5-t-butil-2-difluorometoxifenilo	4-t-butilfenol	a,p
2-metoxi-5-(N-metilsulfo-	ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico	s
5-metilmercapto-2-metoxifenilo	4-metiltiofenol	e,a
2-metoxi-5-metilaminometilfenilo	2-metoxi-5-(N-metilcarboxamido)-benzaldeído	t
2-metoxi-5-metilsulfoxifenilo	5-metilmercapto-2-metoxibenzaldeído	u
2-metoxi-5-metilsulfonylifenilo	5-metilmercapto-2-metoxibenzaldeído	u
2,5-bis(difluorometoxi)fenil	2,5-di-hidroxibenzaldeído	p
2-difluorometoxi-5-dimetilamino-fenilo	5-amino-2-hidroxibenzaldeído	r,p
2-difluorometoxi-5-isopropilfenilo	4-isopropilfenol	a,p
2-difluorometoxi-5-metiltiofenilo	4-metiltiofenol	e,m,k,p
2-difluorometoxi-5-nitrofenilo	2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído	p
5-dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	2-cloro-5-nitrobenzonitrilo	g,r,h

Quadro 1 (Continuação) Preparação de R CHO		
R^1	Material de partida	Sequência de Reação
5-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo	v,f,h
2-difluorometoxi-5-etilfenilo	4-etil-metoxibenzeno	a,k,p
5-cloro-2-difluorometoxifenilo	5-cloro-2-hidroxibenzaldeído	p
2-trifluorometoxifenilo	-	comercial
2-metoxi-5-trifluorometoxifenilo	4-trifluorometoxifenol	e,a

* Reagentes para a preparação de R^1CHO a partir de vias padrão

- a) Cl_2CHOCH_3 , $TiCl_4$
- b) dimetilsulfato
- c) $Br_2/HOAc$
- d) brometo de ciclopentilo
- e) iodeto de metilo
- f) cloreto de acetilo
- g) $NaOCH_2CF_3$
- h) níquel de Raney, HCO_2H
- i) SeO_2
- j) 1) carbonildi-imidazole, 2) N,O-dimetil-hidroxilamina, 3) hidreto de di-isobutilalumínio
- k) BBr_3
- l) cloreto de t-butilo/ $AlCl_3$
- m) $Cl_2CHOCH_3/AlCl_3$
- n) iodeto de etilo
- p) ClF_2CH
- q) brometo de isopropilo
- r) H_2 , Pd/C, HCHO
- s) 1) metanol/HCl, 2) cloreto de metilsulfonilo, 3) iodeto de metilo, 4) hidreto de di-isobutilalumínio, 5) MnO_2
- t) complexo de metilsulfureto de borano
- u) ácido monoperoxiftálico, hexa-hidrato de sal magnésio
- v) $H_2-Pd/BaSO_4$

EXEMPLO 1

(+)-(2S,3S)-3-Amino-2-fenilpiperidina

Num balão foram colocados 9 g de paládio-carbono a 10%, 180 ml de metanol, 275 ml de etanol, 6,5 ml de ácido clorídrico concentrado e 9 g do sal hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (40 p.s.i.) de um dia para o outro, acrescentaram-se 9 g de catalisador adicional ao sistema e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 1 dia. A mistura foi diluída com água (250 ml), filtrada através de terra de diatomáceas (Celite (marca registada)) e a Celite foi bem enxaguada com água. O filtrado foi concentrado para um volume de cerca de 600-700 ml, tornado básico com solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio e extraído com clorofórmio, e os extractos de clorofórmio foram secos (sulfato de sódio) e concentrado a fim de serem obtidos 4,4 g do composto em epígrafe sob a forma de um óleo incolor.

$[\alpha]_D$ (sal HCl) = + 62,8° (c = 0,46, metanol (CH₃OH)).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,68 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,94 (s largo, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,80 (d, 1H, J = 3), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para C₁₁H₁₆N₂: 176,1310. Encontrado: 1,761309. Calc. para C₁₁H₁₆N₂·2HCl·1/3H₂O: C, 51,78; H, 7,36; N, 10,98. Encontrado: C, 51,46; H, 7,27; N, 10,77.

EXEMPLO 2

(+)-(2S,3S)-3-(2,5-Dimetoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

Sob uma atmosfera de azoto num recipiente de fundo redondo foram colocados 600 mg (3,4 mmol) de (+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina, 8 ml de ácido acético e 622 mg (3,7 mmol) de 2,5-dimetoxibenzaldeído, e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Ao sistema foram adicionados 1,58 g (7,5 mmol) de triacetoxiboro-hidreto de sódio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, tornada básica com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e extraída com cloreto de metileno. Os extractos de cloreto de metileno foram lavados com água e extraídos com solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Os extractos de ácido clorídrico foram tornados básicos com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e extraídos com cloreto de metileno. Os extractos de cloreto de metileno foram secos (sulfato de sódio) e concentrados sendo obtidos 528 mg de óleo incolor. O óleo foi dissolvido em cloreto de metileno, e adicionou-se à solução éter saturado com cloreto de hidrogénio. O sólido branco resultante foi recolhido por meio de filtração e agitado em isopropanol a 60°C durante 2 horas. A filtração proporcionou 414 mg do composto em epígrafe sob a forma do seu hidrocloreto. Obteve-se material adicional (400 mg) extraíndo a camada básica inicial com cloreto de metileno adicional, secando (sulfato de sódio) e concentrando.

$[\alpha]_D$ (sal HCl) = + 60,5° (c = 0,58, CH₃OH).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 18), 3,44 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, J = 18), 3,72 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, J = 3), 6,62 (m, 3H), 7,24 (m, 5H).

Espectro de massa: m/z 326 (progenitor).

Calc. para C₂₀H₂₆N₂O₂·2HCl·0,25H₂O: C, 59,48; H, 7,11; N, 6,93. Encontrado: C, 59,33; H, 6,91; N, 7,23.

EXEMPLO 3

Cis-3-amino-2-fenilpiperidina

Num balão foram colocados 2,65 g (15,6 mmol) de 3-amino-2-fenilpiridina, 10,6 g de platina/carbono a 5% e 106 ml de HCl 1,5 M em metanol. A mistura foi agitada sob uma atmosfera (cerca de 40 p.s.i.) de hidrogênio durante 2,5 horas. Adicionou-se água ao sistema, a mistura foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e a almofada foi enxaguada com cerca de 700 ml de água. O filtrado foi tornado básico com hidróxido de sódio sólido e extraído com duas porções de diclorometano. As fracções orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (sulfato de sódio) e concentradas com um evaporador rotativo obtendo-se 2,4 g do composto em epígrafe sob a forma de um óleo amarelo.

Calc. para C₁₁H₁₆N₂O·0,25H₂O: C, 73,08; H, 9,20; N, 15,89. Encontrado: C, 72,80; H, 9,46; N, 15,84.

