



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 9917910-5 B1

(22) Data do Depósito: 11/05/1999

(45) Data de Concessão: 29/08/2017



(54) Título: COMPOSTOS DE 3,3-DIFENILPROPILAMINAS, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE MONOÉSTERES FENÓLICOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBONATOS E CARBAMATOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07C 1/00; C07C 217/62; C07C 217/48; C07C 219/28; C07C 219/22; C07D 207/06; C07D 295/06; C07C 271/08; C07F 7/18; C07C 307/02; A61K 31/135; A61K 31/325; A61K 31/40; A61K 31/435; A61P 13/00

(30) Prioridade Unionista: 12/05/1998 EP 98 108608.5

(73) Titular(es): SCHWARZ PHARMA AG

(72) Inventor(es): CLAUD MEESE; BENGT SPARF

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE 3,3-DIFENIPROPILAMINAS, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE MONOÉSTERES FENÓLICOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBONATOS E CARBAMATOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

Dividido do PI 9910406-7 depositado em 11.05.1999.

A presente invenção refere-se a novos derivados de 3,3-difenilpropilaminas, métodos para preparação dos mesmos, composições farmacêuticas contendo os novos compostos, e uso dos compostos para preparação de drogas.

No homem, as contrações da bexiga urinária normal são mediadas principalmente pela estimulação do receptor muscarínico colinérgico. É por isso que se acredita que receptores muscarínicos medeiam não apenas as contrações da bexiga normal, mas também a parte principal das contrações na bexiga superativa resultando em sintomas tais como frequência e incontinência de urgência urinárias. Por este motivo, drogas antimuscarínicas foram propostas para o tratamento da superatividade da bexiga.

Entre as drogas muscarínicas disponíveis no mercado, a oxibutinina é atualmente tida como o padrão de ouro para tratamento farmacológico de incontinência de urgência e outros sintomas relacionados com a superatividade da bexiga. A eficácia da oxibutinina foi demonstrada em vários estudos clínicos, mas a utilidade da oxibutinina é limitada devido aos efeitos colaterais antimuscarínicos. Secura da boca é o efeito colateral mais comumente relatado que pode ser suficientemente severo para resultar em má aceitação ou descontinuação do tratamento (Andersson, K.-E., 1988, Current concepts in the treatment of disorders of micturition, Drugs 35, 477-494; Kelleher et al. 1994).

Tolterodina é um antagonista de receptor muscarínico novo, potente e competitivo destinado ao tratamento de incontinência de urgência urinária e hiperatividade do detrusor. Dados farmacológicos pré-clínicos mostram que tolterodina apresenta uma seletividade para tecido favorável in vivo para a bexiga urinária em relação ao efeito sobre a salivação (Nilvebrant

et al., 1997, Tolterodine-a new bladder-selective antimuscarinic agent, Eur. J. Pharmacol. 327 (1997), 195-207), ao passo que a oxibutinina apresenta a seletividade invertida. A tolterodina é equipotente em relação à oxibutinina em receptores muscarínicos da bexiga urinária e a seletividade para tecido
5 favorável da tolterodina demonstrada em estudos pré-clínicos foi confirmada em estudos clínicos. Assim, a boa eficácia clínica foi combinada com um número muito baixo de incidências de boca seca e efeitos colaterais anti-muscarínicos.

Um metabólito principal da tolterodina, o derivado de 5-hidroximetila, também é um potente antagonista do receptor muscarínico e os perfis farmacológicos in vitro e in vivo deste metabólito são quase idênticos aos da tolterodina (Nilvebrant et al., 1997, Eur. J. Pharmacol. 327 (1997), 195-207). Dados farmacológicos e farmacocinéticos combinados indicam que é muito provável que o metabólito dê uma contribuição importante
15 ao efeito clínico em muitos pacientes.

O documento WO94/11337 propõe o metabólito ativo da tolterodina como uma nova droga para incontinência urinária. Administração do metabólito ativo diretamente aos pacientes tem a vantagem comparada à tolterodina de que apenas um princípio (composto) ativo precisa ser manipu-
20 lado pelo paciente, o que normalmente deve resultar em uma variação mais baixa na eficácia e efeitos secundários entre pacientes e menor risco de interação com outras drogas.

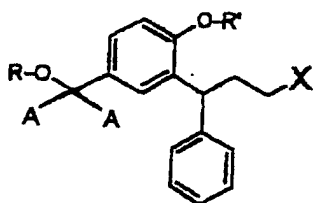
No entanto, a introdução de um grupo hidróxi adicional na tolterodina resulta em uma propriedade hidrofílica aumentada dos novos compostos (3,3-difenilpropilaminas) comparada com os compostos pais, o que
25 normalmente resulta em uma absorção/biodisponibilidade mais baixas, levando a efeitos secundários ou interações pré-sistêmicas devido à droga antimuscarínica não absorvida. Um método para contornar esta desvantagem, diferentes pró-drogas do metabólito foram sintetizadas e testadas
30 quanto a sua atividade antimuscarínica, absorção potencial através de membranas biológicas e clivagem enzimática.

