

(11) Número de Publicação: **PT 1612207 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 211/34** (2006.01) **C07D 211/00** (2006.01)  
**C07B 61/00** (2006.01) **C07D 211/26** (2006.01)  
**C07D 213/00** (2006.01) **C07D 213/40** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **1998.05.26**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2006.01.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.01.07**  
**024/2009**

(73) Titular(es):

**CELGENE CORPORATION**

**86 MORRIS AVENUE SUMMIT, NEW JERSEY**  
**07901**

**US**

(72) Inventor(es):

**SOWMIANARAYANAN RAMASWAMY**  
**VIKRAM KHETANI**

**US**

**US**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA**

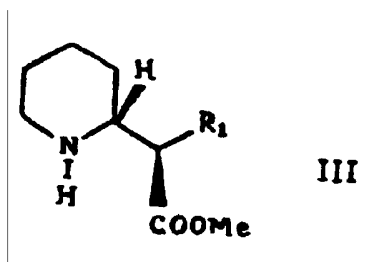
**PT**

(54) Epígrafe: **PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE ESTEREOISÓMEROS DE PIPERIDINA SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 2**

(57) Resumo:

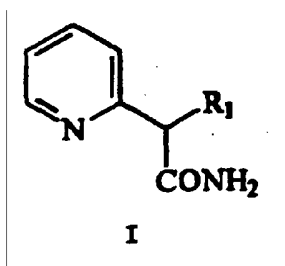
RESUMO**"Processos e intermediários para a preparação de estereoisómeros de piperidina substituídos na posição 2"**

Processo para a preparação de *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-acetatos de metilo de fórmula III

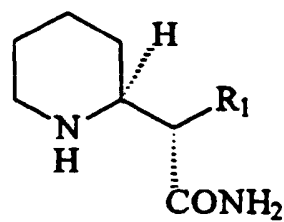


em que  $R_1$  é arilo tendo 6 a 28 átomos de carbono, que compreende os passos de:

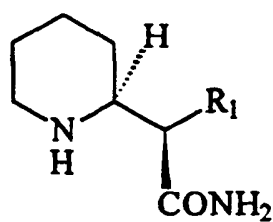
reacção de uma piridina tendo a fórmula I



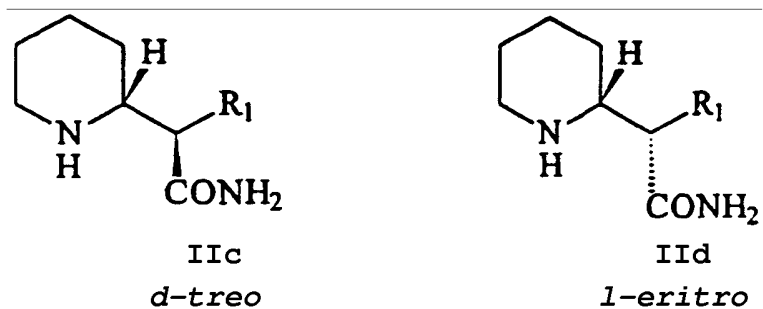
em que  $R_1$  é arilo tendo 6 a 28 átomos de carbono, com hidrogénio num ácido alcanóico tendo 1 a 10 átomos de carbono e na presença de um catalisador para proporcionar uma mistura de estereoisómeros de piperidina *treo* e *eritro* possuindo as fórmulas II a-d:



*l*-treo



*d*-eritro



adição de um alcanoato de alquilo tendo 2 a 20 átomos de carbono à referida mistura, precipitando assim os sais de alcanoato dos referidos estereoisómeros *eritro* preferencialmente em relação aos sais de alcanoato dos referidos estereoisómeros *treo*;

reacção dos referidos sais de alcanoato *eritro* com uma base aquosa para formar os referidos estereoisómeros *eritro*;

reacção dos referidos estereoisómeros *eritro* com um agente resolvente ácido num álcool alquílico tendo 1 a 5 átomos de carbono, formando sais de ácido dos referidos estereoisómeros *l-eritro* preferencialmente em relação aos referidos estereoisómeros *d-eritro*;

reacção dos referidos sais de ácido *l-eritro* com uma base aquosa para formar a referida piperidina *l-eritro*;

reacção da referida piperidina *l-eritro* com um alcóxido de metal alcalino tendo um a 10 átomos de carbono num solvente orgânico, formando-se a referida piperidina *d-treo*; e

conversão da referida piperidina *d-treo* no referido *d-treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-acetato de metilo.