Os compostos em epígrafe se os Exemplo 4-23 e 25-81 tiverem sido preparados quer a partir de (+)-(2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina ou do racemato correspondente utilizando o aldeído apropriado e usando um procedimento análogo ao do Exemplo 2.

EXEMPLO 4

Cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,30 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,44 (d, 1H, $J = 14$), 3,82 (d, 1H, $J = 3$), 6,38 (dd, 1H, $J = 6,12$), 6,66 (dd, 1H, $J = 8, 10$), 7,16 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{F}_2\text{O}$: 332,1697. Encontrado: 332,1698. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OF}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,85\text{H}_2\text{O}$: C, 54,25; H, 6,15; N, 6,66. Encontrado: C, 54,26; H, 5,84; N, 6,94.

EXEMPLO 5

Cis-3-(2-cloro-4-fluorobenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,44 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,40 (d, 1H, $J = 12$), 3,58 (d, 1H, $J = 12$), 3,88 (d, 1H, $J = 3$), 6,75 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2^{35}\text{ClF}$: 318,1294. Encontrado: 318,1280.

EXEMPLO 6

Cis-3-(2-etoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,10 (t, 3H, $J = 5$), 1,40 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 15$), 3,69 (m, 3H), 3,86 (d, 1H, $J = 2$), 6,64 (d, 1H, $J = 8$), 6,78 (t, 1H, $J = 6$), 6,94 (d, 1H, $J = 6$), 7,12 (t, 1H, $J = 8$), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 310,2041. Encontrado: 310,2045.

EXEMPLO 7

Cis-3-(2-hidroxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,62 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (d, 1H, $J = 2$), 6,72 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,36 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 282,1732. Encontrado: 282,1724. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 55,26; H, 7,20; N, 7,16. Encontrado: C, 55,13; H, 7,12; N, 6,84.

EXEMPLO 8

Cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,45 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, $J =$

15), 3,54 (d, 1H, J = 15), 3,68 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,57 (dd, 1H, J = 8, 9), 6,69 (dd, 1H, J = 9, 12), 7,28 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{22}N_2OF_2$: 332,1698. Encontrado: 332,1700. Calc. para $C_{19}H_{22}N_2OF_2 \cdot 2HCl$: C, 56,30; H, 5,97; N, 6,92. Encontrado: C, 56,17; H, 5,84; N, 6,59.

EXEMPLO 9

Cis-3-(2-cloro-6-fluorobenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,68 (d, 2H, J = 18), 3,72 (d, 1H, J = 18), 6,82 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,22 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{18}H_{20}N_2ClF \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O$: C, 53,56; H, 5,83; N, 6,95. Encontrado: C, 53,63; H, 5,53; N, 6,83.

EXEMPLO 10

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 275-277°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 15), 3,45 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, J = 15), 3,88 (d, 1H, J = 3), 6,56 (d, 1H, J = 8), 6,92 (d, 1H, J = 3), 7,06 (dd, 1H, J = 3, 8), 7,28 (m, 5H).

Espectro de massa: m/z 330 (progenitor)

EXEMPLO 11

Cis-3-(5-cloro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 15$), 3,42 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,85 (d, 1H, $J = 3$), 6,54 (d, 1H, $J = 8$), 6,90 (d, 1H, $J = 3$), 7,04 (dd, 1H, $J = 3, 8$), 7,24 (m, 5H).

EXEMPLO 12

Cis-3-(2,5-dimetoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 250-252°C (sal HCl).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28-1,40 (m, 1H), 1,48-1,92 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 18$), 3,38 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, $J = 18$), 3,66 (s, 3H), 3,83 (d, 1H, $J = 3$), 6,48-6,62 (m, 3H), 7,10-7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 326,1995. Encontrado: 326,1959. Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 59,34; H, 7,12; N, 6,92. Encontrado: C, 59,33; H, 6,96; N, 6,76.

EXEMPLO 13

Cis-3-(5-fluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 270-272°C (sal HCl).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{23}FN_2O$: 314,1791. Encontrado: 314,1766. Anal. Calc. para $C_{19}H_{23}FN_2O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 57,58; H, 6,61; N, 7,07. Encontrado: C, 57,35; H, 6,36; N, 7,03.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,30-1,42 (m, 1H), 1,48-2,12 (m, 3H), 2,64-2,82 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$), 3,42 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, $J = 12$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 6,53 (dd, 1H, $J = 5, 10$), 6,64 (dd, 1H, $J = 3, 8$), 6,70-6,80 (m, 1H), 7,12-7,40 (m, 5H).

EXEMPLO 14

Cis-2-fenil-3-[2-(prop-2-iloxi)benzilamino]piperidina

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,00 (m, 6H), 1,30 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (s largo, 1H), 4,06 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{28}N_2O$: 324,2197. Encontrado: 324,2180. Calc. para $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,66H_2O$: C, 59,02; H, 7,85; N, 6,55. Encontrado: C, 59,07; H, 7,77; N, 6,69.

EXEMPLO 15

Cis-3-(3-fluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$: 314,1794. Encontrado: 314,1768. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 55,08; H, 6,80; N, 6,76. Encontrado: C, 54,89; H, 6,48; N, 6,79.

EXEMPLO 16

Cis-3-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,42 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, $J = 15$), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,64 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 9$), 6,91 (d, 1H, $J = 9$), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{OCl}$: 348,1401. Encontrado: 348,1406.

EXEMPLO 17

Cis-3-(3-cloro-5-fluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, $J = 18$), 3,54 (d, 1H, $J = 18$), 3,66 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, $J = 2$), 6,55 (d, 1H, $J = 6$), 6,92 (d, 1H, $J = 9$), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{22}ClFN_2O$: 348,1401. Encontrado: 348,1411. Calc. para $C_{19}H_{22}ClFN_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 53,53; H, 5,79; N, 6,57. Encontrado: C, 53,58; H, 5,60; N, 6,41.

EXEMPLO 18

Cis-3-(3,5-dicloro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,26 (m, 6H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$: 364,1105. Encontrado: 364,1105. Calc. para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O \cdot 2HCl$: C, 52,07; H, 5,52; N, 6,39. Encontrado: C, 51,69; H, 5,50; N, 6,32.

EXEMPLO 19

Cis-3-(4-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 264-266°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,28-1,40 (m, 1H), 1,44-1,88 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,64-2,84 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,19 (d, 1H, J = 12), 3,39 (d, 1H, J = 12), 3,70 (s, 3H), 3,81 (d, 1H, J = 3), 6,65 (d, 2H, J = 8), 6,83 (d, 2H, J = 6), 7,12-7,28 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{24}N_2O$: 296,1885. Encontrado: 296,1871. Calc. para $C_{19}H_{24}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,6H_2O$: C, 60,03; H, 7,21; N, 7,37. Encontrado: C, 60,08; H, 7,11; N, 7,45.

