

(11) Número de Publicação: **PT 1499589 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 211/26 (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.04.17	(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridade(s): 2002.04.19 FR 0204916	174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2005.01.26	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.05.02 056/2007	PIERRE ROGER	FR
	MIREILLE SEVRIN	FR
	GIHAD DARGAZANLI	FR
	GENEVIÈVE ESTENNE-BOUHTOU	FR
	CORINNE VERONIQUE	FR
	(74) Mandatário:	
	PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA	
	RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

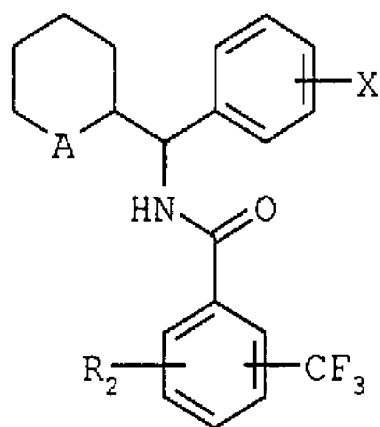
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE N- FENIL (PIPERIDIN-2-IL) METILBENZAMIDA, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE N-FENIL(PIPERIDIN-2-IL)METILBENZAMIDA, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

A invenção refere-se a compostos possuindo a fórmula geral (I), em que - A representa: um grupo de fórmula $N-R_1$ em que R_1 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, um grupo cicloalquilo, um grupo fenilalquilo, um grupo alcenilo ou um grupo alcinilo; ou um grupo com a fórmula $N^+(O)R_1$, em que R_1 é como definido acima; ou um grupo com a fórmula $N^+(R)R_1$, em que R representa um grupo alquilo e R_1 é como definido acima. X representa um átomo de hidrogénio ou um ou mais substituintes seleccionados dos átomos de halogénio e os grupos trifluorometilo, alquilo, alcoxilo, amino com a fórmula NR_3R_4 , em que R_3 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou, juntamente com o átomo de azoto que os comporta um ciclo pirrolidina, piperidina ou morfolina, seja um grupo fenilo eventualmente substituído. Aplicação em terapêutica.

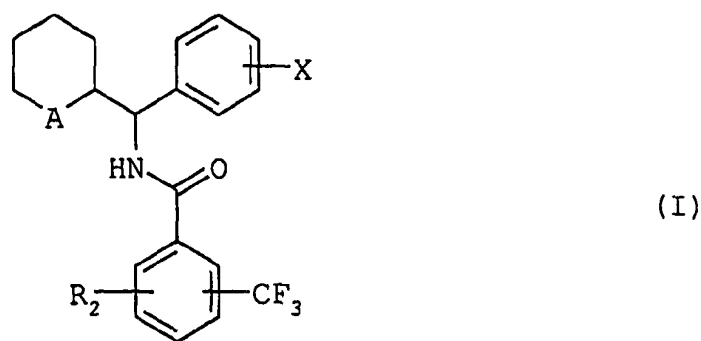


(I)

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE N-FENIL(PIPERIDIN-2-IL)METILBENZAMIDA, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

Os compostos da invenção correspondem à fórmula geral (I)



em que A representa

seja um grupo de fórmula geral $N-R_1$, em que R_1 representa seja um átomo de hidrogénio, seja um grupo alquilo (C_1-C_7) linear ou ramificado, eventualmente substituído por um ou mais átomos de flúor, seja um grupo cicloalquilo (C_4-C_7), seja um grupo cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3), seja um grupo fenilalquilo (C_1-C_3) eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxilo ou metoxilo, seja um grupo alcenilo (C_2-C_4), seja um grupo alcinilo (C_2-C_4),

seja um grupo de fórmula geral $N^+(O^-)R_1$ em que R_1 é como definido acima,

seja ainda um grupo de fórmula geral $N^+(R')R_1$, em que R' representa um grupo alquilo(C_1-C_7) linear ou ramificado e R_1 é como definido acima,

X representa um átomo de hidrogénio ou um ou mais substituintes seleccionados entre os átomos de halogénio e os grupos trifluorometilo, alquilo(C_1-C_4) linear ou ramificado e alcoxilo(C_1-C_4),

R_2 representa seja um átomo de hidrogénio, seja um ou mais substituintes seleccionados entre os átomos de halogénio e os grupos trifluorometilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), amina de fórmula geral NR_3R_4 em que R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4), ou formam com o átomo de azoto que comportam um anel pirrolidina, piperidina ou morfolina, seja um grupo fenilo eventualmente substituído por um átomo ou um grupo tal como definido pelo símbolo X acima.

Os compostos de fórmula geral (I) podem existir sob a forma do racemato treó ($1R, 2R$; $1S, 2S$) ou sob a forma de enantiómeros ($1R, 2R$) ou ($1S, 2S$); estes podem existir no estado de bases livres ou de sais de adição de ácidos.

Os compostos de estrutura análoga àquelas dos compostos da invenção são descritos na patente US-5254569 como analgésicos, diuréticos, anticonvulsivos, anestésicos, sedativos, cérebroprotectores, através de um mecanismo de acção sobre os receptores de opiáceos. Outros compostos de estrutura análoga são descritos no pedido de patente EP-0499995 como antagonistas de $5-HT_3$ úteis no tratamento de distúrbios psicóticos, de doenças neurológicas, de sintomas gástricos, de náuseas e de vómitos. O

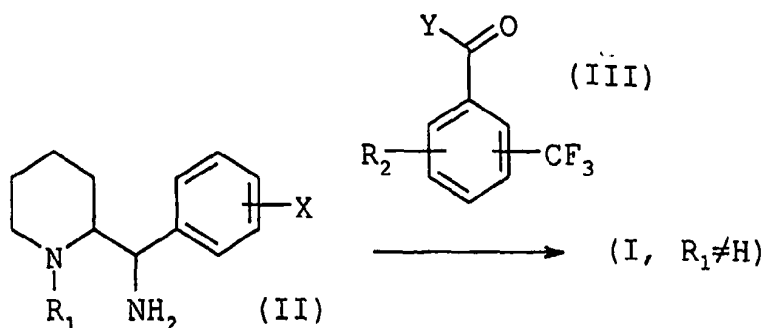
documento WO 01/81308 descreve compostos inibidores do transporte de glicina que são úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.

Os compostos da invenção apresentam uma actividade particular como inibidores específicos dos transportadores da glicina glyt1 e/ou glyt2.

Os compostos preferidos como inibidores do transportador glyt1 possuem a configuração (1*S*,2*S*) com R₂ representando um ou mais átomos de halogénio ou grupos trifluorometilo, uma vez que os compostos preferidos como inibidores do transportador glyt2 possuem a configuração (1*R*,2*R*) com R₂ representando um átomo de halogénio e um grupo amino de fórmula geral NR₃R₄.

Os compostos de fórmula geral (I), em que A representa um grupo de fórmula geral N-R₁, em que R₁ é diferente de um átomo de hidrogénio, podem ser preparados através de um processo ilustrado pelo esquema 1 que se segue.