Constitui um objetivo da presente invenção fornecer novos deri-

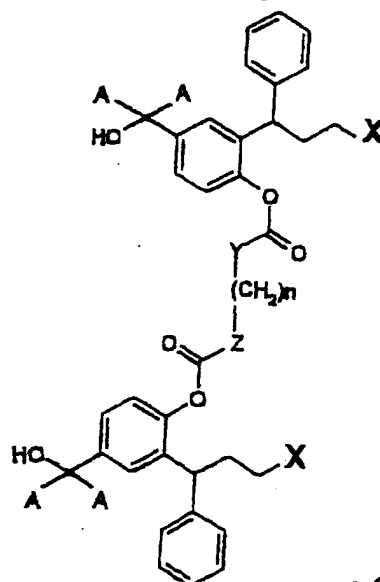
vados de 3,3-difenilpropilaminas. Constitui ainda um outro objetivo da presente invenção fornecer novos derivados de 3,3-difenilpropilaminas que serão mais úteis como pró-drogas para o tratamento de incontinência urinária e outras condições espasmódicas que são causadas por mecanismos muscarínicos ao mesmo tempo em que evitarão a desvantagem de uma absorção demasiado baixa das drogas pelas membranas biológicas ou um metabolismo desfavorável.

Um outro objetivo da invenção é fornecer novas pró-drogas de agentes antimuscarínicos com propriedades farmacocinéticas superiores comparadas com drogas atuais como oxibutinina e tolterodina, métodos para a preparação das mesmas, composições farmacêuticas contendo as mesmas, um método de uso dos referidos compostos e composições para o tratamento de incontinência urinária, hiperatividade gastrointestinal (síndrome do intestino irritável) e outras condições contráteis dos músculos lisos.

De acordo com a presente invenção, são fornecidas novas 3,3-difenilpropilaminas que são representadas pelas fórmulas gerais I e VII'



Fórmula I



Fórmula VII'

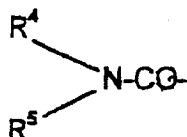
onde R e R' são independentemente selecionados de

a) hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, benzila substituída ou não-substituída, alila ou carboidrato; ou

b) formila, C₁-C₆ alquilcarbonila, cicloalquilcarbonila, arilcarbonila substituída ou não-substituída, de preferência benzoíla; ou

c) C₁-C₆ alcóxicarbonila, arilóxicarbonila substituída ou não-substituída, benzoilacila, benzoilglicila, um resíduo de aminoácido substituído ou não-substituído; ou

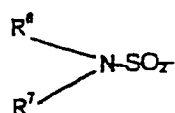
d)



5 onde R⁴ e R⁵ representam independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquila, arila substituída ou não-substituída, de preferência fenila substituída ou não-substituída, benzila ou fenoxialquila onde o resíduo alquila tem 1 a 4 átomos de carbono e onde R⁴ e R⁵ podem formar um anel junto com o nitrogênio da amina; ou

10

e)



onde R⁶ e R⁷ representam independentemente C₁-C₆ alquila, arila substituída ou não-substituída, de preferência fenila substituída ou não-substituída, benzila ou fenoxialquila onde o resíduo alquila tem 1 a 6 átomos de carbono; ou

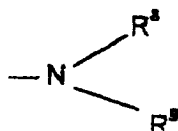
15

f) uma porção éster de ácidos inorgânicos,

g) -SiR_aR_bR_c, onde R_a, R_b, R_c são independentemente selecionados de C₁-C₄ alquila ou arila, de preferência fenila, com a condição de que R' não seja hidrogênio, metila ou benzila se R for hidrogênio, R não seja etila se R' for hidrogênio,

20

X representa um grupo amino terciário de fórmula Ia



Fórmula Ia

onde R⁸ e R⁹ representam grupos hidrocarbila não-aromáticos, que podem ser iguais ou diferentes e que juntos contêm pelo menos três átomos de carbono, e onde R⁸ e R⁹ podem formar um anel junto com o nitrogênio da ami-

na,

Y e Z independentemente representam uma ligação simples entre o grupo $(CH_2)_n$ e o grupo carbonila, O, S ou NH,

A representa hidrogênio (1H) ou deutério (2H),

5 n varia de 0 a 12

e seus sais com ácidos fisiologicamente aceitáveis, suas bases livres e, quando os compostos puderem estar na forma de isômeros óticos, a mistura racêmica e os enantiômeros individuais.

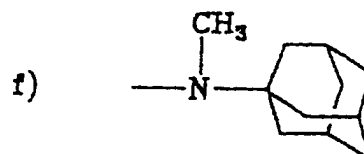
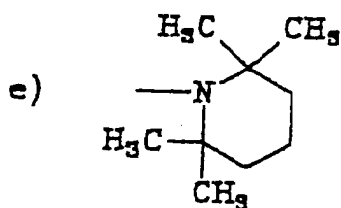
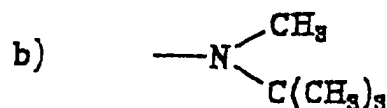
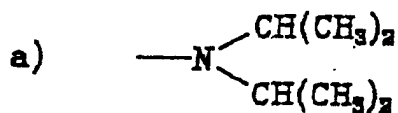
Os compostos acima mencionados podem formar sais com ácidos orgânicos e inorgânicos fisiologicamente aceitáveis. Além disso, os compostos acima mencionados compreendem as bases livres assim como os sais das mesmas. Exemplos destes sais de adição de ácido incluem cloridrato e bromidrato.

Quando os novos compostos estão na forma de isômeros óticos, a invenção compreende a mistura racêmica bem como os isômeros individuais como tais.

De preferência cada um de R^8 e R^9 significa independentemente um grupo hidrocarbila saturado, especialmente grupos hidrocarbila alifáticos saturados tais como C_{1-8} alquila, especialmente C_{1-6} alquila ou adamantila, R^8 e R^9 juntos compreendendo pelo menos três, de preferência pelo menos quatro átomos de carbono.