EXEMPLO 20

Cis-2-fenil-3-(tien-2-ilmetilamino)piperidina

P.f. 250-252°C (sal HCl).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,30-1,40 (m, 1H), 1,46-1,52 (m, 1H), 1,68-1,86 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, $J = 12$), 3,54 (d, 1H, $J = 12$), 3,81 (d, 1H, $J = 3$), 6,53 (d, 1H, $J = 4$), 6,72-6,80 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, $J = 6$), 7,12-7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$: 272,1373. Encontrado: 272,1327. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$: C, 52,62; H, 6,67; N, 7,67. Encontrado: C, 52,64; H, 6,38; N, 7,65.

EXEMPLO 21

Cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 222-225°C (sal HCl).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,36-1,48 (m, 1H), 1,52-2,04 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,90 (d, 1H, $J = 3$), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (d, 1H, $J = 12$), 3,86 (d, 1H, $J = 4$), 4,07 (d, 1H, $J = 12$), 7,02-7,32 (m, 8H), 7,57 (d, 1H, $J = 8$), 7,60-7,70 (m, 2H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 346,2041. Encontrado: 346,2043.

EXEMPLO 22

Cis-2-fenil-3-(tien-3-ilmetilamino)piperidina

P.f. 264-267°C (sal HCl).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,30-1,40 (m, 1H), 1,46-1,64 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = 12$), 3,48 (d, 1H, $J = 12$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 6,65 (d, 1H, $J = 6$), 6,72 (d, 1H, $J = 3$), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$: 272,1342. Encontrado: 272,1364. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$: C, 53,96; H, 6,57; N, 7,87. Encontrado: C, 53,97; H, 6,25; N, 7,77.

EXEMPLO 23

Cis-3-(2,5-difluorobenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 274-276°C (sal HCl).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28-1,40 (m, 1H), 1,44-1,62 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 2H), 2,10-3,20 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 12$), 3,44 (d, 1H, $J = 12$), 3,81 (d, 1H, $J = 3$), 6,50-6,58 (m, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 7,10-7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2$: 302,1590. Encontrado: 302,1560. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 57,06; H, 5,96; N, 7,39. Encontrado: C, 56,94; H, 5,94; N, 7,37.

EXEMPLO 24(2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina

Num balão foram colocados 31 g de paládio-acrbono a 10%, 50 ml de água, 300 ml de metanol, 450 ml de etanol, 20 ml de solução aquosa concentrada de ácido clorídrico e 15 g (0,04 mole) do sal hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (40 p.s.i.) durante 1 dia e filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas. A almofada foi enxaguada com solução aquosa de ácido clorídrico (HCl) 2 N, água, etanol e água e concentrada por meio de um evaporador rotativo. Adicionou-se água ao resíduo e a mistura foi tornada básica usando solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) 4 N. A mistura foi extraída com quatro porções de diclorometano, e os extractos foram secos sobre sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentrados, sendo obtidos 2,23 g do composto em epígrafe. A fracção aquosa foi concentrada até à secura e triturada com clorofórmio. A concentração da solução de clorofórmio proporcionou 4,15 g adicionais do composto em epígrafe. O produto obtido deste modo tinha propriedades espectrais idênticas às do produto do Exemplo 1.

EXEMPLO 25Cis-3-(2,4-dimetoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,38 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, J = 15), 3,4 (s, 3H), 3,6 (d, 1H, J = 15), 3,78 (s, 3H), 3,85 (d, 1H, J = 3), 6,25 (d, 1H, J = 3), 6,35 (dd, 1H, J = 10, 3), 6,85 (d, 1H, J = 10), 7,30 (m, 5H).

Espectro de massa m/z 326 (progenitor).

Anal. calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 60,14; H, 7,07; N, 7,02. Encontrado: C, 59,66; H, 7,11; N, 6,83.

EXEMPLO 26

Cis-3-(2,4-dicloro-6-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 256-258°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,4 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,4 (d, 1H, J = 10), 3,64 (d, 1H, J = 10), 3,84 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, J = 3), 6,84 (d, 1H, J = 3), 7,2 (m, 5H).

Espectro de massa m/z 364 (progenitor).

Anal. calc. para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O \cdot 2HCl$: C, 52,07; H, 5,52; N, 6,39. Encontrado: C, 51,81; H, 5,65; N, 6,17.

EXEMPLO 27

Cis-3-(2,6-dicloro-4-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 230-240°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,58 (d, 1H, J = 12), 3,70 (s, 3H), 3,74 (d, 1H, J = 12), 3,86 (d, 1H, J = 3), 6,66 (m, 2H), 7,2 (m, 5H).

Espectro de massa m/z 364 (progenitor).

Anal. calc. para $C_{19}H_{22}Cl_2NO_2 \cdot 2HCl$: C, 52,07; H, 5,52; N, 6,39. Encontrado: C, 52,18; H, 5,46; N, 6,24.

EXEMPLO 28

Cis-3-(3,4-dicloro-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

M.p. 246-248°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (s, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,45 (d, 1H, J = 15), 3,6 (d, 1H, J = 15), 3,9 (m, 4H), 6,65 (d, 1H, J = 10), 6,90 (d, 1H, J = 10), 7,3 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O \cdot 2HCl$: C, 52,07; H, 5,52; N, 6,39. Encontrado: C, 51,58; H, 5,46; N, 6,26.

EXEMPLO 29

Cis-3-(2,3-dimetoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

M.p. 238-240°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,8 (dt, 2H, J = 12, 3), 2,92 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 10), 3,52 (s, 3H), 3,53 (d, 1H, J = 10), 3,78 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,52 (d, 1H, J = 10), 6,72 (d, 1H, J = 10), 6,84 (d, 1H, J = 10), 7,82 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_2$: 326,2058. Encontrado: 326,1991.

Anal. calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 58,82; H, 7,16; N, 6,86. Encontrado: C, 58,63; H, 7,26; N, 6,81.

EXEMPLO 30

Cis-3-(5-bromo-2-metoxi-3-metilbenzil)amino-2-fenilpiperidina

M.p. 236-238°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 12), 3,43 (s, 1H), 3,52 (d, 1H, J = 12), 3,90 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,34 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{25}BrN_2O$: 388,1144. Encontrado: 388,1153.

EXEMPLO 31

(2S,3S)-3-(2,4-dimetoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,4 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15), 3,38 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, J = 15), 3,76 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, J = 3), 6,24 (d, 1H, J = 3), 6,30 (dd, 1H, J = 10, 3), 6,86 (d, 1H, J = 10), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_2$: 326,1988. Encontrado: 326,1986.

Anal. calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$: C, 59,48; H, 7,11; N, 6,94. Encontrado: C, 59,40; H, 6,96; N, 6,95.

EXEMPLO 32

(2S,3S)-3-(2-Ciclopentiloxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 230-232°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,75 (m, 13H), 2,14 (m, 1H), 2,80 (dt, 2H, J = 12, 3), 2,90 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 15), 3,60 (d, 1H, J = 15), 3,88 (s largo, 1H), 4,58 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 10), 7,12 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{23}H_{40}N_2O$: 350,2351. Encontrado: 350,2332.