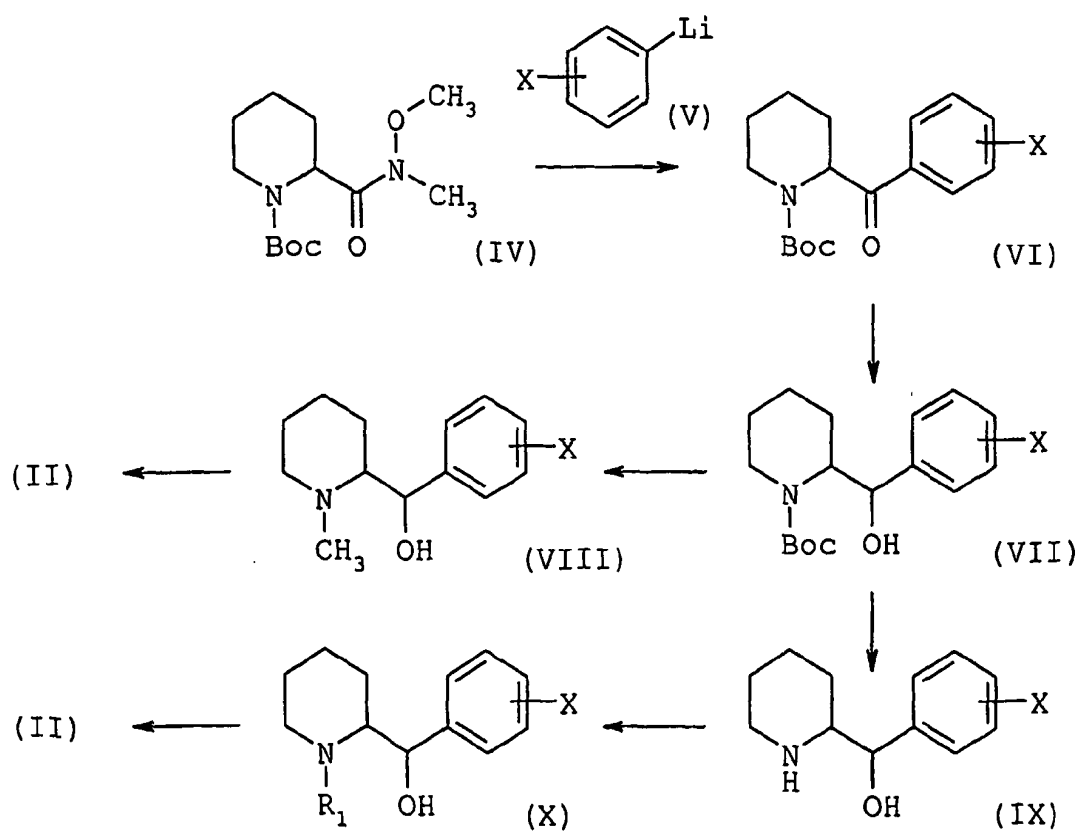
Esquema 1



Efectuou-se uma ligação de uma diamina de fórmula geral (II), em que R_1 e X são tal como definido acima (com R_1 diferente de um átomo de hidrogénio) com um ácido activado ou um cloreto de ácido de fórmula geral (III) em que Y representa um grupo nucleófilo, tal como um átomo de halogénio e R_2 é como definido acima, utilizando os métodos conhecidos do especialista da técnica.

A diamina de fórmula geral (II) pode ser preparada através de um processo ilustrado pelo esquema 2 que se segue.

Esquema 2



Faz-se reagir a amida de Weinreb de fórmula (IV) com o derivado de fenil-lítio de fórmula geral (V), em que X é como definido acima, num solvente etéreo tal como o éter dietílico, entre -30 °C e a temperatura ambiente; obtém-se uma cetona de fórmula geral (VI) que se reduz a álcool de configuração treco de fórmula geral (VII) por um agente redutor tal como o K-Selectride® ou o L-Selectride® (tri-sec-butilboro-hidreto de potássio ou de lítio), num solvente etéreo tal como o tetra-hidrofurano, entre -78 °C e a temperatura ambiente. O carbamato de fórmula geral (VII) pode ainda ser reduzido em *N*-metilaminoálcool treco de fórmula geral (VIII) por acção de um hidreto misto tal como o hidreto duplo de alumínio e de lítio, num solvente etéreo tal como o tetra-hidrofurano, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Transforma-se a seguir o álcool treco de fórmula geral (VIII) em intermediário treco de fórmula geral (II) em que R₁ representa um grupo metilo em duas etapas: transforma-se primeiro a função álcool num grupo nucleófilo, por exemplo um grupo metanossulfonato por acção do cloreto de metilsulfonilo, num solvente clorado, tal como o diclorometano, e na presença de uma base tal como a trietilamina, entre 0 °C e a temperatura ambiente, depois faz-se reagir o grupo nucleófilo com amoníaco liquefeito a -50 °C, num álcool tal como etanol, num meio fechado tal como um autoclave, entre -50 °C e a temperatura ambiente.

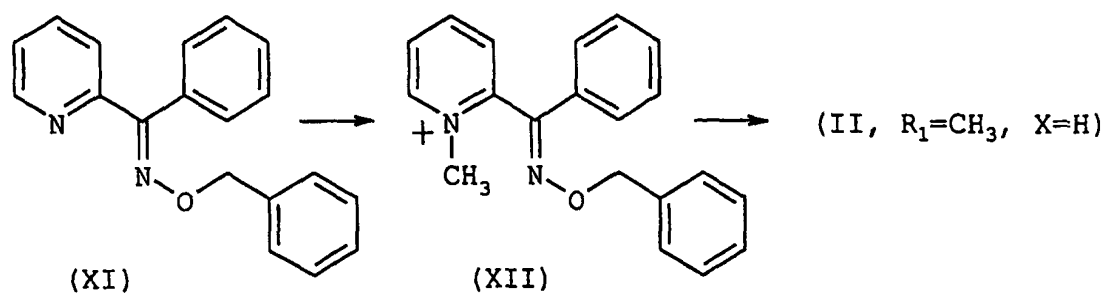
Pode-se igualmente desproteger o carbamato de fórmula geral (VII) através de uma base forte tal como a potassa aquosa, num álcool tal como o metanol para obter o aminoálcool treco de fórmula geral (IX), proceder a seguir a uma *N*-alquilação através de um derivado halogenado de fórmula R₁Z, em que R₁ é como definido acima, mas diferente de um átomo de hidrogénio e Z representa um átomo de halogénio, na presença de uma base tal

como o carbonato de potássio, num solvente polar tal como a *N,N*-dimetilformamida, entre a temperatura ambiente e 100 °C. Trata-se a seguir o álcool de fórmula geral (X) assim obtido como descrito a propósito do álcool de fórmula geral (VIII).

Uma outra variante de processo, ilustrada pelo esquema 3 que se segue, pode ser utilizada no caso em que R₁ representa um grupo metilo e X representa um átomo de hidrogénio.

Quaternariza-se a piridinaoxima de fórmula (XI), por exemplo por acção do trifluorometanossulfonato de metilo, num solvente etéreo tal como o éter dietílico à temperatura ambiente. Submete-se a seguir o sal de piridínio assim obtido, de fórmula (XII), a uma hidrogenação em atmosfera de hidrogénio, na presença de um

Esquema 3

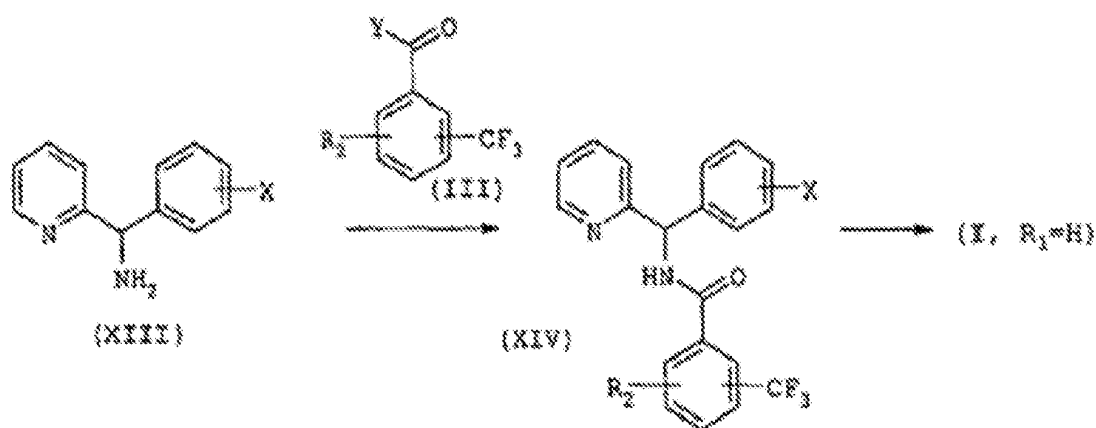


catalizador tal como o óxido de platina, numa mistura de álcool e de ácido aquoso, tal como o etanol e o ácido clorídrico 1 N. Obteve-se a diamina de fórmula geral (II), em que R₁ representa um grupo metilo e X representa um átomo de hidrogénio sob a forma de uma mistura dos dois diastereoisómeros treó/eritro 9/1.

Pode-se salificar, por exemplo, com o ácido oxálico, depois purificar por recristalização do oxalato formado numa mistura de álcool e de um solvente etéreo, tal como o metanol e o éter dietílico, para obter o diastereoisómeros treos ($1R, 2R$; $1S, 2S$) puros.