## DESCRIÇÃO

### **"Processos e intermediários para a preparação de estereoisómeros de piperidina substituídos na posição 2"**

#### Campo do invento

Este invento refere-se a processos novos de preparação esterosselectiva de *d-treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-acetatos de metilo.

#### Antecedentes do invento

As piperidinas substituídas têm encontrado uso no tratamento de muitas desordens do sistema nervoso. Por exemplo, tem se usado o metilfenidato para tratar a Desordem da Deficiência de Atenção (ADD), a Desordem da Hiperactividade com Deficiência de Atenção (ADHD) e o declínio cognitivo em pacientes com o Síndroma da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e com o Complexo Relacionado com a SIDA (ARC). (Ver, por exemplo, Greenhill, *Child & Adol. Psych. Clin. N. A.*, 1995, 4, 123, e Brown, *Intl. J. Psychl. Med.*, 1995, 25, 21).

Muitas vias sintéticas correntemente disponíveis para o metilfenidato e outras piperidinas substituídas envolvem a preparação de misturas racémicas (ver, por exemplo, a Patente U.S. 2507631, de Hartmann *et al.*, e a Patente U.S. 2957880, de Rometsch *et al.*). Há no entanto um número de desvantagens associadas às misturas racémicas de tais drogas. A administração corrente de metilfenidato racémico resulta muitas vezes em efeitos secundários notáveis tais como a anorexia, perda de peso, insónia, vertigens e disforia. Adicionalmente, o metilfenidato racémico produz um efeito eufórico quando administrado de modo intravenoso ou através de inalação, e por conseguinte carrega um potencial elevado de abuso da substância em pacientes.

As Patentes U.S. N<sup>os</sup> 2507631 e 2957880 revelam os procedimentos sintéticos onde se prepara o metilfenidato, alternativamente conhecido como  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetato de metilo, através de um processo de vários passos no qual inicialmente se juntam a 2-cloropiridina e o fenil-

acetonitrilo para se formar o  $\alpha$ -pirid-2-il-fenilacetonitrilo. Hidrata-se então o  $\alpha$ -pirid-2-il-fenilacetonitrilo resultante na presença de ácido para dar origem a  $\alpha$ -pirid-2-il-fenilacetamida, a qual, por sua vez, é: (a) ou hidrogenada cataliticamente para dar origem a  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida e então convertida em  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetato de metilo, ou (b) convertida em  $\alpha$ -pirid-2-il-fenilacetato de metilo, o qual, por sua vez, é hidrogenado para dar origem ao  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetato de metilo.

Na primeira concretização da Patente U.S. 2507631 e no processo descrito na Patente U.S. 2957880, separa-se em primeiro lugar a  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida nos racematos diastereoméricos *treo* e *eritro*. Isto realiza-se através da evaporação do solvente utilizado na hidrogenação (isto é, o ácido acético), da adição de hidróxido de sódio para precipitar a base livre de  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida, da recristalização desta amida a partir de acetato de etilo, e da cristalização preferencial da forma *eritro* através da passagem de cloreto de hidrogénio gasoso por uma solução etanólica da amida. Resolve-se então o racemato *eritro* isolado através da formação do sal de *l*-tartarato, realizam-se recristalizações repetidas deste sal a partir de etanol a 96% até se obter uma rotação constante, e precipite a forma *l-eritro* da  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida com hidróxido de sódio. Diz-se que se sujeita a forma *l-eritro* da  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida assim obtida a uma epimerização para dar origem ao diastereómero *d-treo* desejado da  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida através do tratamento com hidróxido de potássio 6M. De acordo com o procedimento revelado, converte-se a  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida assim obtida no *d-treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetato de metilo através de hidrólise e de esterificação.

Alguém na arte levantou dúvidas quanto a qual dos dois procedimentos revelados nas Patentes U.S. N<sup>os</sup> 2507631 e 2957880, de facto, produzia o isómero *d-treo* desejado. Na verdade, J.R. Soares, "Stereochemical Studies on Potential Central Nervous System Active Agents and Studies on the Chemistry of Some 3-Benzoylpiperidines", 1971, Dissertação de Doutoramento da Columbia University, pp. 115, revela que "todas as tentativas de epimerizar as amidas *eritro*

resolvidas nas correspondentes amidas *treo* pelo procedimento esboçado na Patente U.S. 2957880 falharam completamente".