Anal. calc. para $C_{23}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 60,12; H, 7,33; N, 6,10. Encontrado: C, 59,10; H, 7,19; N, 6,09.

EXEMPLO 33

(2S,3S)-3-(2-ciclopentiloxi-5-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 217-219°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,66 (m, 13H), 2,14 (m, 1H), 2,82 (dt, 2H, J = 12, 3), 2,92 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,54 (d, 1H, J = 15), 3,72 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, J = 15), 4,50 (m, 1H), 6,64 (m, 3H), 7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{24}H_{32}N_2O_2$: 380,2456. Encontrado: 380,2457.

Anal. calc. para $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 60,14; H, 7,70; N, 5,94. Encontrado: C, 61,05; H, 7,67; N, 5,92.

EXEMPLO 34

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 262-264°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,22 (m, 9H), 1,38 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 15), 3,44 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, J = 15), 3,86 (d, 1H, J = 3), 6,60 (d, 1H, J = 10), 7,00 (d, 1H, J = 3), 7,12 (m, 1H), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{23}H_{32}N_2O$: 352,2507. Encontrado: 352,2512.

Anal. calc. para $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 63,58; H, 8,12; N, 6,45. Encontrado: C, 63,75; H, 8,00; N, 6,42.

EXEMPLO 35

(2S,3S)-3-(5-sec-butil-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 260-263°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,8 (2t, 3H, J = 6), 1,16 (2d, 3H, J = 7), 1,5 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,8 (m,

3H), 3,28 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15), 3,44 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, J = 15), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,60 (d, 1H, J = 10), 6,78 (s largo, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 10), 7,3 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{23}H_{32}N_2O$: 352,2507. Encontrado: 352,2525.

Anal. calc. para $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 62,29; H, 8,18; N, 6,32. Encontrado: C, 62,95; H, 7,62; N, 6,61.

EXEMPLO 36

(2S,3S)-3-(5-fluoro-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. > 270°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,38 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 15), 3,38 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, J = 15), 3,86 (d, 1H, J = 3), 6,52 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H, J = 10, 3), 6,70 (dt, 1H, J = 10, 3), 7,24 (m, 5H).

Anal. calc. para $C_{19}H_{23}FN_2O \cdot 5HCl \cdot 0,75H_2O$: C, 57,57; H, 6,61; N, 7,06. Encontrado: C, 57,83; H, 6,31; N, 7,06.

EXEMPLO 37

(2S,3S)-3-(4,5-difluoro-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,36 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,26 (d, 1H, J = 14), 3,42 (s, 3H), 3,52 (d, 1H, J = 14), 3,84 (d, 1H, J = 3), 6,42 (dd, 1H, J = 6, 12), 6,70 (dd, 1H, J = 8, 10), 7,20 (m, 5H).

Anal. calc. para $C_{19}H_{22}F_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,55H_2O$: C, 54,96; H, 6,09; N, 6,75. Encontrado: C, 54,65; H, 5,69; N, 6,74.

EXEMPLO 38

(2S,3S)-3-(2-acetamidobenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 187-195°C (sal HCl).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,52 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 16), 3,54 (d, 1H, J = 16), 3,89 (d, 1H, J = 3), 6,88 (m, 2H), 7,26 (m, 7H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{25}N_3O$: 323,1997. Encontrado: 323,1972.

EXEMPLO 39

(2S,3S)-3-(2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,36 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 14), 3,41 (s, 3H), 3,63 (d, 1H, J = 14), 3,83 (s largo, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 8), 6,74 (t, 1H, J = 7), 6,91 (d, 1H, J = 7), 7,08 (t, 1H, J = 8), 7,12 (m, 5H).

- 41 -

EXEMPLO 40

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-metilmercaptobenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 257-259°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,32 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,26 (d, 1H, $J = 15$), 3,36 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, $J = 15$), 3,80 (d, 1H, $J = 3$), 6,52 (d, 1H, $J = 10$), 6,90 (d, 1H, $J = 3$), 7,04 (dd, 1H, $J = 3, 10$), 7,2 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$: 342,1760. Encontrado: 342,1770.

Anal. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 57,20; H, 6,84; N, 6,67. Encontrado: C, 57,35; H, 6,76; N, 6,61.

EXEMPLO 41

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-metilmercaptobenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 209°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,40 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,59, 2,62 (2S, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,49, 3,52 (2S, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,76 (m, 1H), 7,24 (m, 6H), 7,46 (m, 1H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{27}N_2O_2S(M+1)$: 359,1787. Encontrado: 359,1763.

EXEMPLO 42

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-metilsulfonilbenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. > 260°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 15$), 3,54 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 15$), 3,90 (d, 1H, $J = 3$), 6,74 (d, 1H, $J = 10$), 7,26 (m, 5H), 7,58 (d, 1H, $J = 3$), 7,72 (d, 1H, $J = 10$).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_3S$: 374,1658. Encontrado: 374,1622.

EXEMPLO 43

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. > 250°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,34 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 15$), 3,44 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, $J = 15$), 3,85 (d, 1H, $J = 3$), 6,60 (d, 1H, $J = 9$), 6,67 (d, 1H, $J = 3$), 6,78 (dd, 1H, $J = 6, 9$), 6,86 (d, 2H), 7,00 (t, 1H, $J = 6$), 7,22 (m, 7H).

EMAR Calc. para $C_{25}H_{28}N_2O_2$: 388,2151. Encontrado: 382,2137.

EXEMPLO 44

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-N-metilmetilsulfonamidobenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,42 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,78 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, $J = 15$), 3,52 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, $J = 15$), 3,89 (d, 1H, $J = 3$), 6,64 (d, 1H, $J = 9$), 6,98 (d, 1H, $J = 3$), 7,14 (dd, 1H, $J = 3, 9$), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{29}N_3O_3S$: 403,1992. Encontrado: 403,1923.

Anal. calc. para $C_{21}H_{29}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 52,28; H, 6,61; N, 8,71. Encontrado: C, 52,09; H, 6,63; N, 8,68.

EXEMPLO 45

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 15$), 3,66 (d, 1H, $J = 15$), 3,92 (d, 1H, $J = 3$), 4,06 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, $J = 10$), 6,94 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{24}F_3N_2O(M+1)$: 365,1835. Encontrado: 385,1908.

Anal. calc. para $C_{20}H_{23}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 54,19; H, 5,84; N, 6,32. Encontrado: C, 54,22; H, 5,57; N, 6,42.

EXEMPLO 46

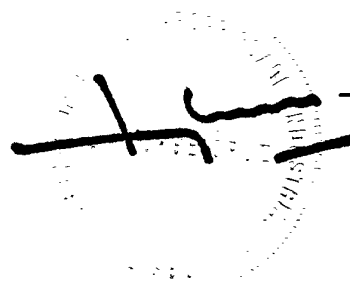
Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzilamino]-2-fenilpiperidina

P.f. 267-269°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 15$), 3,52 (d, 1H, $J = 15$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 4,00 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 10$), 6,92 (d, 1H, $J = 3$), 7,04 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O$: 398,1368. Encontrado: 398,1352.