Os compostos de fórmula geral (I) em que A representa um grupo de fórmula geral NR_1 em que R_1 representa um átomo de hidrogénio, podem ser preparados através de um processo ilustrado pelo esquema 4 que se segue.

Esquema 4



A partir da amina de fórmula geral (XIII), em que X é como definido acima, efectua-se uma ligação com um ácido activado ou um cloreto de ácido, tal como descrito acima, de fórmula geral (III), de acordo com os métodos conhecidos do especialista da técnica, para obter o composto de fórmula geral (XIV). Finalmente efectua-se uma hidrogenação deste último, por exemplo pelo hidrogénio na presença de um catalizador, tal como a

platina a 5% em carbono, num solvente ácido tal como o ácido acético glacial, para finalmente obter um composto de fórmula geral (I) em que R_1 representa um átomo de hidrogénio.

Um outro método consiste em, de acordo com o esquema 2, em utilizar um composto de fórmula geral (I), em que R_1 representa seja um grupo fenilmetilo, eventualmente substituído, e em desproteger o azoto do anel piperidina, por exemplo por um agente oxidante ou por um ácido de Lewis tal como o tribrometo de boro ou por hidrogenólise, seja um grupo alcenilo, de um modo preferido, um grupo alilo, seguido de uma desprotecção por um complexo de Pd^0 , para obter um composto de fórmula geral (I) em que R_1 representa um átomo de hidrogénio.

Os compostos de fórmula geral (I) em que A representa um grupo de fórmula geral $N^+(O^-)R_1$ podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (I), em que A representa um grupo de fórmula geral $N-R_1$, em que R_1 é como descrito acima, por reacção com um agente oxidante, por exemplo, ácido 3-cloroperbenzóico, num solvente clorado tal como o diclorometano, a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a ambiente.

Os compostos de fórmula geral (I) em que A representa um grupo de fórmula geral $N^+(R')R_1$, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral (I), em que A representa um grupo de fórmula geral $N-R_1$, por reacção com um halogenado de alquilo de fórmula geral $R'-Z$, em que R' é como definido acima e Z representa um átomo de halogénio, num solvente polar tal como o acetonitrilo, a uma temperatura compreendida entre a ambiente e 100 °C.

Por outro lado, os compostos quirais de fórmula geral (I) correspondentes aos enantiómeros (1*R*,2*R*) ou (1*S*, 2*S*) dos diastereoisómeros *treo* podem ser igualmente obtidos por separação dos compostos racémicos por cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC) numa coluna quiral, ou por desdobramento da amina racémica de fórmula geral (II) com utilização de um ácido quiral, tal como o ácido tartárico, ácido canforsulfónico, ácido dibenzoiltartárico, *N*-acetil-leucina, por uma recristalização fraccionada e, de um modo preferido, de um sal diastereoisomérico num solvente de tipo álcool seja por síntese enantiosselectiva de acordo com o esquema 2, com utilização de uma amida de Weinreb quiral de fórmula geral (IV).

A amida de Weinreb de fórmula (IV) racémica ou quiral pode ser preparada de acordo com um método análogo ao descrito em *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, (2000), 979-988 e *J. Med. Chem.*, **41**, (1998), 591-601. O composto fenil-litiado de fórmula geral (V), em que X representa um átomo de hidrogénio está disponível comercialmente. Os seus derivados substituídos podem ser preparados de acordo com um método análogo ao descrito em *Tetra. Lett.*, **57**, 33, (1996), 5905-5908. Um éter de piridilcetoxima de fórmula (XI) pode ser preparado de acordo com um método análogo ao descrito no pedido de patente EP-0366006. A amina de fórmula geral (IX), em que X representa um átomo de hidrogénio, pode ser preparada em série quiral, de acordo com um método descrito na patente US-2928835. Por fim, a amina de fórmula geral (XIII) pode ser preparada de acordo com um método análogo ao descrito em *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, **12**, (1984), 4893-4906 e *Synthesis*, (1976), 593-595.

Os ácidos e cloretos de ácidos de fórmula geral (III) estão comercialmente disponíveis, excepto no caso do ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzóico. Pode-se preparar este último por cloração do ácido 4-amino-5-trifluorometilbenzóico com o cloreto de sulfúrio num solvente clorado, tal como o clorofórmio, de acordo com um método análogo ao descrito em *Arzneim. Forsch.*, **34**, 11a, (1984), 1668-1679.

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação de alguns compostos da invenção. As microanálises elementares, e os espectros I.V. e R.M.N. e a HPLC numa coluna quiral confirmam as estruturas e as purezas enantiométricas dos compostos obtidos.

Os números indicados entre parênteses nos títulos dos exemplos correspondem aos da 1ª coluna da tabela dada a seguir.

Nos nomes dos compostos, o traço "-" faz parte da palavra, e o traço "_" serve para o corte no fim da linha; este suprime-se na ausência de corte, e não deve ser substituído nem por um traço normal nem por um espaço.

Exemplo 1 (Composto N°33).

Cloridrato de treo-2-cloro-N-[(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

1.1. 2-benzoilpiperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Num balão de 250 mL, sob atmosfera de árgon, introduziu-se 8,0 g (29,4 mmoles) de 2-(N-metoxil-N-metilcarbamoil)piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo em 100 mL de éter dietílico anidro, arrefeceu-se o meio a -25 °C, adicionou-se, gota a gota,

16 mL (29,4 mmoles) de uma solução 1,8 M de fenil-lítio numa mistura 70/30 de ciclo-hexano e de éter dietílico e manteve-se a agitação durante 2 h.

Após hidrólise com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separou-se a fase aquosa, extraiu-se com acetato de etilo, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obteve-se 2 g de sólido branco.

1.2. treo-[hidroxi(fenil)metil]piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Num balão de 250 mL, sob atmosfera de árgon, introduziu-se 2,0 g (6,9 mmoles) de 2-benzoilpiperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo em 30 mL de éter dietílico anidro, arrefeceu-se a solução a -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 20,7 mL (20,7 mmoles) de uma solução 1 M de tri-sec-butilboro-hidreto de lítio no éter dietílico e manteve-se a agitação durante 3 h.

Hidrolisou-se a mistura com 16 mL de água e 16 mL de uma solução aquosa a 35% de peróxido de hidrogénio, e deixou-se a mistura voltar à temperatura ambiente agitando durante 2 h. Diluiu-se com água e acetato de etilo, separou-se a fase aquosa, e extraiu-se com acetato de etilo. Depois da lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purificou-se o resíduo por

cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obteve-se 2,0 g de produto oleoso.

1.3. treo-fenil(piperidin-2-il)metanol.

Num balão de 250 mL colocou-se uma solução de 2,0 g (6,9 mmoles) de treo-[hidroxi(fenil)metil]piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo em 40 mL de metanol, adicionou-se uma solução aquosa de potassa preparada a partir de 2 g de potassa em pastilhas e 20 mL de água, e aqueceu-se a mistura até ao refluxo durante 2 h.

Arrefeceu-se a mistura, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se de água e extraiu-se a mistura várias vezes com diclorometano. Depois da lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de magnésio, filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obteve-se 1 g de sólido branco.

Ponto de fusão: 172-174 °C.

1.4. treo-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanol.

Num balão de 100 mL colocou-se uma solução de 1 g (5,2 mmoles) de treo-fenil(piperidin-2-il)metanol em 30 mL de *N,N*-dimetilformamida anidro, adicionou-se 0,39 mL (5,2 mmoles) de bromoetano e 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonato de potássio, e aqueceu-se a mistura a 80 °C durante 2 h.

Arrefeceu-se à temperatura ambiente, hidrolisou-se por adição de água e extraiu-se várias vezes com acetato de etilo. Depois da lavagem das fases orgânicas reunidas com água, depois uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secagem sobre sulfato de magnésio, filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol. Obteve-se 0,8 g de composto oleoso.

1.5. treo-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanamina.

Num balão de 100 mL, sob atmosfera de árgon, introduziu-se 0,8 g (3,65 mmoles) de treo-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanol e 0,48 mL (3,65 mmoles) de trietilamina em 20 mL de diclorometano anidro, arrefeceu-se a mistura a 0 °C, adicionou-se 0,28 mL (3,63 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo e deixou-se a mistura voltar lentamente à temperatura ambiente durante 2 h e concentrou-se sob pressão reduzida.