Consequentemente, permanece uma necessidade na arte de procedimentos sintéticos alternativos para a preparação de metilfenidato e de outras piperidinas substituídas.

#### Objectos do invento

É um objecto do presente invento proporcionar processos de preparação de piperidinas substituídas.

Um outro objecto deste invento é proporcionar processos que proporcionem produtos possuindo uma pureza óptica elevada.

É ainda um outro objecto proporcionar processos que prossigam de um modo mais eficaz do que os processos revelados pela arte anterior.

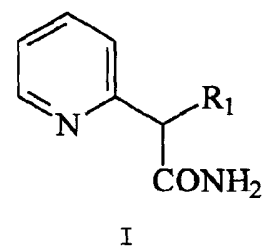
#### Resumo do invento

O presente invento satisfaz estes e outros objectivos, proporcionando os processos das reivindicações independentes 1 a 7 e as características preferidas mas opcionais das reivindicações que dependem daquelas.

#### Descrição detalhada do invento

Este invento proporciona processos novos para a síntese estereosselectiva de *d-treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-acetatos de metilo.

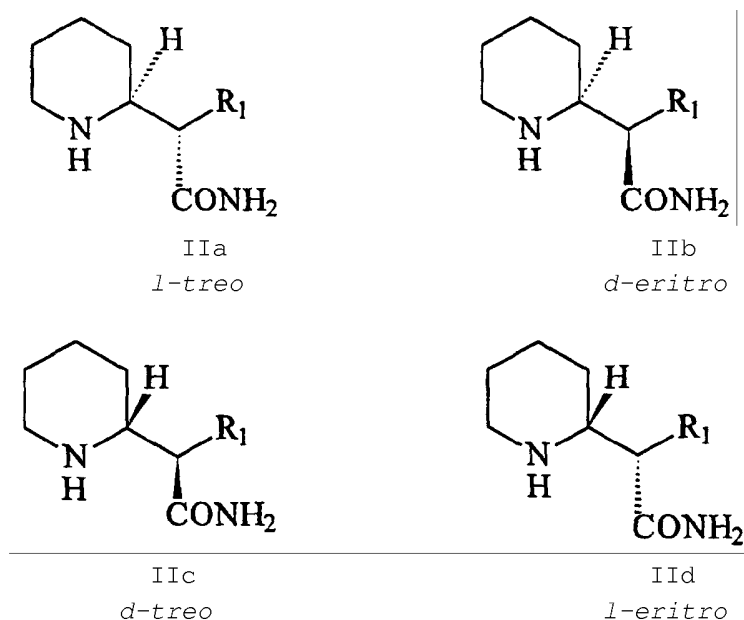
O presente invento refere-se a métodos sintéticos envolvendo a hidrogenação de piridinas possuindo a fórmula I:



onde  $R_1$  é um arilo possuindo cerca de 6 a cerca de 28 átomos

de carbono. Pode efectuar-se esta hidrogenação através de qualquer uma das numerosas técnicas conhecidas na arte. Uma técnica de hidrogenação preferida envolve a reacção da piridina com hidrogénio gasoso na presença de um catalisador apropriado num ácido alcanóico possuindo de 1 a cerca de 10 átomos de carbono. Faz-se a hidrogenação de preferência a 25°C e a 40 psi. Os catalisadores representativos contêm platina, sendo o óxido de platina particularmente preferido. Um ácido alcanóico preferido é o ácido acético.

A hidrogenação da piridina I produz uma mistura de diastereómeros de piperidina IIa-d:



De acordo com o presente invento, descobriu-se de um modo surpreendente que podem se precipitar preferencialmente os diastereómeros *eritro* de uma solução em relação aos diastereómeros *treo* através da adição de um alcanoato de alquilo à mistura reaccional de hidrogenação. Consegue-se de preferência esta precipitação deixando a mistura reaccional em repouso às temperaturas ambientes. Os alcanoatos de alquilo preferidos são aqueles que possuem de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, tal como o acetato de etilo. Uma vez precipitado, pode-se filtrar o sal de alcanoato *eritro*, e podem-se concentrar e ainda tratar as águas-mães com o alcanoato para dar origem a uma segunda recolha de cristais. Em concretizações preferidas, dissolve-se em água o sal

*eritro* que se recolhe e trata-se com uma base aquosa tal como um carbonato, um bicarbonato ou um hidróxido para precipitar a base livre da amida de piperidina numa forma substancialmente pura (isto é, pelo menos 90 por cento pura e, em maior preferência, pelo menos 99 por cento pura).