Anal. calc. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O \cdot 2HCl$: C, 50,91; H, 5,13; N, 5,94. Encontrado: C, 50,89; H, 4,84; N, 5,93.

 - 45 -

EXEMPLO 47

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(3-trifluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. > 275°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,4 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 15$), 3,46 (d, 1H, $J = 15$), 3,82 (d, 1H, $J = 3$), 6,80 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, $J = 10$), 6,92 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 350,1601. Encontrado: 350,1609.

Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C, 53,91; H, 5,48; N, 6,62. Encontrado: C, 53,84; H, 5,07; N, 6,59.

EXEMPLO 48

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-t-butil-2-trifluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 262-264°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,20 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 15$), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,98 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_2O$: 406,2225. Encontrado: 406,2271.

Anal. calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 56,92; H, 6,56; N, 5,77. Encontrado: C, 56,99; H, 6,41; N, 6,03.

EXEMPLO 49

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-isopropil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzilamino]-2-fenilpiperidina

P.f. > 280°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,12 (m, 6H), 1,4 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 15$), 3,38 (d, 1H, $J = 15$), 3,82 (d, 1H, $J = 3$), 4,02 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, $J = 10$), 6,78 (d, 1H, $J = 3$), 6,94 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{23}H_{30}F_3N_2O$ (M+1): 407,2303. Encontrado: 407,2287.

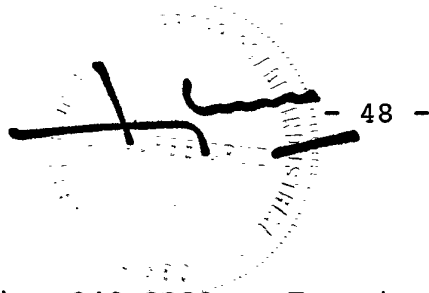
Anal. calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 56,55; H, 6,60; N, 5,70. Encontrado: C, 56,17; H, 6,39; N, 5,77.

EXEMPLO 50

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-metilaminometilbenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 242°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,36 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,64 (d, 1H, $J = 15$), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,60 (d, 1H, $J = 10$), 6,86 (d, 1H, $J = 3$), 7,02 (m, 1H), 7,26 (m, 5H).



EMAR Calc. para $C_{21}H_{30}N_3O$ (M+1): 340,2382. Encontrado: 340,2400.

EXEMPLO 51

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzilamino]-2-fenilpiperidina

P.f. 250-252°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,82 (m, 8H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, $J = 15$), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,88 (d, 1H, $J = 3$), 4,00 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, $J = 3$), 6,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, $J = 10$), 7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{22}H_{28}F_3N_3O$: 407,2178. Encontrado: 407,2179.

EXEMPLO 52

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-metilmercaptobenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 254-256°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,45 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 15$), 3,55 (d, 1H, $J = 15$), 3,90 (d, 1H, $J = 3$), 6,10 (t, 1H, $J = 85$), 6,95 (m, 3H), 7,25 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{25}Cl_2F_2N_2OS(M+1)$: 379,1650.
Encontrado: 379,1668.

Anal. calc. para $C_{20}H_{24}N_2OF_2Cl_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$: C, 52,69;
H, 5,86; N, 6,14. Encontrado: C, 52,36; H, 5,86; N, 6,14.

EXEMPLO 53

(2S,3S)-3-(5-sec-butil-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 260-263°C (sal HCl).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 0,8 (2t, 3H, J = 6), 1,16 (2d, 3H, J = 7), 1,5 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15), 3,44 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, J = 15), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,60 (d, 1H, J = 10), 6,78 (s largo, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 10), 7,3 (m, 5H).

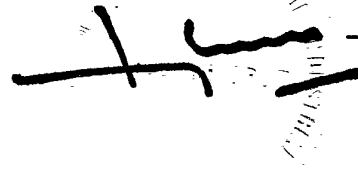
EMAR Calc. para $C_{23}H_{32}N_2O$: 352,2507. Encontrado: 352,2525.

EXEMPLO 54

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 200-203°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,35 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,48 (d, 1H, J = 12), 3,84 (d, 1H, J = 2), 6,08 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,24 (m, 5H).

 - 50 -

EMAR Calc. para $C_{19}H_{24}ClN_3O$: 345,1604. Encontrado: 345,1589.

EXEMPLO 55

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 238-239°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,38 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,70 (d, 1H, $J = 12$), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,70 (d, 1H, $J = 6$), 7,34 (m, 12H).

EMAR Calc. para $C_{25}H_{28}N_2O$: 372,2197. Encontrado: 372,2172.

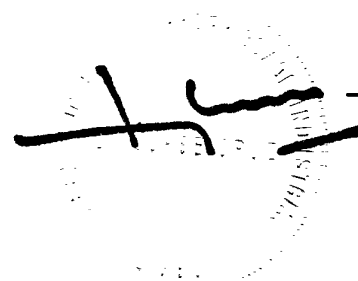
EXEMPLO 56

Hidrocloreto de (2S,3S)-2-fenil-3-(quinolin-8-il)metilpiperidina

P.f. 252-253°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,38 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,83 (d, 1H, $J = 3$), 3,96 (d, 1H, $J = 15$), 4,28 (d, 1H, $J = 15$), 7,14 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,58 (t, 1H, $J = 4$), 7,98 (d, 1H, $J = 6$), 8,46 (m, 1H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{23}N_3$: 317,1887. Encontrado: 317,1883.

 - 51 -

EXEMPLO 57

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-heptiloxi-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 230°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 0,90 (m, 2H), 1,38 (m, 10H), 1,76 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 16$), 3,42 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 15$), 3,82 (t, 2H, $J = 6$), 3,88 (d, 1H, $J = 3$), 6,62 (m, 3H), 7,28 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: 410,2928. Encontrado: 410,2953.

EXEMPLO 58

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-heptiloxi-5-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 212-213°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 0,90 (m, 3H), 1,60 (m, 13H), 2,12 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, $J = 15$), 3,62 (m, 6H), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,60 (m, 3H), 7,23 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: 410,2928. Encontrado: 410,2912.

EXEMPLO 59

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-heptil-5-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 242-243°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 0,88 (m, 3H), 1,60 (m, 13H), 2,14 (m, 1H), 2,44 (t, 2H, $J = 6$), 2,78 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,64 (d, 1H, $J = 15$), 3,86 (d, 1H, $J = 2$), 6,58 (d, 1H, $J = 6$), 6,75 (d, 1H, $J = 2$), 6,92 (d, 1H, $J = 6$), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$: 394,2977. Encontrado: 394,3009.

EXEMPLO 60

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 245-247°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H, $J = 10$), 1,4 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,44 (t, 2H, $J = 6$), 2,80 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,40 (d, 1H, $J = 15$), 3,44 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, $J = 15$), 3,90 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J = 10$), 6,76 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 10$), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{22}H_{30}N_2O$: 338,2351. Encontrado: 338,2339.