Num autoclave munido de uma agitação magnética e arrefecido à -50 °C introduziu-se amoníaco liquefeito e adicionou-se o metanossulfonato previamente preparado em solução, em 10 mL de etanol absoluto, fechou-se o autoclave e manteve-se a agitação durante 48 h.

Transferiu-se a mistura para um balão, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Obteve-se 0,3 g de composto oleoso que se utilizou tal e qual na etapa seguinte.

1.6. Cloridrato de treo-2-cloro-*N*-[(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

Num balão de 50 mL, adicionou-se 0,3 g (1,37 mmole) de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzóico, 0,26 g (1,37 mmole) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,19 g (1,37 mmole) de 1-hidroxibenzotriazole em solução em 10 mL de diclorometano e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 min.

Adicionou-se 0,3 g (1,37 mmole) de treo-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanamina em solução em alguns mL de diclorometano e prosseguiu-se a agitação durante 5 h.

Hidrolisou-se a mistura com de água, extraiu-se várias vezes com diclorometano. Depois da lavagem das fases orgânicas com água, depois com uma solução aquosa de soda a 1 N, secagem sobre sulfato de magnésio, filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Obteve-se 0,25 g de produto oleoso.

Dissolveu-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adicionou-se 5,9 mL de uma solução 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol, e concentrou-se a mistura sob pressão reduzida afim

de reduzir o volume do solvente. Após trituração, isolou-se finalmente 0,15 g de cloridrato sob a forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 230-232 °C.

Exemplo 2 (Composto N° 18).

Cloridrato de 2-cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

2.1. (2*S*)-2-benzoilpiperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Num balão de 500 ml, sob atmosfera de azoto, introduziu-se 11,8 g (43,3 mmoles) de (2*S*)-2-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo em 100 mL de éter dietílico anidro, arrefeceu-se o meio a -23 °C, adicionou-se, gota a gota, 21,6 mL (43,2 mmoles) de uma solução 1,8 M de fenil-lítio numa mistura 70/30 de ciclo-hexano e de éter dietílico e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 h. Após hidrólise com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obteve-se 4,55 g de produto sólido.

Ponto de fusão: 123-125 °C.

$[\alpha]^{25}_D = -24,5^\circ$ (c=2,22; CH₂Cl₂) ee=97,2%.

2.2. (1S)-2-[(2S)-hidroxi(fenil)metil]piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Num balão de 500 mL, sob atmosfera de azoto, introduziu-se 4,68 g (16,2 mmoles) de (2S)-2-benzoilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo em 170 mL de tetra-hidrofurano anidro, arrefeceu-se a solução a -78 °C, adicionou-se, gota a gota, 48,5 mL (48,5 mmoles) de uma solução 1 M de L-Selectride® (tri-sec-butilboro-hidreto de lítio) no tetra-hidrofurano, e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 h.

Hidrolisou-se a 35% de peróxido de hidrogénio, e deixou-se a mistura voltar à temperatura ambiente agitando durante 2 h.

Diluiu-se com água e acetato de etilo, separou-se a fase aquosa, extraiu-se com acetato de etilo. Depois da lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem, secagem sobre sulfato de sódio, filtração e evaporação purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano.

Obteve-se 4,49 g de um óleo amarelo pálido.

$[\alpha]^{25}_D = +63,75^\circ$ (c=0,8 ; CH₂Cl₂) ee=97,8 %.

2.3. (1*S*)-[(2*S*)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanol.

Num balão de 200 mL, sob atmosfera de azoto, introduziu-se 2,96 g (78,1 mmoles) di-hidreto de alumínio e lítio em 50 mL de tetra-hidrofurano anidro, aqueceu-se a mistura até ao refluxo, adicionou-se 4,49 g (15,4 mmoles) de uma solução de (1*S*)-2-[(2*S*)-hidroxi(fenil)metil]piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo em 35 mL de tetra-hidrofurano e manteve-se a mistura em refluxo durante 3,5 h.

Arrefeceu-se, hidrolisou-se lentamente com uma solução 0,1 M de di-tartarato de potássio e de sódio e deixou-se a mistura sob agitação durante uma noite.

Filtrou-se e lavou-se o precipitado com tetra-hidrofurano, depois concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida.

Obteve-se 2,95 g de um produto oleoso incolor.

2.4. (1*S*)-[(2*S*)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina.

Num balão de 250 mL, sob atmosfera de azoto, introduziu-se 2,95 g (14,4 mmoles) de (1*S*)-[(2*S*)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanol e 2 mL (14,4 mmoles) de trietilamina em 70 mL de diclorometano anidro, arrefeceu-se o meio a 0 °C, adicionou-se 1,1 mL (14,4 mmoles) de cloreto de metano sulfonilo, deixou-se a mistura voltar lentamente à temperatura ambiente durante 2 h e concentrou-se sob pressão reduzida.

Num autoclave munido de uma agitação magnética e arrefecido a -50 °C introduziu-se amoníaco liquefeito, adicionou-se uma solução de metanossulfonato bruto previamente preparada em solução em 30 mL de etanol absoluto, fechou-se o autoclave e manteve-se a agitação durante 48 h.

Transferiu-se a mistura para um balão e isolou-se a amina sob a forma de produto oleoso se utilizou tal e qual na etapa seguinte.

2.5. Cloridrato de 2-cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

Utilizando o modo operacional descrito no ponto 1.6, a partir de 1 g (4,9 mmoles) de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzóico, 0,9 g (4,9 mmoles) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,66 g (4,6 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazole e 1 g (4,9 mmoles) de (1*S*)-[(2*S*)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina, obteve-se, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol, 0,45 g de produto sob a forma de base.

Dissolveu-se este último em alguns mL de propan-2-ol, adicionou-se 10,9 mL de uma solução 1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentrou-se a mistura sob pressão reduzida, para diminuir o volume de solvente.

Após trituração, isolou-se finalmente 0,37 g de cloridrato sob a forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 230-232 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +70,3^\circ$ (c=0,825; CH₃OH) ee>99%.

Exemplo 3 (Composto N°24).

Cloridrato de treo-4-amino-3-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1.

3.1. Trifluorometanossulfonato de 2-(benziloxiiminofenilmetil)-1-metilpiridínio.

A uma suspensão de 35 g (120 mmoles) de fenil(piridin-2-il)metanona O-benziloxima em 200 mL de éter dietílico, adicionou-se, gota a gota, e a 0 °C, 17,4 mL (120 mmoles) de trifluorometanossulfonato de metilo e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 h. Recolheu-se o precipitado formado por filtração e secou-se sob pressão reduzida.

Obteve-se 49 g de produto que se utilizou tal e qual na etapa seguinte.

3.2. Etanodioato de treo-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina 2:1.

Num frasco de Parr colocou-se 14,8 g (31,89 mmoles) de trifluorometanossulfonato de 2-(benziloxiiminofenilmetil)-1-metilpiridínio e 0,74 g de óxido de platina em 50 mL de etanol e 50 mL de ácido clorídrico 1 N e efectuou-se uma hidrogenação durante 5 h.

Evaporou-se o etanol sob pressão reduzida, extraiu-se o resíduo com diclorometano, separou-se a fase aquosa, adicionou-se uma solução de amoníaco e extraiu-se com diclorometano. Depois da lavagem das fases orgânicas reunidas, secagem sobre sulfato de sódio, filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obteve-se 6,7 g de produto oleoso compreendendo 10% de diastereoisómeros eritro.

Preparou-se o etanodioato dissolvendo estes 6,7 g de base no metanol, por acção de dois equivalentes de ácido etanodióico dissolvidos no mínimo de metanol.

Purificou-se o sal obtido por recristalização numa mistura de metanol e éter dietílico.

Isolou-se finalmente 4,7 g de etanodioato do diastereoisómero treo puro.

Ponto de fusão: 156-159 °C.

3.3. Ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzóico.

Num balão de 500 mL colocou-se 7,8 g (40 mmoles) de ácido 4-amino-5-trifluorometilbenzóico em 80 mL de clorofórmio na presença de 9,97 mL (50 mmoles) de cloreto de sulfúrio e agitou-se a mistura em refluxo durante uma noite.

Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, recupera-se o resíduo com água e amoníaco e extraiu-se a mistura com diclorometano. Acidificou-se a fase aquosa, recolheu-se o

precipitado formado por filtração e secou-se sob pressão reduzida.

Obteve-se 9 g de produto.

Ponto de fusão: 229-235 °C.

3.4. Cloridrato de treo-4-amino-3-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1.

Num balão de 100 mL colocou-se 0,52 g (2,15 mmoles) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzóico, 0,37 g (1,96 mmole) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,26 g (1,96 mmole) de 1-hidroxibenzotriazole em 5 mL de 1,2-dicloroetano e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 10 min. Adicionou-se 0,4 g (1,96 mmole) de treo-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina em solução em 5 mL de 1,2-dicloroetano e deixou-se a mistura sob agitação durante 12 h.

Hidrolisou-se com água, adicionou-se potassa em pastilhas até obter um pH básico, e extraiu-se a mistura com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol.

Isolou-se 0,4 g de composto sob a forma de base.

Dissolveu-se em alguns mL de propan-2-ol, adicionou-se 9,4 mL de uma solução 0,1 N de ácido clorídrico no propan-2-ol, e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Recolheu-se o resíduo e secou-se no vazio.

Obteve-se 0,285 g de produto sólido.

Ponto de fusão: 270-272 °C.

Exemplo 4 (Composto N° 25).

Cloridrato de 4-amino-3-cloro-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1.

4.1. (1*R*)-[(2*R*)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina.

Num balão de 4 L introduziu-se 80 g (390 mmoles) de treó-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina em solução em 300 mL de metanol e 68 g (390 mmoles) de *N*-acetil-D-leucina em solução em 450 mL de metanol. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida e recristalizou-se o resíduo em 1100 mL de propan-2-ol. Obteve-se 72 g de sais de (1*R*)-[(2*R*)-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina. Repetiu-se três vezes a recristalização e obteve-se finalmente 15 g de sal de (1*R*)-[(2*R*)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina.

Ponto de fusão: 171,5 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (c=1 ; CH₃OH) ee>99%.

4.2. Cloridrato de 4-amino-3-cloro-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1.

Utilizando o modo operacional descrito no ponto 3.4 acima, a partir de 1,04 g (4,37 mmoles) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzóico, de 0,46 g (3,97 mmoles) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, de 0,53 g (3,97 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazole e de 1,5 g (3,97 mmoles) de (1*R*)-[(2*R*)-metilpiperidin-2-il]fenilmetanamina, obteve-se 1,12 g de produto sob a forma de base.

Preparou-se o cloridrato adicionando 28,2 mL de uma solução 0,1 N de ácido clorídrico no propan-2-ol a uma solução de 1,12 g de base em solução em alguns mL de propan-2-ol. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, recolheu-se o sólido obtido e secou-se sob pressão reduzida.

Isolou-se finalmente 0,9 g de cloridrato sob a forma de um sólido branco. Ponto de fusão: 175-185 °C.

$[\alpha]^{25}_D = +18,4^\circ$ (c=0,091; CH₃OH) ee=97,8%.

Exemplo 5 (Composto N° 36).

Cloridrato de treo-2-cloro-*N*-[fenil(piperidin-2-il)metil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

5.1. 2-cloro-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-3-trifluorometilbenzamida.

Num balão de 250 mL colocou-se 1,61 g (7,16 mmoles) de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzóico, 1,4 g (7,28 mmoles) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,218 g (1,79 mmole) de 4-dimetilaminopiridina em solução em 60 mL de diclorometano, agitou-se a mistura durante 15 min, adicionou-se 1,1 g (5,97 mmoles) de fenil(piridin-2-il)metanamina em solução em 60 mL de diclorometano e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 h.

Hidrolisou-se adicionando água, adicionou-se uma solução de soda aquosa a 35%, separou-se a fase orgânica, lavou-se com água, depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano e de metanol e isolou-se finalmente 1,34 g de produto sob a forma de óleo amarelo que cristaliza, e que se utilizou tal e qual na etapa seguinte.

5.2. Cloridrato de treo-2-cloro-*N*-[fenil(piperidin-2-il)-metil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1.

Num frasco de Parr colocou-se uma solução de 4,17 g (10 mmoles) de 2-cloro-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-3-trifluorometilbenzamida em 43 mL de ácido acético glacial, adicionou-se 0,1 g de paládio em carbono a 5% e efectuou-se uma hidrogenação sob 0,35 Mpa a 50 °C durante 3 h.

Após voltar à temperatura ambiente, eliminou-se o catalizador por filtração, concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida, recuperou-se o resíduo com água e acetato de etilo, adicionou-se soda concentrada e extraiu-se a mistura várias vezes com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água, depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por duas cromatografias sucessivas sobre coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de 100/0 a 95/5 de diclorometano e de metanol, para separar o produto de partida que não reagiu.

Isolou-se 0,8 g de diastereoisómeros treo (menos polar).

Preparou-se o cloridrato dissolvendo em alguns mL de propan-2-ol e adicionando 20 mL de uma solução 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol. Evaporou-se parcialmente o solvente sob pressão reduzida, obteve-se um sólido branco por trituração, recolheu-se por filtração e secou-se sob pressão reduzida.

Obteve-se finalmente 0,6 g de cloridrato.

Ponto de fusão: 234-235 °C.

Exemplo 6 (Composto N° 37).

Cloridrato de 2-cloro-*N*-[(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]-metil]-3-(trifluorometil)benzamida 1:1.

Num frasco de 500 mL munido de uma agitação magnética, de uma circulação de argon e de um refrigerador, introduziu-se 8,36 g (3 eq.) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico em solução em 100 mL de diclorometano anidro. Adicionou-se 0,2 g (0,01 eq.) de tetraquistrifenilfosfina de paládio e aqueceu-se o meio reaccional a 35 °C. Adicionou-se uma solução de 7,8 g (19,18 mmoles) de *N*-[(*S*)-[(2-*S*)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)-metil]-2-cloro-3-((trifluorometil)benzamida (obtido de acordo com um modo operacional análogo ao do exemplo 1), e seguindo-se a evolução da reacção por cromatografia em camada fina. Adicionou-se 100 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, decantou-se e extraiu-se a fase aquosa duas vezes com 100 mL de diclorometano, lavou-se as fases orgânicas reunidas com 100 mL de água, depois 100 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

Obteve-se 10,15 g de sólido bege que se purificou por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano contendo 0,4% de uma solução de amoníaco a 33%.

Isolou-se 4,8 g de sólido esbranquiçado. Dissolveu-se este último em 50 mL de propan-2-ol e adicionou-se 125 mL de uma solução 0,1 N de ácido clorídrico em propan-2-ol e concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para diminuir o volume de solvente.

Após trituração isolou-se 4,33 g de cloridrato sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão: 223-225 °C.

$[\alpha]^{25}_D = +80,7^\circ$ (c=0,5 ; CH₃OH) ee>98%.

Exemplo 7 (Compostos N° 69 e 70).

2-Cloro-*N*-[[1-metil-1-oxido-piperidin-2-il](fenil)metil]-3-trifluorometilbenzamida.

Num balão de 50 mL munido de uma agitação magnética, introduziu-se 0,54 g (1,3 mmole) de *treo*-2-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida em 20 mL de diclorometano anidro a 0 °C, adicionou-se uma solução de 0,28 g (1,2 eq.) de ácido 3-cloroperbenzóico em 5 mL de diclorometano e deixou-se voltar à temperatura ambiente sob agitação durante 12 h.

Adicionou-se 30 mL de água, decantou-se e extraiu-se a fase aquosa duas vezes com 30 mL de diclorometano, lavou-se as fases reunidas com 100 mL de água, depois 100 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, e eliminou-se os solventes sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com uma mistura de 90/10 de diclorometano e de metanol em 40 min.

Isolou-se 0,15 g do primeiro isómero *N*-óxido (Ponto de fusão: 100-102 °C) e 0,03 g do de acordo com isómero *N*-óxido (Ponto de fusão: 126-128 °C).

Exemplo 8 (Composto N° 71).

Iodeto de (2*S*)-2[(1*S*)-[[2-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]-amino](fenil)metil]-1,1-dimetilpiperidínio.