De acordo com uma outra modalidade da invenção, pelo menos um de R^8 e R^9 compreende uma cadeia de carbonos ramificada.

Grupos amino terciário X atualmente preferidos na fórmula I incluem os grupos a) a h) a seguir:





O grupo a) é particularmente preferido.

Os grupos amino terciário X acima mencionados estão descritos no documento WO 94/11337 e os compostos de acordo com a presente invenção podem ser obtidos usando-se os compostos de partida correspondentes.

Nos compostos de acordo com a presente invenção, o termo "alquila" de preferência representa um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono. Estes grupos hidrocarboneto podem ser selecionados de metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, pentila e hexila. O termo "cicloalquila" denota um grupo hidrocarboneto cíclico tendo 3 a 10 átomos de carbono que podem ser substituídos de forma conveniente.

O termo "benzila substituída ou não-substituída" denota um grupo benzila $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes no anel fenila. Substituintes adequados são selecionados de alquila, alcóxi, halogênio e nitro. Átomos de halogênio adequados são átomos de flúor, cloro e iodo. Grupos benzila substituídos preferidos são 4-metilbenzila, 2-metilbenzila, 4-metoxibenzila, 2-metoxibenzila, 4-nitrobenzila, 2-nitrobenzila, 4-clorobenzila e 2-clorobenzila.

Nos compostos de acordo com a presente invenção o termo " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonila" denota um grupo R-C(=O)- onde R é um grupo alquila como anteriormente definido. Grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonila preferidos são selecionados de acetila, propionila, iso-butirila, butirila, valeroíla e pivaloíla. O termo "cicloalquilcarbonila" denota um grupo R-C(=O)- onde R é um grupo hidrocarboneto cíclico como anteriormente definido. O mesmo vale para os grupos carbonila selecionados.

O termo "arila" denota um grupo hidrocarboneto aromático tal como fenila (C_6H_5-), naftila (C_{10}H_7-) e antrila (C_{14}H_9-). Grupos arila preferidos de acordo com a presente invenção são fenila e naftila, com fenila sendo

particularmente preferida.

O termo "benzoíla" denota um grupo acila da fórmula $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ onde o anel fenila pode ter um ou mais substituintes.

Substituintes preferidos do grupo arila e em particular do grupo fenila são selecionados de alquila, alcóxi, halogênio e nitro. Como grupos benzoíla substituídos pode-se mencionar 4-metilbenzoíla, 2-metilbenzoíla, 4-metoxibenzoíla, 2-metoxibenzoíla, 4-clorobenzoíla, 2-clorobenzoíla, 4-nitrobenzoíla e 2-nitrobenzoíla.

O termo " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxicarbonila" refere-se a um grupo $\text{ROC}(=\text{O})-$ onde R é um grupo alquila como anteriormente definido. Grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxicarbonila preferidos são selecionados de $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-OC}(=\text{O})-$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{OC}(=\text{O})-$ e $(\text{CH}_3)_3\text{COC}(=\text{O})-$ e alquiloxicarbonila alicíclica.

O termo "resíduo de aminoácido" denota o resíduo de um aminoácido natural ou sintético. Resíduos de aminoácido particularmente preferidos são selecionados do grupo que consiste de glicila, valila, leucila, isoleucila, fenilalanila, prolila, serila, treonila, metionila, hidroxiprolila.

O resíduo de aminoácido pode ser substituído com um grupo adequado e como resíduos de aminoácido substituídos pode-se mencionar benzoilglicila e N-acetilglicila.

O termo "carboidrato" denota o resíduo de um polihidróxi aldeído ou polihidróxi cetona da fórmula $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$ ou $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$ e grupos carboidrato correspondentes estão, por exemplo, descritos em Aspinal, The Polysaccharides, New York: Academic Press 1982, 1983. Um grupo carboidrato preferido nos compostos de acordo com a presente invenção é um grupo glicuronosila, em particular, um grupo $1\beta\text{-D-glicuronosila}$.

O termo "LG" conforme aqui usado denota um grupo de partida selecionado de halogenetos, carboxilatos e imidazolidas.

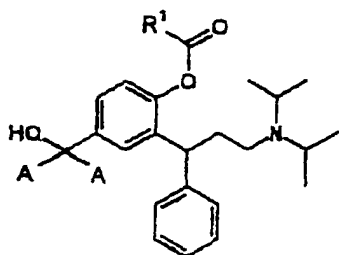
O termo "Bn" conforme aqui usado denota um grupo benzila.

Porções éster adequadas de ácidos inorgânicos podem ser derivadas de ácidos inorgânicos tais como ácido sulfúrico e ácido fosfórico.

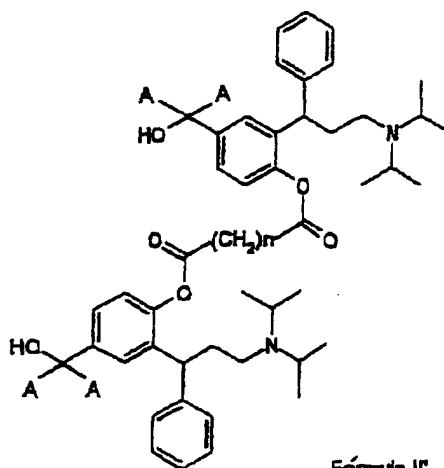
Compostos preferidos de acordo com a presente invenção são:

A) monoésteres fenólicos representados pelas fórmulas gerais II

e II'



Fórmula II



Fórmula II'

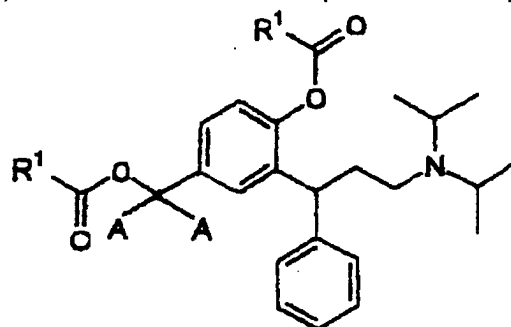
onde R¹ representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila ou fenila.