Anal. calc. para $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 63,57; H, 7,81; N, 6,74. Encontrado: C, 63,59; H, 7,66; N, 6,73.

EXEMPLO 61

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(4,5-dimetil-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 269-270°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (d, 1H, $J = 15$), 3,42 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 15$), 3,90 (d, 1H, $J = 3$), 6,48 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,28 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{28}N_2O$: 324,2195. Encontrado: 324,2210.

Anal. calc. para $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 62,80; H, 7,60; N, 6,99. Encontrado: C, 64,24; H, 7,31; N, 6,86.

EXEMPLO 62

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-t-butil-2-hidroxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 267-269°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,3 (s, 9H), 1,6 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, $J = 15$), 3,56 (d, 1H, $J = 15$), 3,92 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,40 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: 338,2351. Encontrado: 338,2384.

EXEMPLO 63

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-carbometoxi-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 238-240°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, $J = 15$), 3,45 (s, 3H), 3,7 (d, 1H, $J = 15$), 3,85 (m, 4H), 6,65 (d, 1H, $J = 10$), 7,2 (m, 5H), 7,70 (d, 1H, $J = 3$), 7,85 (m, 1H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 354,1937. Encontrado: 354,1932.

EXEMPLO 64

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 252-253°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, $J = 10$), 1,38 (m, 3H), 1,56 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,50 (t, 2H, $J = 10$), 2,86 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, $J = 15$), 3,48 (s, 3H), 3,68 (d, 1H, $J = 15$), 3,82 (d, 1H, $J = 3$), 6,62 (d, 1H, $J = 10$), 6,80 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, $J = 10$), 7,3 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: 352,2507. Encontrado: 352,2509.

Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 64,03; H, 8,09; N, 6,50. Encontrado: C, 64,39; H, 7,90; N, 6,59.

EXEMPLO 65

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibenzil)amino-2-fenilpiperidina

P.f. 252-254°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,14 (d, 6H, $J = 6$), 1,36 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, $J = 15$), 3,42 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, $J = 15$), 3,86 (d, 1H, $J = 3$), 6,56 (d, 1H, $J = 10$), 6,80 (d, 1H, $J = 3$), 6,84 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{22}H_{30}N_2O$: 338,2351. Encontrado: 338,2377.

Anal. calc. para $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$: C, 63,52; H, 7,88; N, 6,74. Encontrado: C, 63,33; H, 7,64; N, 6,75.

EXEMPLO 66

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-N,N-dimetilamino-benzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 243-245°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,84 (m, 8H), 3,21 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 15), 3,55 (d, 1H, J = 15), 3,88 (d, 1H, J = 3), 6,08 (t, 1H, J = 72), 6,36 (d, 1H, J = 3), 6,46 (dd, 1H, J = 3, 9), 6,86 (d, 1H, J = 9), 7,28 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{27}F_2N_3O$: 375,2122. Encontrado: 375,2138.

Anal. calc. para $C_{21}H_{27}F_2N_3O \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 51,07; H, 6,44; N, 8,51. Encontrado: C, 50,71; H, 6,08; N, 8,28.

EXEMPLO 67

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[2,5[bis-(difluorometoxi)benzil]amino]-2-fenilpiperidina

P.f. 238-239°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,64 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 12$), 3,52 (d, 1H, $J = 12$), 3,84 (d, 1H, $J = 3$), 6,12 (t, 1H, $J = 75$), 6,40 (t, 1H, $J = 75$), 6,75 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 9$), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 398,1612. Encontrado: 398,1591.

EXEMPLO 68

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-t-butil-2-difluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 263-264°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,24 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,58 (d, 1H, $J = 12$), 3,87 (s largo, 1H), 6,18 (t, 1H, $J = 72$), 6,86 (d, 1H, $J = 6$), 7,00 (s largo, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: 388,2321. Encontrado: 388,2336.

~~SECRET~~ - 58 -

EXEMPLO 69

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-dimetilamino-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. > 275°C.

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,34 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,76 (m, 8H), 3,20 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,56 (d, 1H, $J = 12$), 3,82 (d, 1H, $J = 2$), 6,50 (m, 3H), 7,22 (m, 5H).

EMAR Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$: 339,2306. Encontrado: 339,2274.

Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,02; H, 7,34; N, 9,00. Encontrado: C, 53,84; H, 7,55; N, 8,92.

EXEMPLO 70

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 245-246°C (dec.).

^1H RMN (base livre; CDCl_3) δ 1,08 (d, 3H, $J = 6$), 1,12 (d, 3H, $J = 6$), 1,40 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, $J = 15$), 3,51 (d, 1H, $J = 15$), 3,85 (d, 1H, $J = 2$), 4,28 (m, 1H), 6,01 (d, 1H, $J =$), 6,82 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{22}H_{27}F_3N_2O_2$: 408,2024. Encontrado: 408,2019.

Anal. calc. para $C_{22}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 54,89; H, 6,07; N, 5,82. Encontrado: C, 54,50; H, 6,24; N, 5,78.

EXEMPLO 71

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-trifluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 257-259°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 15), 3,54 (d, 1H, J = 15), 3,87 (d, 1H, J = 2), 6,15 (t, 1H, J = 72), 6,94 (m, 3H), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2$: 416,1523. Encontrado: 416,1501.

Anal. calc. para $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 48,50; H, 4,81; N, 5,65. Encontrado: C, 48,45; H, 4,57; N, 5,66.

EXEMPLO 72

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-etoxi-5-trifluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. > 275°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,13 (t, 3H, J = 6), 1,38 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,22 (m, 1H),

3,30 (d, 1H, J = 15), 3,68 (m, 3H), 3,84 (s largo, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 9), 6,79 (s largo, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,2 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2$: 394,1868. Encontrado: 394,1875.

Anal. calc. para $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 53,97; H, 5,82; N, 6,00. Encontrado: C, 53,85; H, 5,79; N, 5,95.

EXEMPLO 73

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,16 (t, 3H, J = 9), 1,36 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,48 (q, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,60 (d, 1H, J = 12), 3,86 (d, 1H, J = 3), 6,57 (d, 1H, J = 6), 6,74 (d, 1H, J = 3), 6,92 (dd, 1H, J = 3, 6), 7,24 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{21}H_{28}N_2O$: 324,2202. Encontrado: 324,2202.

EXEMPLO 74

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-nitrobenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,50 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15), 3,64 (d, 1H, J = 15), 3,95 (d, 1H, J = 2), 6,30 (t, 1H, J = 72), 7,08 (d, 1H, J = 8), 7,30 (m, 5H), 8,04 (m, 2H).

EMAR de BAR Calc. para $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3(M+1)$: 378,1629.
Encontrado: 378,1597.

EXEMPLO 75

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-isopropilbenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 245-247°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,19 (2d, 6H, $J = 7$), 1,50 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, $J = 14$), 3,60 (d, 1H, $J = 14$), 3,90 (d, 1H, $J = 3$), 6,20 (t, 1H, $J = 75$), 6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{22}H_{28}F_2N_2O$: 374,2170. Encontrado: 374,2207.