Num frasco de 50 mL munido de uma agitação magnética, de uma circulação de árgon e de um refrigerador, introduziu-se 0,15 g (0,36 mmole) de 2-cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida em solução em 20 mL de acetonitrilo, adicionou-se 0,5 mL de iodometano e aqueceu-se a 80 °C durante 2 h.

Concentrou-se uma parte do meio reaccional, o sal de amónio precipitou, filtrou-se e secou-se sob pressão reduzida. Isolou-se 0,17 g de sólido amarelo.

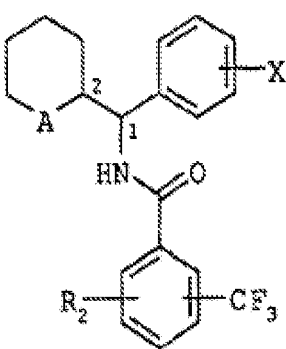
Ponto de fusão: 121-123 °C.

A tabela 1 que se segue ilustra as estruturas químicas de alguns compostos da invenção.

Na coluna "A", cC_3H_5 designa um grupo ciclopropilo. Na coluna "CF₃" está indicada a posição do grupo CF₃ na fórmula geral (I). Na coluna "R₂", C₆H₅ designa um grupo fenilo. Na coluna "Sal", "-" designa um composto no estado de base, "HCl" designa um cloridrato e "tfa" designa um trifluoroacetato.

A tabela 2 ilustra as propriedades físicas, pontos de fusão e capacidades rotatórias, de alguns compostos.

Tabela 1

						
N°	estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
1	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	4-CF ₃	HCl
3	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	6-CF ₃	HCl
4	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	5-Cl	HCl
5	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	4-F	-
6	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	5-CF ₃	-
7	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	3-Cl	HCl

(continuação)

N°	estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
8	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	4	2, 6- Cl ₂	HCl
9	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	4	2-Cl	HCl
10	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	4	3-Cl	HCl
11	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	4-F	HCl
12	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	H	HCl
13	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
14	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
15	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
16	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	5-CF ₃	HCl
17	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
18	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
19	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
20	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	4-Cl	HCl
21	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	2-F	-

(continuação)

N°	estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
23	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	2- OCH ₃ , 4-C ₆ H ₅	HCl
24	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	3-Cl, 4-NH ₂	HCl
25	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)	N-CH ₃	H	5	3-Cl, 4-NH ₂	HCl
26	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	2-CH ₃	3	2-Cl	HCl
27	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	2, 6- Cl ₂	HCl
28	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	2, 6- Cl ₂	HCl
29	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
30	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	4- C(CH ₃)	3	2-Cl	tfa
33	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
34	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	4-CH ₃	3	2-Cl	HCl
35	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	4-Cl	HCl
36	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	3	2-Cl	HCl
37	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	3	2-Cl	HCl
38	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)	NH	H	3	2-Cl	HCl

(continuação)

N°	estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
39	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- CH ₂ CH (CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
40	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- CH ₂ CH (CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
41	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
42	42 (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) HCl	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
43	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ cC ₃ H ₅	H	3	2-Cl	HCl
44	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
45	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH (CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
46	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₃ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
47	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ C=CH	H	3	2-Cl	HCl
48	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ C ₆ H ₅	H	3	2-Cl	HCl
49	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ [3, 4- (OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃]	H	3	2-Cl	-
50	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	5	2-CH ₃	HCl
51	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₃ CF ₃	H	3	2-Cl	HCl
52	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
53	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-CH ₃	HCl
54	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
55	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	3	2-Cl	HCl
56	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	3	2-CH ₃	HCl

(continuação)

N°	estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
57	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
58	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
59	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	3	2-Cl	HCl
60	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	3	2-Cl	HCl
61	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	3	2-CH ₃	HCl
62	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	2	4-CF ₃	HCl
65	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	3	H	HCl
66	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	3	2-F	HCl
67	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	3	5-CF ₃	HCl
68	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	NH	H	2	5-CF ₃	HCl
69	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N ⁺ (O ⁻)CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
70	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N ⁺ (O ⁻)CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
71	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	N ⁺ (CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
Composto N° 69: diastereoisômero mais polar						
Composto N° 70: diastereoisômero menos polar						

Tabela 2

N°	F (°C)	$[\alpha]^{25}_D$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237,5-238,5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67,7 (c=0,26; CH ₃ OH)
15	95-100	-66,5 (c=0,275 ; CH ₃ OH)
16	200-201,5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70,7 (c=0,825 ; CH ₃ OH)
19	243-248	-74,26 (c=0,715; CH ₃ OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-

(continuação)

N°	F (°C)	$[\alpha]^{25}_D$
25	175-185	+18,4 (c=0,091; CH ₃ OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50,53 (c=0,56; CH ₃ OH)
29	109-111	-
30	236-238	+50,23 (c=0,325; CH ₃ OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	
34	222-224	+70,9 (c=0,573; CH ₃ OH)
35	258-259	-
36	234-235	-
37	223-225	+80,7 (c=0,5; CH ₃ OH)
38	217-219	-74,2 (c=0,51; CH ₃ OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67,3 (c=0,854; CH ₃ OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80,7 (c=0,896; CH ₃ OH)
43	200-202	+71,7 (c=0,882; CH ₃ OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18,1 (c=1; CH ₃ OH)

(continuação)

N°	F (°C)	$[\alpha]^{25}_D$
46	200-202	+79,7 (c=0,798; CH ₃ OH)
47	79-81	-
48	216-218	+66,4 (c=1; CH ₃ OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57,9 (c=0,87; CH ₃ OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56,3 (c=0,59; CH ₃ OH)
58	224-226	+74,90 (c=0,66; CH ₃ OH)
59	138-140	
60	104-106	+78,5 (c=0,57; CH ₃ OH)
61	214-216	+54,8 (c=0,2; CH ₃ OH)
62	135-137	+86,3 (c=0,5; CH ₃ OH)
63	194-196	+61,5 (c=0,5; CH ₃ OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	

(continuação)		
N°	F (°C)	$[\alpha]^{25}_D$
71	121-123	

Os compostos da invenção foram submetidos a uma série de ensaios farmacológicos que puseram em evidência o seu interesse como substâncias com actividades terapêuticas.

Estudo do transporte da glicina nas células SK-N-MC que expressam o transportador humano glyt1 nativo.

A captura de [^{14}C]glicina foi estudada nas células SK-N-MC (células neuro-epiteliais humanas) que expressam o transportador humano glyt1 nativo através da medida da radioactividade incorporada na presença ou na ausência do composto a testar. As células foram cultivadas em monocamada durante 48 h em placas pré-tratadas com fibronectina a 0,02%. No dia da experiência, o meio de cultura foi eliminado e as células foram lavadas por um tampão Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazino-1-etanossulfónico) a pH 7,4. Após 10 min de pré-incubação a 37 °C na presença, seja de tampão (lote testemunha), seja de composto a testar a diferentes concentrações ou de 10 mM de glicina (determinação da captura não específica), 10 μM de [^{14}C]glicina (actividade específica 112 mCi/mmol) foram a seguir adicionados. A incubação prosseguiu durante 10 min a 37 °C, e a reacção foi interrompida por 2 lavagens com um tampão Krebs-HEPES a pH 7,4. A radioactividade incorporada pelas células foi então calculada após a adição de 100 μL de líquido de cintilação e agitação durante 1 h. A contagem foi realizada num contador Microbeta Tri-lux™. A eficácia do composto foi determinada pela

IC₅₀, concentração do composto que diminui em 50% a captura específica de glicina, definida pela diferença de radioactividade incorporada pelo lote testemunha e o lote que recebeu a glicina a 10 mM.

Os compostos da invenção, neste teste, possuem uma IC₅₀ na ordem de 0,0001 a 10 µM.

Estudo ex vivo da actividade inibidora de um composto sobre a captura da [¹⁴C]glicina no homogenato cortical de murganhos.

Doses crescentes do composto a estudar são administradas por via oral (preparação por trituração da molécula a testar num almofariz numa solução de Tween/Methocel™ a 0,5% em água destilada) ou intraperitoneal (dissolução da molécula a testar em soro fisiológico ou preparação por trituração num almofariz numa solução de Tween/methocel a 0,5% em água, de acordo com a solubilidade da molécula) sobre os murganhos machos OF1 Iffa Crédo de 20 a 25 g no dia da experiência. O grupo testemunha foi tratado pelo veículo. As doses em mg/kg, a via de administração e o tempo de tratamento são determinados em função da molécula a estudar.