Monoésteres fenólicos particularmente preferidos estão listados abaixo:

- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-fórmico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-acético,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-propiónico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-n-butírico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-isobutírico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido R-(+)-isobutírico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-2,2-dimetilpropiónico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-2-acetamidoacético,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-ciclopentanocarboxílico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-ciclohexanocarboxílico,

- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-benzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido R-(+)-benzóico,
- 5 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-4-metilbenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-2-metilbenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-10 2-acetoxibenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-1-naftóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-2-naftóico,
- 15 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-4-clorobenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-4-metoxibenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-20 2-metoxibenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-4-nitrobenzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico do ácido (±)-2-nitrobenzóico,
- 25 - éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico] do ácido (±)-malônico,
- éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico] do ácido (±)-succínico,
- éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico] do ácido (±)-30 pentanodióico,
- éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenílico] do ácido (±)-hexanodióico.

B) Diésteres idênticos representados pela fórmula geral III



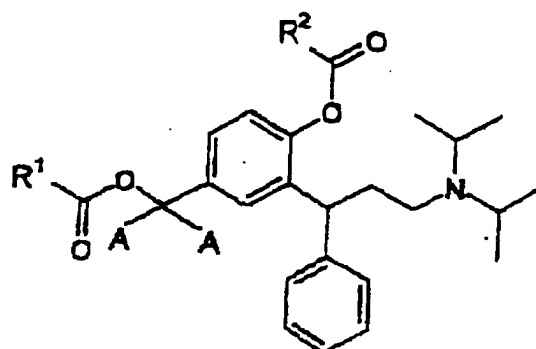
Fórmula III

onde R¹ é como definido acima.

Diésteres idênticos particularmente preferidos estão listados abaixo:

- 5 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-formiloximetilfenílico do ácido (±)-fórmico,
- éster 4-acetóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido (±)-acético,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-propioniloximetilfenílico do ácido (±)-propiónico,
- 10 - éster 4-n-butiloximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido (±)-n-butírico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-isobutiloximetilfenílico do ácido (±)-isobutírico,
- 15 - éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(2,2-dimetilpropionilóxi)-benzílico do ácido (±)-2,2-dimetilpropiónico,
- éster 4-benzoiloximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido (±)-benzóico,
- éster 4-benzoiloximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido R(+)-benzóico,
- 20 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(pent-4-enoiloximetil)fenílico do ácido (±)-pent-4-enóico,
- oct-4-eno-1,8-dioato cíclico do intermediário B,
- octano-1,8-dioato cíclico do intermediário B,
- 25 - poli-co-DL-lactídeos do intermediário B.

C) Diésteres mistos representados pela fórmula geral IV



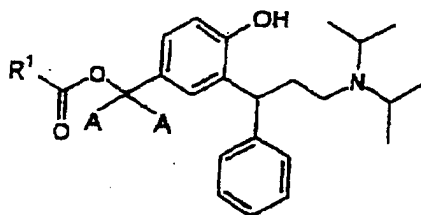
Fórmula IV

onde R^1 é como definido acima e R^2 representa hidrogênio, C_1 - C_6 alquila ou fenila, com a condição de que R^1 e R^2 não sejam idênticos.

Diésteres mistos particularmente preferidos estão listados abaixo:

- 5 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-formiloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-acético,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-formiloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-benzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-acetoximetilfenílico do ácido
- 10 ($\pm$)-benzóico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-acetoximetilfenílico do ácido R- (+)-benzóico,
- éster 4-acetoximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido
- ($\pm$)-isobutírico,
- 15 - éster 4-acetoximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido R- (+)-isobutírico,
- éster 4-acetóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-2,2-dimetilpropiónico,
- éster 4-acetoximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido
- 20 ($\pm$)-2,2-dimetilpropiónico,
- éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-benzóico.

D) Monoésteres benzílicos representados pela fórmula geral V



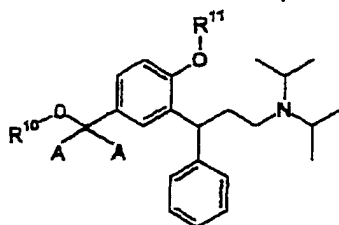
Fórmula V

onde R^1 é como definido acima.

Monoésteres benzílico particularmente preferidos estão listados abaixo:

- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
5 fórmico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
acético,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
propiónico,
- 10 - éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
butírico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
isobutírico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
15 2,2-dimetilpropiónico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido (±)-
benzóico.