Reage-se então a mistura de estereoisómeros de amida *eritro* com um agente resolvente ácido num álcool alquílico possuindo de 1 a cerca de 5 átomos de carbono, formando-se preferencialmente por esse meio os sais de ácido dos estereoisómeros *l-eritro* em relação aos estereoisómeros *d-eritro*. A reacção realiza-se de preferência com agitação à temperatura ambiente. Os agentes resolvente representativos incluem o ácido L-(+) ou o ácido D-(-) tartárico, ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico, ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico, ácido L-(-)-málico e ácido (S)-(+)-mandélico. Os álcoois representativos incluem os compostos de cadeia ramificada e linear tais como os álcoois etílico, propílico e *terc*-butílico, sendo particularmente preferido o metanol absoluto. Tipicamente dissolve-se o sal de ácido *l-eritro* em água e trata-se com uma base aquosa tal como um carbonato, um bicarbonato ou um hidróxido para precipitar a base livre da amida de piperidina *l-eritro* numa forma substancialmente pura.

Os processos do invento compreendem ainda a formação de produtos de piperidina *d-treo* numa forma substancialmente pura através da epimerização da base livre *l-eritro* num solvente orgânico usando um alcóxido de metal alcalino possuindo de um a cerca de 10 átomos de carbono. Em concretizações preferidas, efectua-se a epimerização a 70°C num solvente de hidrocarboneto aromático tal como o tolueno usando dois equivalentes de um alcóxido de metal alcalino tal como o *terc*-butóxido de potássio.

Os produtos de *d-treo* piperidina são depois convertidos em *d-treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-acetato de metilo.

Os objectos, as vantagens e as características novas adicionais deste invento irão tornar-se evidentes para os peritos na arte através do exame dos exemplos antecedentes e exemplo seguintes.



Exemplo antecedente 1*Eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida

Hidrogenou-se uma solução de 300 g de  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida em 1,0 L de ácido acético glacial na presença de 5,0 g de óxido de platina a 40°C sob 40 psi de hidrogénio durante 24 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite de 25 g e concentrou-se o filtrado até 750 g e tratou-se com 300 mL de acetato de etilo e deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Filtraram-se os cristais de acetato de *eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida e lavaram-se com acetato de etilo e secaram-se sob vácuo para dar 216 g como primeira recolha. Concentraram-se as águas-mães até 400 g e trataram-se com 300 mL de acetato de etilo para dar uns 91 g adicionais de produto. Dissolveu-se o sal de acetato combinado de *eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida em 1,0 L de água e ajustou-se o pH a 13. Lavou-se a base livre precipitada com água desionizada e secou-se o produto sobre hidróxido de potássio sólido num exsiccador a vácuo para dar 214 g de produto que se recristalizou a partir de 4,0 L de acetato de etilo, dando origem a 175 g de *d,l*-*eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida como um sólido branco.

Exemplo antecedente 2Resolução de *d,l*-*eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida

Adiciona-se a uma solução agitada de 80 g (0,366 mol) de *d,l*-*eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida em 1,92 L de metanol uma solução aquecida de 55,0 g (0,366 mol) de ácido D-(-)-tartárico em 1,92 L de metanol. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 18 horas e recolheram-se os cristais que se formaram por filtração, lavaram-se com metanol frio e secaram-se sob vácuo. Dissolveu-se o sal de tartarato em 0,60 L de água destilada e ajustou-se o pH a 13. Filtrou-se a base livre precipitada da amida *eritro* por sucção, lavou-se com água destilada, filtrou-se por sucção até à secura e secou-se sob vácuo sobre pastilhas de hidróxido de potássio para dar origem a 26 g de *l*-*eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida,  $[\alpha]_D = -59,0^\circ$ , (etanol/água a 60%,  $c = 1,0$ ). A cristalização fraccionada de 40,0 g do produto enriquecido em amida *d*-*eritro* recuperado das águas-mães com ácido L-(+)-tartárico deu origem a 20,7 g da *d*-*eritro*  $\alpha$ -piperid-2-il-

fenilacetamida enantiomérica,  $[\alpha]_D = +61,0^\circ$ , (etanol/água a 60%,  $c = 1,0$ ).