Anal. calc. para $C_{22}H_{28}F_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 58,28; H, 6,67; N, 6,18. Encontrado: C, 58,17; H, 6,52; N, 6,17.

EXEMPLO 76

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-hidroxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 239-240°C (dec.).

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,42 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, $J = 15$), 3,42 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 15$), 3,92 (d, 1H, $J = 2$), 6,37 (d, 1H, $J = 2$), 6,52 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{24}N_2O_2$: 312,1836. Encontrado: 312,1865.

EXEMPLO 77

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-amino-2-fenilpiperidina

P.f. > 250°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,36 (s, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 15), 3,48 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,85 (d, 1H, J = 3), 6,57 (d, 1H, J = 9), 6,80 (d, 1H, J = 3), 6,92 (dd, 1H, J = 3, 9), 7,22 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2$: 380,1711. Encontrado: 380,1704.

Anal. calc. para $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,2H_2O$: C, 52,57; H, 5,60; N, 6,13. Encontrado: C, 52,58; H, 5,40; N, 5,97.

EXEMPLO 78

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,60 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 9), 6,89 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

EMAR Calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_2O_2$: 366,1545. Encontrado: 366,1562.

Anal. calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 51,25; H, 4,90; N, 6,29. Encontrado: C, 51,30; H, 4,75; N, 6,22.

EXEMPLO 79

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-[5-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzilamino]-2-fenilpiperidina

P.f. > 270°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,46 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,48 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,82 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 10), 6,78 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,58 (m, 1H).

EXEMPLO 80

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-etilbenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 254-255°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,12 (t, 3H, J = 10), 1,36 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,48 (q, 2H, J = 10), 2,8 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,9 (d, 1H, J = 3), 6,12 (t, 1H, J = 85), 6,78 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,28 (m, 5H).

Anal. calc. para $C_{21}H_{26}F_2N_2O \cdot 2HCl$: C, 58,19; H, 6,51; N, 6,47. Encontrado: C, 57,90; H, 6,52; N, 6,64.

EXEMPLO 81

Hidrocloreto de (2S,3S)-3-(5-cloro-2-difluorometoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina

P.f. 272-274°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,48 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15), 3,56 (d, 1H, J = 15), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,12 (t, 1H, J = 70), 6,90 (d, 1H, J = 10), 7,02 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

Anal. calc. para $C_{19}H_{21}ClF_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$: C, 51,20; H, 5,33; N, 6,29. Encontrado: C, 51,03; H, 5,32; N, 6,30.

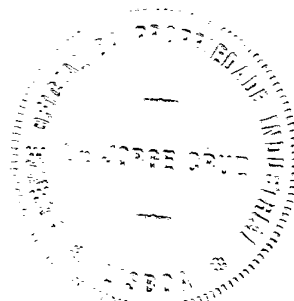
EXEMPLO 82

Hidrocloreto de (2S,3S)-fenil-3-(2-trifluorometoxibenzil)aminopiperidina

P.f. 231-233°C.

1H RMN (base livre; $CDCl_3$) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15), 3,56 (d, 1H, J = 15), 3,86 (d, 1H, J = 3), 7,08 (m, 4H), 7,24 (m, 5H).

Espectro de massa: m/z 350 (progenitor).



Anal. calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 53,34;
H, 5,54; N, 6,54. Encontrado: C, 53,19; H, 5,40; N, 6,54.

Lisboa, 24 de Março de 1992

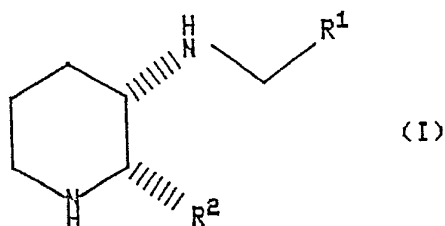
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

11222

~~SECRET~~

REIVINDICAÇÕES

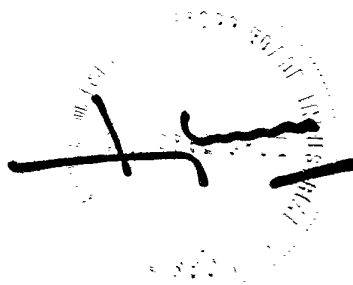
1ª - Processo para a preparação de um composto de fórmula



em que R^1 representa arilo seleccionado entre indanilo, fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado entre tienilo, furilo, piri-
dilo e quinolilo; e cicloalquilo possuindo 3 a 7 átomos de carbono, em que um desses átomos de carbono pode facultativamente ser substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo referidos pode estar facultativa-
mente substituído com um ou mais substituintes, e o (C_3-C_7) cicloalquilo referido pode facultativamente estar substituído com um ou dois substituintes, sendo esses substituintes seleccionados independentemente entre cloro, flúor, bromo, iodo, nitro, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um ou mais grupos fluoro, (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, amino,

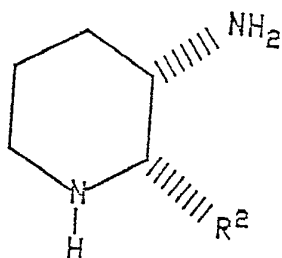
O
"

(C_1-C_{10})alquil-S-, (C_1-C_{10})alquil-S-, (C_1-C_{10})alquil-SO₂-,
fenilo, fenoxi, (C_1-C_{10})alquil-SO₂NH-, (C_1-C_{10})alquil-SO₂NH-
-(C_1-C_{10})alquilo-, (C_1-C_{10})alquilamino-di(C_1-C_{10})alquilo-, ciano,
hidroxilo, cicloalcoxi possuindo 3 a 7 átomos de carbono,



(C₁-C₆)alquilamino, (C₁-C₆)dialquilamino, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HCNH-} \end{matrix}$ e

$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH-} \end{matrix}$ (C₁-C₆)alquil-C-NH-, em que os átomos de azoto dos grupos amino e (C₁-C₆)alquilamino referidos podem estar facultativamente protegidos com um grupo protector apropriado; e R² representa tienilo, benzidrilo, naftilo ou fenilo facultativamente substituído com um a três substituintes independentemente seleccionados entre cloro, bromo, fluoro, iodo, cicloalcoxi possuindo 3 a 7 átomos de carbono, (C₁-C₁₀)alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro e (C₁-C₁₀) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula

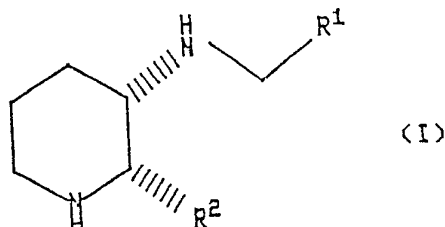


(IV)

em que R² é tal como foi atrás definido, (a) quer com um composto

$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1\text{CX} \end{matrix}$, em que R¹ é tal como foi atrás definido e X é um grupo separável seguida pelo tratamento da amida resultante com um agente de redução, (b) quer com um composto de fórmula R¹CHO, em que R¹ é tal como foi atrás definido, na presença de um agente de redução, (c) quer com um composto de fórmula R¹CH₂X, em que R¹ é tal como foi atrás definido e X é um grupo separável.