E) Éteres e éteres silílicos representados pela fórmula geral VI



Fórmula VI

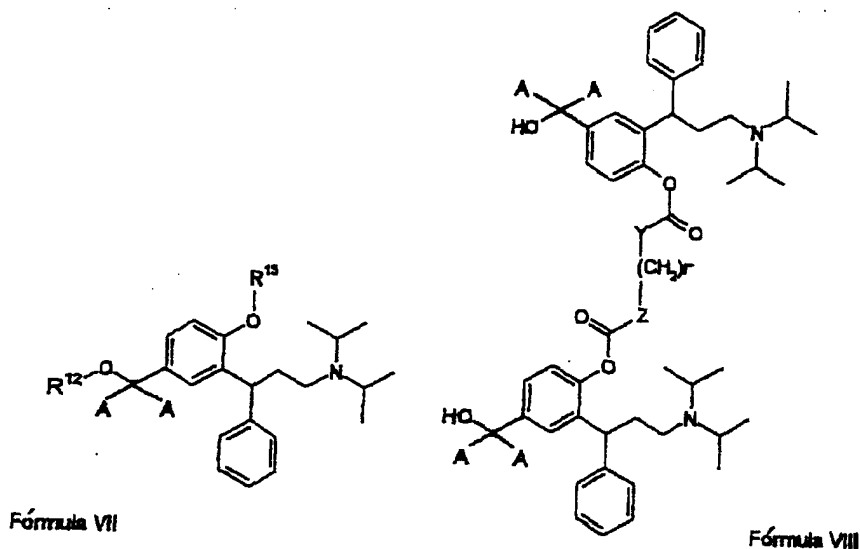
- onde pelo menos um de R^{10} e R^{11} é selecionado de C_1 - C_6 alquila, benzila ou
20 $-SiR_aR_bR_c$ como definido acima e o outro de R^{10} e R^{11} pode adicionalmente
representar hidrogênio, C_1 - C_6 alquilcarbonila ou benzoíla.

Éteres e éteres silílicos particularmente preferidos estão listados abaixo:

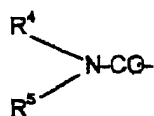
- ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metoximetilfenol,
- ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoximetilfenol,
- ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-propoximetilfenol,
- ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-isopropoximetilfenol,
- 5 - ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-butoximetilfenol,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metoximetilfenílico do ácido ($\pm$)-acético,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoximetilfenílico do ácido ($\pm$)-acético,
- 10 - ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-trimetilsilaniloximetilfenol,
- ($\pm$)-diisopropil-[3-fenil-3-(2-trimetilsilanilóxi-5-trimetilsilaniloximetilfenil)-propil]-amina,
- ($\pm$)-[3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-trimetilsilaniloxifenil]-metanol,
- ($\pm$)-diisopropil-[3-(5-metoximetil-2-trimetilsilaniloxifenil)-3-fenilpropilamina,
- 15 - ($\pm$)-diisopropil-[3-(5-etoximetil-2-trimetilsilaniloxifenil)-3-fenilpropilamina,
- ($\pm$)-[4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol,
- éster [4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-acético,
- 20 - ($\pm$)-4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenol,
- éster 4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-acético,
- ($\pm$)-{3-[2-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-5-(terc-butil-dimetilsilaniloximetil)-fenil]-3-fenilpropil}-diisopropilamina,
- 25 - ($\pm$)-[4-terc-butil-difenilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol,
- éster 4-(terc-butil-difenilsilaniloximetil)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-acético,
- ($\pm$)-4-(terc-butil-difenilsilaniloximetil)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-
- 30 fenol,
- ($\pm$)-{3-[2-(terc-butil-difenilsilanilóxi)-5-(terc-butil-difenilsilaniloximetil)-fenil]-2-fenilpropil}-diisopropilamina,

- éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido (±)-acético,
- éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido (±)-benzóico,
- 5 - éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido (±)-butírico,
- (±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(1β-D-glicuronosiloximetil)-fenol.

F) Carbonatos e carbamatos representados pelas fórmulas gerais VII e VIII



- 10 onde Y, Z e n são como definidos acima e onde R¹² e R¹³ representam um grupo C₁-C₆ alcóxicarbonila ou



onde R⁴ e R⁵ são como definidos acima.

Carbonatos e carbamatos particularmente preferidos estão listados abaixo:

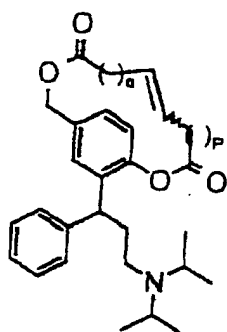
- 15 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N-etilcarbâmico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N,N-dimetilcarbâmico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-
- 20 N,N-diethylcarbâmico,

- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-N-fenilcarbâmico,
- cloridrato do éster etílico do ácido ($\pm$)-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenoxycarbonilamino]acético,
- 5 - éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N-etilcarbamoiloxibenzílico do ácido ($\pm$)-N-etilcarbâmico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N,N-dimetilcarbamoiloxibenzílico do ácido ($\pm$)-N,N-dimetilcarbâmico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N,N-dietilcarbamoiloxibenzílico
- 10 do ácido ($\pm$)-N,N-dietilcarbâmico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N-fenilcarbamoiloxibenzílico do ácido ($\pm$)-N-fenilcarbâmico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-{4-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenoxycarbonilamino]-
- 15 butil}-carbâmico,
- éster etílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico,
- éster fenílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico,
- 20 - éster etílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoxycarboniloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico,
- éster fenílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-fenoxycarboniloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico.