Repetiu-se o procedimento de resolução precedente usando amostras de 0,5 g de *d,l*-eritro ou *d,l*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida e modificando o agente revelador e/ou o solvente como indicado abaixo:

Resolução de <i>d,l</i> -eritro $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida					
Ácido tartárico (equivalentes)	Solvente(s)	Quantidade de solvente (por grama de amida)	Rendimento	$[\alpha]_D$	% ee
L-(+) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	124%	+6,5°	0,0
L-(+) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 90:10	48 mL/g	0%	–	–
L-(+) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 80:20	48 mL/g	0%	–	–
L-(+) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 70:30	48 mL/g	0%	–	–
D-(-) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	72%	-1,3°	0,0
D-(-) (1,0)	EtOH 100%	48 mL/g	112%	0°	–
D-(-) (1,0)	MeOH	48 mL/g	52%	-57,0°	99,8
D-(-) (1,0)	Isopropanol	48 mL/g	76%	0°	–
D-(-) (1,0)	Acetona	48 mL/g	88%	0°	–
D-(-) (0,25)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	52%	0°	–
D-(-) (0,50)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	112%	0°	–
D-(-) (0,75)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	80%	-31,9°	40,2
*D-(-) (1,0)	MeOH	48 mL/g (100%)	65,6%	-59,0°	99,8
**D-(-) (1,0)	MeOH	48 mL/g (50% menos)	24%	-61,8°	99,8
**D-(-) (1,0)	MeOH	24 mL/g (50% menos)	60%	-30,2°	34,7
D-(-) (1,0)	MeOH	36 mL/g (25% menos)	73%	-21,7°	11,7
D-(-) (1,0)	MeOH	24 mL/g (50% menos)	84%	-11,3°	~3
D-(-) (0,75)	MeOH	24 mL/g (50% menos)	40%	-46,0°	66,2
D-(-) (0,75)	MeOH	48 mL/g (100%)	48%	-56,6°	99,8
D-(-) (0,75)	MeOH	36 mL/g (25% menos)	72%	-36,3°	28,7

\* empregue uma amostra de 4,0 g

\*\* empregues amostras de 0,5 g (em bruto)

<b>Resolução de <i>d,l</i>-treo <math>\alpha</math>-piperid-2-il-fenilacetamida</b>					
Ácido tartárico (equivalentes)	Solvente(s)	Quantidade de solvente (por grama de amida)	Rendimento	$[\alpha]_D - 0,3^\circ$	% ee
L-(+) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	136%	0°	0,0
D-(-) (1,0)	EtOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	148%	0°	0,0
D-(-) (1,0)	EtOH 100%	48 mL/g	145%	0°	0,0
D-(-) (1,0)	MeOH:H <sub>2</sub> O 96:4	48 mL/g	84%	-2,3°	0,0
L-(+) (1,0)	MeOH:H <sub>2</sub> O 90:10	48 mL/g	32%	-1,4°	0,0
L-(+) (1,0)	MeOH:H <sub>2</sub> O 80:20	48 mL/g	0%	-	-
L-(+) (1,0)	MeOH:H <sub>2</sub> O 70:30	48 mL/g	0%	-	-

<b>Resolução de <i>d,l</i>-treo <math>\alpha</math>-piperid-2-il-fenilacetamida</b>					
Agente resolvente (1,0 equivalente)	Solvente(s)	Quantidade de solvente (por grama de amida)	Rendimento	$[\alpha]_D$	% ee
Ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
Ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico	EtOH	48 mL/g	56%	0°	0,0%
Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico	EtOH	48 mL/g	0%	-	-
Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico	EtOH	10 mL/g	0%	-	-
Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico	EtOH:EtOAc	20 mL/g	0%	-	-
Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico	H <sub>2</sub> O:MeOH (2:1)	30 mL/g	100%	0°	0,0%
Ácido L-(-)-málico	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
Ácido L-(-)-málico	EtOH	48 mL/g	112%	-0,3°	0,0%
Ácido (S)-(+)-mandélico	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
Ácido (S)-(+)-mandélico	EtOH	48 mL/g	0%	-	-
Ácido (S)-(+)-mandélico	EtOH	10 mL/g	0%	-	-
Ácido (S)-(+)-mandélico	EtOH:EtOAc (1:1)	20 mL/g	0%	-	-
Ácido (S)-(+)-mandélico	H <sub>2</sub> O	20 mL/g	60%	0°	0,0%