Após eutanásia por decapitação dos animais a um dado tempo após a administração, o córtex de cada animal foi rapidamente extraído em gelo, pesado e conservado a 4 °C ou congelado a -80 °C (nos dois casos as amostras foram conservadas 1 dia no máximo). Cada amostra é homogeneizada num tampão Krebs-HEPES a pH 7,4 na proporção de 10 mL/g de tecido. Foram incubados 20 µL de cada homogenato durante 10 min à temperatura ambiente na presença de 10 mM de L-alanina e de tampão. A captura não

específica foi determinada pela adição de 10 mM de glicina ao grupo testemunha. A reacção foi interrompida por filtração no vazio e a radioactividade retida foi estimada por cintilação sólida por contagem num contador Microbeta Tri-lux™.

Um inibidor da captura da [^{14}C]glicina diminuirá a quantidade de radioligando incorporada em cada homogenato. A actividade do composto foi avaliada pela sua DE_{50} , dose que inibe 50% da captura da [^{14}C]glicina em relação ao grupo testemunha.

Os compostos da invenção mais potentes, neste teste, possuem uma DE_{50} de 0,1 a 5 mg/kg por via intraperitoneal ou por via oral.

Estudo do transporte da glicina no homogenato de medula espinal de murganhos.

A captura de [^{14}C]glicina pelo transportador glyt2 foi estudada no homogenato de medula espinal de murganhos através da medição da radioactividade incorporada na presença ou na ausência de composto a estudar.

Após eutanásia dos animais (murganhos machos OF1 Iffa Créo pesando 20 a 25 g no dia da experiência), a medula espinal de cada animal foi rapidamente extraída, pesada e conservada em gelo. As amostras foram homogeneizadas em tampão Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazino-1-etanossulfónico], pH 7,4, na proporção de 25 mL/g de tecido. Foram pré-incubados 50 μL de homogenato durante 10 min a 25 °C na presença de tampão Krebs-HEPES, pH 7,4 e do composto a estudar a diferentes concentrações, ou de 10 mM de glicina para determinar a captura

não específica. A [^{14}C]glicina (actividade específica = 112 mCi/mmol) foi depois adicionada durante 10 min a 25 °C para uma concentração final de 10 μM . A reacção foi interrompida por filtração sob vácuo e a radioactividade foi estimada por cintilação sólida por contagem num contador Microbeta Tri-luxTM. A eficácia do composto foi determinada pela concentração de IC_{50} capaz de diminuir em 50% a captura específica de glicina, definida pela diferença de radioactividade incorporada pelo lote testemunha e o lote que recebeu a glicina a 10 mM.

Os compostos da invenção neste teste, possuem uma IC_{50} da ordem dos 0,0001 até 10 μM .

Estudo ex vivo da actividade inibidora de um composto sobre a captura da [^{14}C]glicina no homogenato espinal de murganhos.

As doses crescentes do composto a estudar são administradas por via oral (preparação por trituração do composto a testar num almofariz, numa solução de Tween/MethocelTM a 0,5% em água destilada) ou intraperitoneal (composto a testar em soro fisiológico ou triturado num almofariz, numa solução de Tween/MethocelTM a 0,5% em água destilada) a murganhos machos OF1 Iffa Créo de 20 a 25 g no dia da experiência. O grupo testemunha é tratado com o veículo. As doses em mg/kg, a via de administração, o tempo de tratamento assim como o tempo da eutanásia são determinados em função do composto a estudar.

Após eutanásia por decapitação dos animais a um dado tempo após a administração, as medulas são extraídas rapidamente, pesadas e introduzidas em frascos de cintilação de vidro, conservadas em gelo moído ou congeladas a -80 °C (nos dois

casos, as amostras são conservadas no máximo 1 dia). Cada amostra é homogeneizada em tampão Krebs-HEPES a pH 7,4, numa proporção de 25 mL/g de tecido. São incubados 50 µL de cada homogenato durante 10 min à temperatura ambiente na presença de tampão.

A captura não específica foi determinada pela adição de 10 mM de glicina ao grupo testemunha.

A reacção foi interrompida por filtração sob vácuo e a radioactividade foi estimada por cintilação sólida por contagem num contador Microbeta Tri-lux™.

Um inibidor da captura da [¹⁴C]glicina diminuirá a quantidade de radioligando incorporada em cada homogenato. A actividade do composto é avaliada pela sua DE₅₀, dose eficaz que inibe 50% da captura da [¹⁴C]glicina em relação ao grupo testemunha.

Os melhores compostos da invenção possuem, neste teste, uma DE₅₀ de 1 a 20 mg/kg, por via intraperitoneal ou por via oral.

Os resultados dos ensaios efectuados sobre os compostos da invenção de configuração (1*S*,2*S*) e os seus racematos treos de configuração (1*R*,2*R*;1*S*,2*S*) de fórmula geral (I) nos quais R₂ representa um ou vários átomos de halogénio ou grupos trifluorometilo mostram que eles são inibidores do transportador da glicina glyt1 presente no cérebro, tanto *in vitro* como *ex vivo*.

Os resultados sugerem que os compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento de problemas comportamentais associados à demência, a psicoses, em particular a esquizofrenia

(forma deficitária e forma produtiva) e sintomas extrapiramidais agudos ou crónicos induzidos pelos neurolépticos, para o tratamento das diversas formas de ansiedade, ataques de pânico, fobias, problemas de obsessão compulsivos, para o tratamento das diferentes formas de depressão e compreende a depressão psicótica para o tratamento de problemas devido ao abuso ou à privação de álcool, problemas de comportamento sexual, problemas de ingestão de alimentos e para o tratamento da enxaqueca.

Os resultados dos ensaios efectuados sobre os compostos da invenção de configuração (1R,2R) e seus racematos de configuração (1R,2R;1S,2S) na fórmula geral (I) em que R₂ representa independentemente um átomo de halogénio e um grupo amino NR₃R₄ mostram que eles são inibidores do transportador da glicina glyt2, presente maioritariamente na medula espinal, tanto *in vitro* como *ex vivo*.

Estes resultados sugerem que os compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento de contracções musculares dolorosas em reumatologia e em patologia raquidiana aguda, para o tratamento de contracções espásticas de origem medular ou cerebral, para o tratamento sintomático de dores agudas e subagudas de intensidade ligeira a moderada, para o tratamento de dores intensas e/ou crónicas, dores neurogénicas e algias rebeldes, para o tratamento da doença de Parkinson e de sintomas parkinsonianos de origem neurodegenerativa ou induzidos por neurolépticos, para o tratamento de epilepsias generalizadas primárias e secundárias, parciais de sintomatologia simples ou complexa, formas mistas e outras síndromes epilépticas em complemento de um outro tratamento antiepiléptico ou em monoterapia, para o tratamento de apneias do sono e para a neuroprotecção.

Por isso, a presente invenção tem, igualmente, como objecto composições farmacêuticas contendo uma dose eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a invenção, no estado de base ou de sal ou de solvato farmaceuticamente aceitável e em mistura, se necessário, com excipientes convenientes.

Os referidos excipientes são seleccionados de acordo com a forma farmacêutica e o modo de administração desejado.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem, por conseguinte, ser destinadas a administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal, intraocular.

As formas unitárias de administração podem ser, por exemplo, comprimidos, cápsulas de gelatina, grânulos, pós, soluções ou suspensões orais ou injectáveis, pensos transdérmicos ("emplastos"), supositórios. Para a administração tópica podem ser consideradas pomadas, loções e colírios.

As referidas formas unitárias são doseadas para permitir uma administração diária de 0,01 a 20 mg de princípio activo por kg de peso corporal, de acordo com a forme galénica.

Para preparar os comprimidos adicionou-se ao princípio activo, micronizado ou não, um veículo farmacêutico que pode ser composto por diluentes como, por exemplo lactose, celulose microcristalina, amido, e adjuvantes de formulação, tais como ligantes, (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, etc.), agentes de deslizamento, tais como a sílica, lubrificantes, tais como o estearato de magnésio, ácido esteárico, tribe-henato de glicerol, estearilfumarato de sódio.