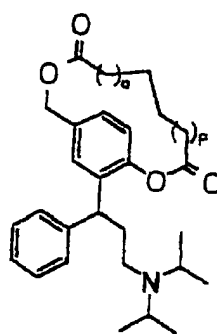
G) 3,3-difenilpropilaminas selecionadas de

25

(i) compostos das fórmulas IX e IX'



Fórmula IX



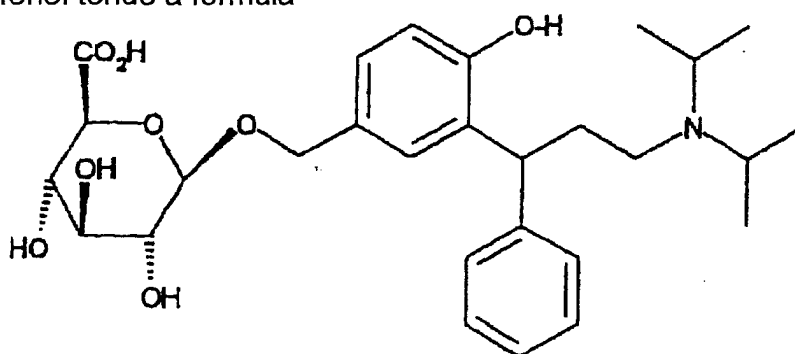
Fórmula IX'

onde o e p são iguais ou diferentes e representam o número de unidades metileno $-(CH_2)-$ e podem variar de 0 a 6,

(ii) éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-sulfooximetilfenílico do ácido $(\pm)$ -benzóico

5 (iii) poli-co-LD-lactídeos de 2-(3-diisopropilamino-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol

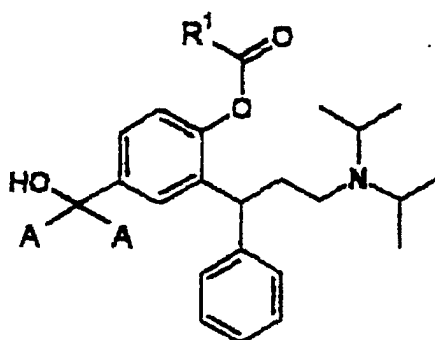
(iv) $(\pm)$ -2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(1 β -D-glicuronosiloximetil)-fenol tendo a fórmula



10 e seus sais com ácidos fisiologicamente aceitáveis, suas bases livres e, quando os compostos puderem estar na forma de isômeros óticos, a mistura racêmica e os enantiômeros individuais.

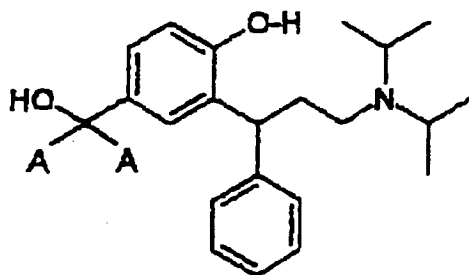
Ademais, a presente invenção refere-se a processos para a preparação dos compostos acima mencionados. Em particular, de acordo com a presente invenção, são fornecidos os processos a seguir.

15 Um processo para a produção de monoésteres fenólicos representados pela fórmula geral II

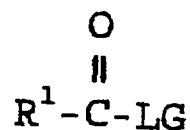


Fórmula II

como definida acima, que compreende o tratamento de um composto da fórmula

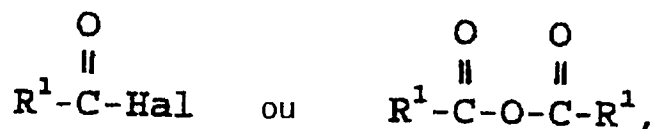


com um equivalente de um agente acilante selecionado de



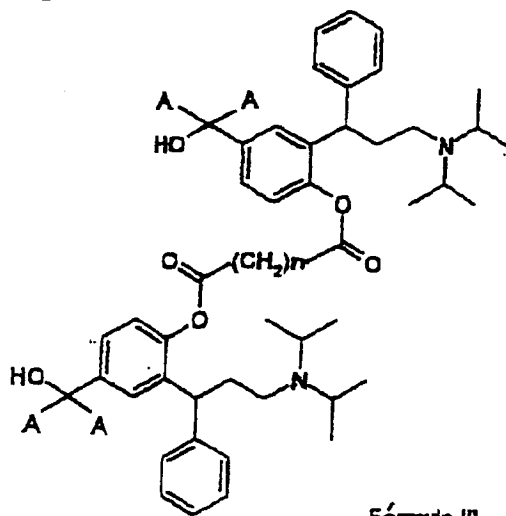
onde LG representa um grupo deslocável selecionado de halogeneto, carboxilato e imidazolida e R^1 é como definido acima, em um solvente inerte na presença de um agente condensante.

5 De preferência, o agente acilante é selecionado de



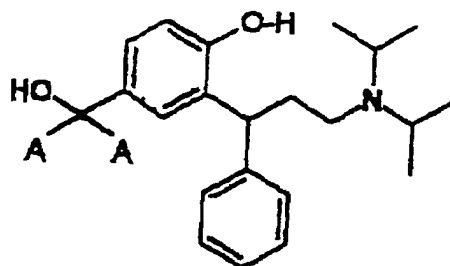
onde Hal representa um átomo de halogênio, de preferência um átomo de cloro, e R^1 é como definido acima.