2ª - Processo para a preparação de um composto de fórmula



em que R^1 representa arilo seleccionado entre indanilo, fenilo e naftilo; heteroarilo seleccionado entre tienilo, furilo, piri-dilo e quinolilo; e cicloalquilo possuindo 3 a 7 átomos de carbono, em que um desses átomos de carbono pode facultativamente ser substituído por azoto, oxigénio ou enxofre; em que cada um dos grupos arilo e heteroarilo referidos pode estar facultativa-mente substituído com um ou mais substituintes, e o (C_3-C_7) cicloalquilo referido pode facultativamente estar substituído com um ou dois substituintes, sendo esses substituintes seleccio-nados independentemente entre cloro, fluoro, bromo, iodo, nitro, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, amino,

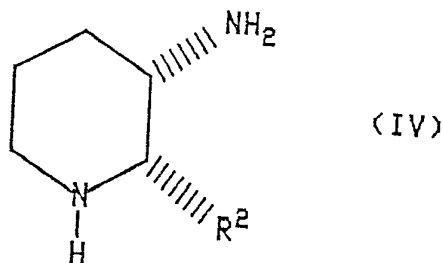
O
"

(C_1-C_{10})alquil-S-, (C_1-C_{10})alquil-S-, (C_1-C_{10})alquil-SO₂-,
fenilo, fenoxi, (C_1-C_{10})alquil-SO₂NH-, (C_1-C_{10})alquil-SO₂NH-
-(C_1-C_{10})alquilo-, (C_1-C_{10})alquilamino-di(C_1-C_{10})alquilo-, ciano,
hidroxilo, cicloalcoxi possuindo 3 a 7 átomos de carbono,

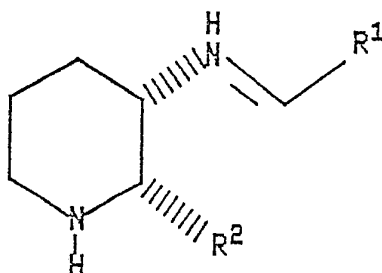
O
"

(C_1-C_6)alquilamino, (C_1-C_6)dialquilamino, HCNH- e
O
"
(C_1-C_{10})alquil-C-NH-, em que os átomos de azoto dos grupos amino

e (C_1-C_6) alquilamino referidos podem estar facultativamente protegidos com um grupo protector apropriado; e R^2 representa tienilo, benzidrilo, naftilo ou fenilo facultativamente substituído com um a três substituintes independentemente seleccionados entre cloro, bromo, fluoro, iodo, cicloalcoxi possuindo 3 a 7 átomos de carbono, (C_1-C_{10}) alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro e (C_1-C_{10}) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula

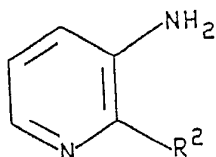


em que R^2 é tal como foi atrás definido, com um composto de fórmula R^1CHO , em que R^1 é tal como foi atrás definido, na presença de um agente de secagem secante ou utilizando um aparelho concebido para remover de modo azeotrópico a água produzida, para dar origem a uma imina de fórmula



em que R^1 e R^2 são tal como foram atrás definidos, e a reacção da imina com um agente de redução.

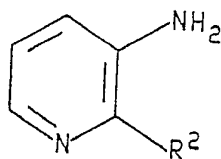
3ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula IV referido ser obtido por redução de um composto de fórmula



(II)

em que R^2 é tal como foi definido para a fórmula IV referida.

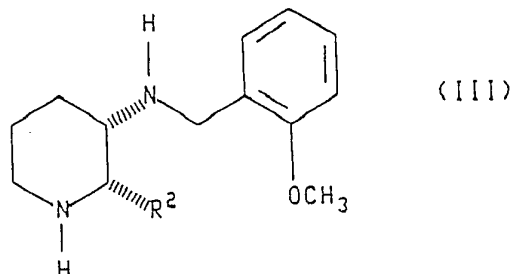
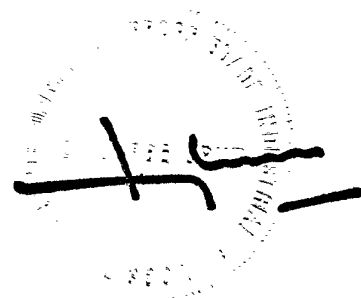
4ª - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o composto de fórmula IV referido ser obtido por redução de um composto de fórmula



(II)

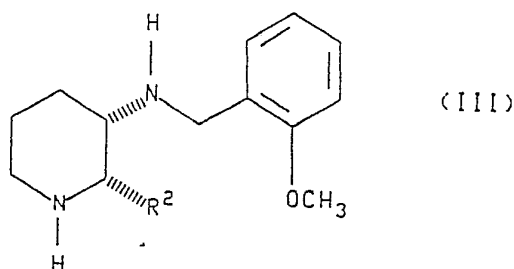
em que R^2 é tal como foi definido para a fórmula IV referida.

5ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula IV referido ser obtido por reacção de um composto de fórmula



em que R² é tal como foi definido para a fórmula IV referida, com hidrogénio na presença de um catalisador contendo um metal.

6^a - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o composto de fórmula IV referido ser obtido por tratamento de um composto de fórmula



em que R² é tal como foi definido para a fórmula IV referida, com hidrogénio na presença de um catalisador contendo um metal.

7^a - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula I formado desse modo ser um composto em que R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa fenilo facultativamente substituído com um ou mais substituintes seleccionados entre cloro, flúor, (C₁-C₆) alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro e

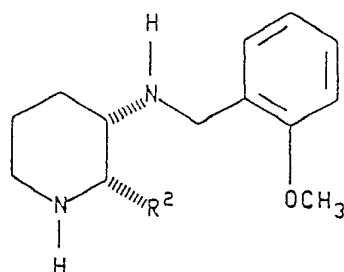
(C₁-C₆) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro.

8ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula I formado desse modo ser um composto em que R¹ representa 2-metoxifenilo e R² representa fenilo.

9ª - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o composto de fórmula I formado desse modo ser um composto em que R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa fenilo facultativamente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados entre cloro, flúor, (C₁-C₆) alquilo facultativamente substituído com um a três grupos fluoro e (C₁-C₆) alcoxi facultativamente substituído com um a três grupos fluoro.

10ª - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o composto de fórmula I desse modo formado ser um composto em que R¹ é 2-metoxifenilo e R² é fenilo.

11ª - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o composto de fórmula IV ser obtido por reacção de um composto de fórmula



(III)

em que R^2 é tal como foi atrás definido para a fórmula IV referida, com lítio ou sódio em amoníaco, ou com um sal formato na presença de paládio, ou com ciclo-hexeno na presença de paládio.

Lisboa, 24 de Março de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ

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