Exemplo antecedente 3*d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida

Agitou-se uma mistura de 20,0 g (92 mmol) de *l*-eritro  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida e 20 g (179 mmol) de *terc*-butóxido de potássio em 500 mL de tolueno a 70°C durante 15 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, extraiu-se com 140 mL de ácido clorídrico 1,25 M, e uma vez com 50 mL de água. Concentrou-se a solução de tolueno até 200 mL e filtrou-se a amida *d*-treo cristalina para dar 14,37 g do produto.  $[\alpha]_D = +65,1^\circ$ , (etanol/água a 60%,  $c=1,0$ ).

Repetiu-se o procedimento anterior modificando os reagentes e as condições como indicado abaixo:

Amida	Base	Solvente	Temperatura	Tempo	Resultado
0,69 mmol	0,88 mmol de KOt-Bu	THF	temperatura ambiente	18 h	SM:Produto=2,5:97,5
0,69 mmol	0,09 mmol de KOt-Bu	THF	temperatura ambiente	20 h	SM:Produto=44:56
50 mmol	50 mmol de KOt-Bu	THF	temperatura ambiente	20 h	SM:Produto=15:82
10 mmol	10 mmol de KOt-Bu	Tolueno	temperatura ambiente	5 h	SM:Produto=12:88
172 mmol	172 mmol de KOt-Bu	THF	temperatura ambiente	4 h	SM:Produto=16:79
5 mmol	11 mmol de KOt-Bu	THF	temperatura ambiente	16 h	SM:Produto=8:92
2,5 mmol	5 mmol de KOt-Bu	Tolueno	temperatura ambiente	16 h	SM:Produto=4:96

Exemplo 1Cloridrato de *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetato de metilo

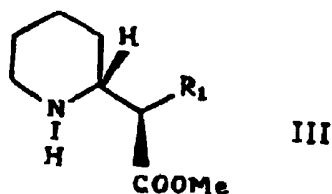
Aqueceu-se uma mistura de 27,83 g (128 mmol) de *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetamida e 33,4 mL de ácido sulfúrico concentrado em 300 mL de metanol a refluxo durante 60 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e concentrou-se sob vácuo. Adicionou-se o resíduo a 300 g de gelo moído e ajustou-se o pH a 13 com hidróxido de sódio 10M. Extraiu-se a mistura duas vezes com 200 mL de éter e secaram-se estes extractos sobre sulfato de magnésio. Passou-se cloreto de hidrogénio gasoso através da solução e recolheu-se o sólido por filtração sob sucção e lavou-se com éter para

dar 33,07 g de produto o qual se recrystalizou a partir de metanol para dar 26,2 g de cloridrato de *d*-*treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-fenilacetato de metilo como um sólido branco.  $[\alpha]_D = +85,4^\circ$ , (metanol,  $c=1,0$ ).

Lisboa, 2009-01-23

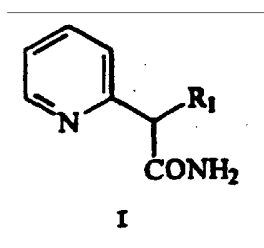
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de *d*-*treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-acetatos de metilo de fórmula III

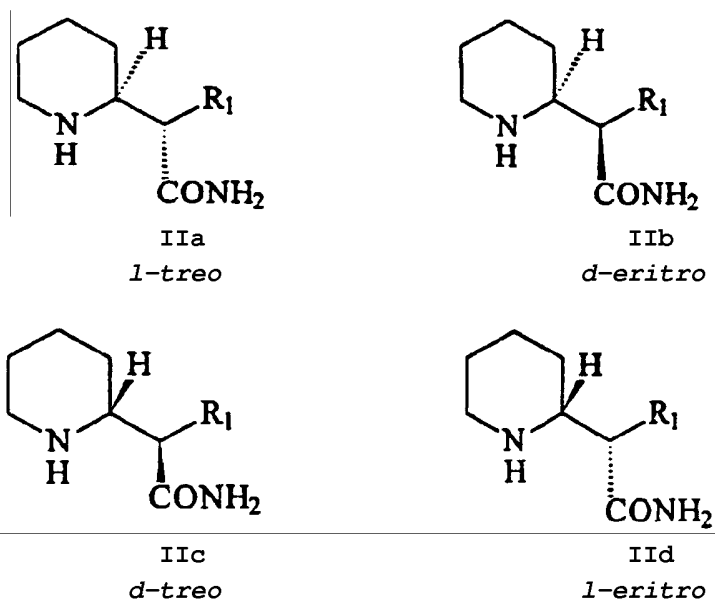


em que  $R_1$  é arilo tendo 6 a 28 átomos de carbono, que compreende os passos de:

- reacção de uma piridina possuindo a fórmula I



em que  $R_1$  é arilo tendo 6 a 28 átomos de carbono, com hidrogénio num ácido alcanóico tendo 1 a 10 átomos de carbono e na presença de um catalisador para proporcionar uma mistura de estereoisómeros de piperidina *treo* e *eritro* possuindo as fórmulas II a-d:



- adição de um alcanoato de alquilo tendo 2 a 20 átomos de carbono à referida mistura, precipitando assim os sais de alcanoato dos referidos estereoisómeros *eritro* preferencialmente em relação aos sais de alcanoato dos referidos estereoisómeros *treo*;

- reacção dos referidos sais de alcanoato *eritro* com uma base aquosa para formar os referidos estereoisómeros *eritro*;

- reacção dos referidos estereoisómeros *eritro* com um agente resolvente ácido num álcool alquílico tendo 1 a 5 átomos de carbono, formando assim sais de ácido dos referidos estereoisómeros *l-eritro* preferencialmente em relação aos referidos estereoisómeros *d-eritro*;

- reacção dos referidos sais de ácido *l-eritro* com uma base aquosa para formar a referida piperidina *l-eritro*;

- reacção da referida piperidina *l-eritro* com um alcóxido de metal alcalino tendo um a 10 átomos de carbono num solvente orgânico, formando assim a referida piperidina *d-treo*; e

- conversão da referida piperidina *d-treo* no referido *d-treo*  $\alpha$ -piperid-2-il-acetato de metilo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o referido álcool é metanol absoluto.

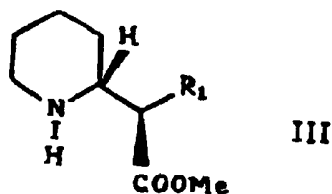
3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a referida base aquosa é hidróxido de potássio.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o dito alcóxido de metal alcalino é *terc*-butóxido de potássio.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, que compreende adicionalmente a separação dos referidos sais de alcanoato *eritro* dos referidos sais de alcanoato *treo*.

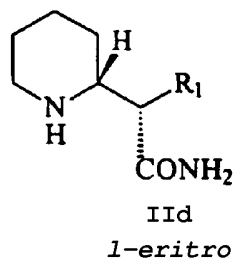
6. Processo de acordo com a reivindicação 1, que compreende adicionalmente a separação dos referidos sais de ácido *l-eritro* dos referidos sais de ácido *d-eritro*.

7. Processo para preparação de *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-acetatos de metilo possuindo a fórmula III:

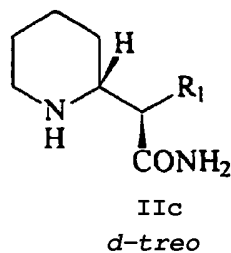


em que  $R_1$  é arilo tendo 6 a 28 átomos de carbono, que compreende

- reacção de *l*-eritro piperidina possuindo a fórmula IID



com *tert*-butóxido de metal alcalino num solvente orgânico, formando assim uma *d*-treo piperidina de fórmula IIC



- conversão da referida *d*-treo piperidina no referido *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-acetato de metilo.

8. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, em que o ácido alcanóico é ácido acético.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, 6 ou 8, em que  $R_1$  é fenilo.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 8, em que o referido catalisador contém platina.



**11.** Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 8, em que o referido alcanoato de alquilo é acetato de etilo.

**12.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o referido agente resolvente é ácido L-(+)- ou D-(-)-tartárico.

**13.** Processo de acordo com a reivindicação 7, em que o referido solvente orgânico é um hidrocarboneto aromático.

**14.** Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o passo de conversão da *d*-treo piperidina em *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-acetato de metilo compreende a mistura de *d*-treo  $\alpha$ -piperid-2-il-acetamida com ácido sulfúrico em metanol.

Lisboa, 2009-01-23