Um processo para a produção de monoésteres fenólicos representados pela fórmula geral II'

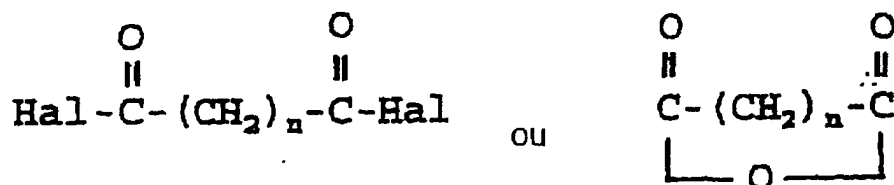


Fórmula II'

10 como definida acima, que compreende o tratamento de dois equivalentes de um composto da fórmula



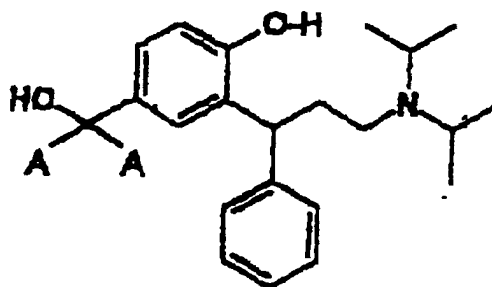
com um agente acilante selecionado de



onde Hal representa um átomo de halogênio, de preferência um átomo de cloro.

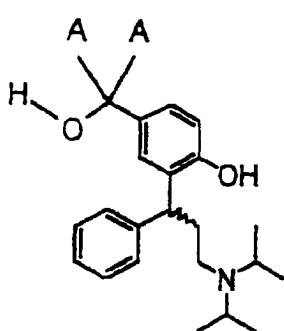
Por conseguinte, nestes processos, um intermediário B tendo a

5 fórmula

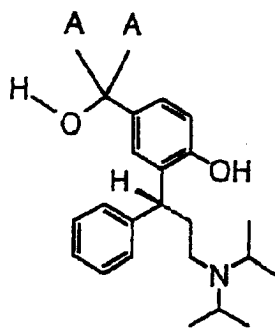


é tratado com um equivalente de um agente acilante (por exemplo um halogenito de acila ou anidrido de acila) em um solvente inerte e na presença de um agente condensante (por exemplo amina) para dar monoésteres fenólicos de fórmula II ou fórmula II' (onde n é 0-12), respectivamente, se agentes
10 acilantes polifuncionais (por exemplo halogenetos de ácidos, de preferência cloretos de ácidos de ácidos dicarboxílicos) forem usados.

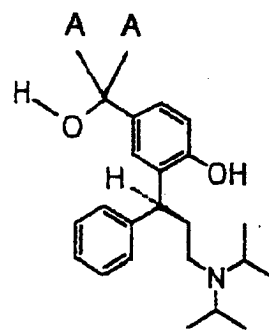
O intermediário B conforme usado nos processos para a produção das 3,3-difenilpropilaminas de acordo com a presente invenção pode estar na forma de uma mistura racêmica ou de compostos opticamente ativos
15 de acordo com as fórmulas mostradas abaixo:



Intermediário RS



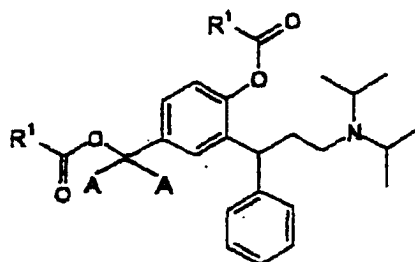
Intermediário R-(+)



Intermediário S-(-)

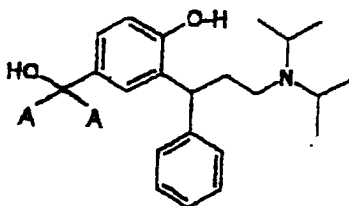
Alternativamente, as estruturas de fórmula II ou II' podem ser obtidas por desproteção regioseletiva de um grupo hidróxi benzílico protegido (quimicamente ou enzimaticamente: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", 2^a ed., J. Wiley & Sons, New York 1991).

Os diésteres idênticos representados pela fórmula geral III



Fórmula III

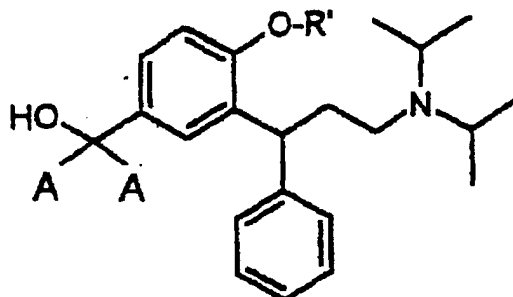
como definidos acima podem ser preparados por um processo que compreende o tratamento de um composto da fórmula



com pelo menos dois equivalentes do agente acilante $R^1-C(=O)-LG$ como definido acima.

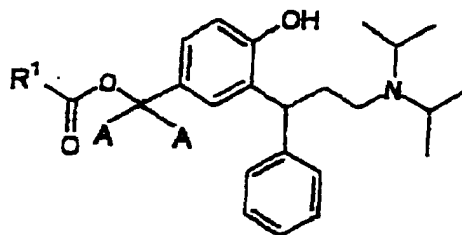
Assim, os compostos diacéticos acima mencionados serão facilmente acessíveis se um excesso de pelo menos dois molares de um agente acilante for usado na conversão acima mencionada do intermediário B ou, mais genericamente, no tratamento de compostos de fórmula I com agentes

acilantes na presença de catalisadores adequados. No processo acima, o seguinte intermediário A



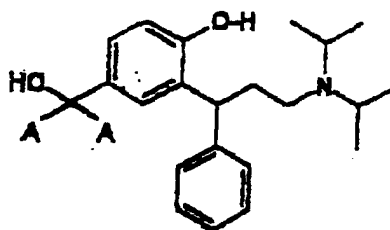
- onde R' denota um grupo benzila pode ser usado no lugar do intermediário B. O intermediário A pode ser usado na forma de uma mistura racêmica ou de compostos opticamente ativos (similares ao intermediário B).