Também podem ser adicionados agentes humidificantes ou tensioactivos, tais como laurilsulfato de sódio.

As técnicas de realização podem ser a compressão directa, a granulação a seco, a granulação húmida ou a fusão a quente.

Os comprimidos podem ser nus, drageificados, por exemplo por sacarose, ou revestidos com diversos polímeros ou outras matérias apropriadas. Podem ser conhecidos por permitirem uma libertação rápida, retardada ou prolongada do princípio activo graças às matrizes poliméricas ou aos polímeros específicos utilizados no revestimento.

Para preparar as cápsulas de gelatina mistura-se o princípio activo com os veículos farmacêuticos secos (mistura simples, granulação seca ou húmida ou fusão a quente), líquidos ou semi-sólidos.

As cápsulas de gelatina podem ser duras ou moles, em película ou não, de modo a possuírem uma actividade rápida, prolongada ou retardada (por exemplo, por uma forma entérica).

Uma composição sob a forma de xarope ou de elixir ou para administração sob a forma de gotas pode conter o princípio activo juntamente com um edulcorante, de um modo preferido, não calórico, de metilparabeno ou de propilparabeno, como anti-séptico, um agente aromatizante e um corante.

Os pós e grânulos dispersáveis em água podem conter o princípio activo em mistura com agentes de dispersão ou agentes humidificantes, ou agentes dispersantes, tais como a

polivinilpirrolidona, bem como edulcorantes e agentes correctores de gota.

Para a administração rectal, recorre-se a supositórios preparados com ligantes que se fundem à temperatura rectal, por exemplo manteiga de cacau ou polietilenoglicóis.

Para uma administração parentérica, utilizam-se suspensões aquosas, soluções salinas isotónicas ou soluções estéreis injectáveis contendo agentes de dispersão e/ou agentes humidificantes farmacologicamente compatíveis, por exemplo, propilenoglicol ou butilenoglicol.

O princípio activo pode ser formulada igualmente sob a forma de microcápsulas, eventualmente com um ou vários suportes ou aditivos, assim como com uma matriz polimérica ou com uma ciclodextrina (pensos transdérmicos, formas de libertação prolongada).

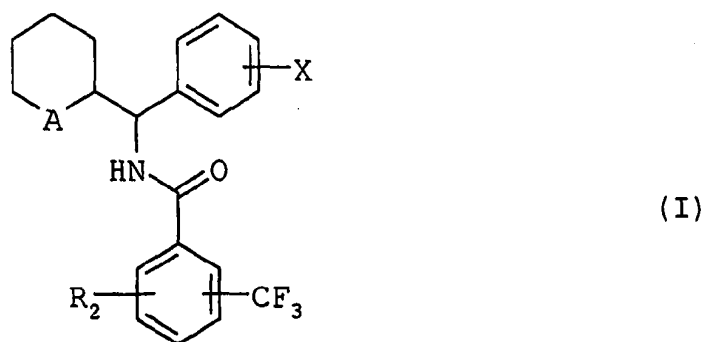
As composições tópicas de acordo com a invenção compreendem um meio compatível com a pele. Elas podem apresentar-se nomeadamente sob a forma de soluções aquosas, alcoólicas ou hidroalcoólicas, de cápsulas de gelatina, emulsões água-em-óleo ou óleo-em-água possuindo o aspecto de um creme ou de um gel, microemulsões, aerossóis, ou ainda sob a forma de dispersões vesiculares contendo os lípidos iónicos e/ou não iónicos. Estas formas galénicas são preparadas de acordo com os métodos usuais dos domínios considerados.

Por último, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter, juntamente com um composto de fórmula geral (I), outros princípios activos que podem ser úteis no tratamento dos problemas e doenças indicados acima.

Lisboa, 30 de Julho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, sob a forma de isómero óptico puro (1*R*,2*R*) ou (1*S*,2*S*) ou sob a forma de diastereoisómero *treo*, correspondendo à fórmula geral (I)



em que A representa

seja um grupo de fórmula geral N-R₁ em que R₁ representa
seja um átomo de hidrogénio, seja um grupo alquilo(C₁-C₇)
linear ou ramificado eventualmente substituído por um ou
vários átomos de flúor, seja um grupo cicloalquilo(C₄-C₇),
seja um grupo cicloalquil(C₃-C₇)- alquilo(C₁-C₃), seja um
grupo fenilalquilo(C₁-C₃) eventualmente substituído por um
ou dois grupos hidroxilo ou metoxilo, seja um grupo
alcenilo(C₂-C₄), seja um grupo alcinilo(C₂-C₄),

seja um grupo de fórmula geral N⁺(O⁻)R₁ em que R₁ é como
definido acima,

seja ainda um grupo de fórmula geral N⁺(R')R₁ em que R'
representa um grupo alquilo(C₁-C₇) linear ou ramificado e R₁
é como definido acima,

X representa um átomo de hidrogénio ou um ou mais substituintes seleccionados entre os átomos de halogénios e os grupos trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄) linear ou ramificado e alcoxilo(C₁-C₄),

R₂ representa seja um átomo de hidrogénio, seja um ou mais substituintes seleccionados entre os átomos de halogénio e os grupos trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), amino de fórmula geral NR₃R₄, em que R₃ e R₄ representam cada um deles, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₄), ou formam com o átomo de azoto que comportam um anel pirrolidina, piperidina ou morfolina, seja um grupo fenilo eventualmente substituído por um átomo ou um grupo tal como definido pelo símbolo X acima,

no estado de base livre ou sal de adição ácido.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A representar um grupo de fórmula geral N-R₁, em que R₁ representa seja um átomo de hidrogénio, seja um grupo alquilo(C₁-C₇) linear ou ramificado eventualmente substituído por um ou vários átomos de flúor, seja um grupo (C₄-C₇)cicloalquilo, seja um grupo cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₃), seja um grupo fenilalquilo(C₁-C₃) eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxilo ou metoxilo, seja um grupo alcenilo(C₂-C₄), seja um grupo alcinilo(C₂-C₄).
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por estar na configuração (1S,2S) e em que R₂ representa um ou vários átomos de halogénio ou grupos trifluorometilo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por estar na configuração (1*R*,2*R*), em que R₂ representa um átomo de halogénio e um grupo amino de fórmula geral NR₃R₄ tal como definido na reivindicação 1.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser escolhido de entre os seguintes compostos:

- Cloridrato de treo-2-Cloro-*N*-[(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida;
- Cloridrato de 2-Cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida;
- 2-Cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida;
- Cloridrato de treo-4-Amino-3-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida;
- Treo-4-Amino-3-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)-fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida;
- Cloridrato de 4-Amino-3-cloro-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida;
- 4-Amino-3-cloro-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida;
- Cloridrato de treo-2-Cloro-*N*-[fenil(piperidin-2-il)metil]-3-trifluorometilbenzamida;

- Cloridrato de 2-Cloro-*N*-[(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-Cloro-*N*-[(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-Cloro-*N*-[[1-metil-1-oxido-piperidin-2-il](fenil)-metil]-3-trifluorometilbenzamida;
- Iodeto de (2*S*)-2[(1*S*)-[(2-Cloro-3-(trifluorometil)-benzoil]amino](fenil)metil]-1,1-dimetilpiperidínio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser escolhido de entre o 2-Cloro-*N*-[(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida ou o seu sal de cloridrato.
7. Medicamento caracterizado por consistir num composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 6.
8. Composição farmacêutica caracterizada por conter um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, associada a um excipiente.
9. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de problemas comportamentais ligados à demência, psicoses, esquizofrenia (forma deficitária e forma produtiva), para o tratamento das diversas formas de ansiedade, para o tratamento das diferentes formas de depressão e compreende a depressão psicótica, para o tratamento de problemas devidos ao abuso de álcool ou à privação de álcool, problemas de

comportamento sexual, problemas de ingestão de alimentos, para o tratamento da enxaqueca, para o tratamento de dores intensas e/ou crónicas, para o tratamento da doença de Parkinson, para o tratamento de epilepsias e outras síndromes epilépticos em complemento de um outro tratamento antiepiléptico.

Lisboa, 30 de Julho de 2007