Monoésteres benzílicos representados pela fórmula geral V



Fórmula V

onde R¹ é como definido acima podem ser preparados por um processo que compreende o tratamento de um composto da fórmula

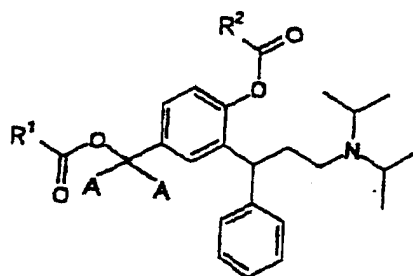


- à temperatura ambiente e em condições anidras com ésteres ativados na presença de enzimas selecionadas de lipases ou esterases.

- Por conseguinte, este processo refere-se à preparação de fenóis com substituintes para-aciloximetila (cf. fórmula V). Estes compostos podem ser preparados em várias etapas químicas a partir de intermediários tais como de fórmula I, onde R representa hidrogênio e R' é hidrogênio ou qualquer grupo protetor adequado que possa ser removido por métodos conhecidos (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", 2^a

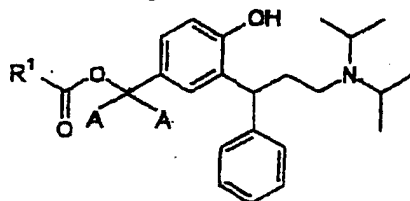
ed. J. Wiley & Sons, New York 1991) na presença do substituinte R^1CO recém-introduzido. Verificou-se, no entanto, que substituinte benzílico R^1CO pode ser introduzido de forma mais conveniente e em apenas uma etapa se o intermediário B for tratado à temperatura ambiente e em condições anidras com ésteres ativados (por exemplo vinil acilatos, isopropenil acilatos) na presença de enzimas tais como lipases ou esterases.

Os diésteres mistos representados pela fórmula geral IV



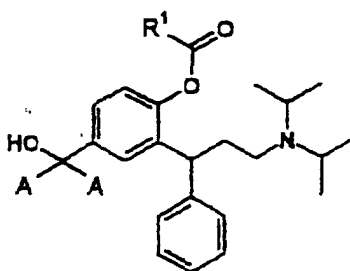
Fórmula IV

onde R^1 e R^2 são como definidos acima podem ser preparados por um processo que compreende acilação do monoéster benzílico acima mencionado representado pela fórmula geral V



Fórmula V

onde R^1 é como definido acima ou de um monoéster fenólico representado pela fórmula geral II



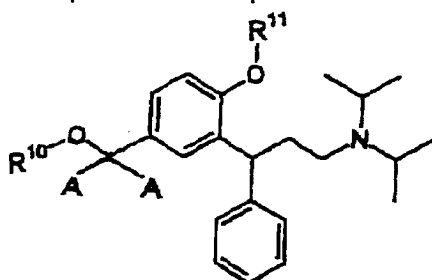
Fórmula II

como aqui definido.

Em geral, diésteres mistos de fórmula IV podem ser obtidos por acilação de compostos da fórmula geral I onde R e R' são substituintes diferentes selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, resíduos acila ou

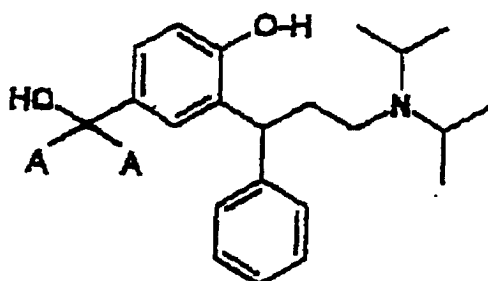
grupos protetores que são cliváveis nas condições reacionais de acilação.

Éteres representados pela fórmula geral VI



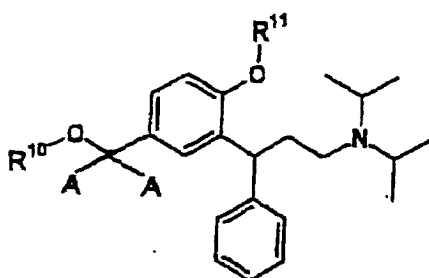
Fórmula VI

como definida acima onde R^{11} é hidrogênio podem ser preparados por um processo que compreende reagir um composto da fórmula



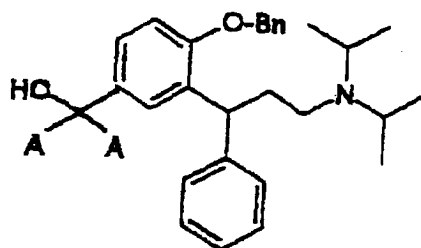
- 5 com um álcool R^{10} -OH na presença de um catalisador de esterificação.

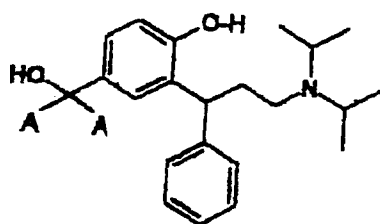
Um outro processo para a preparação de éteres representados pela fórmula geral VI



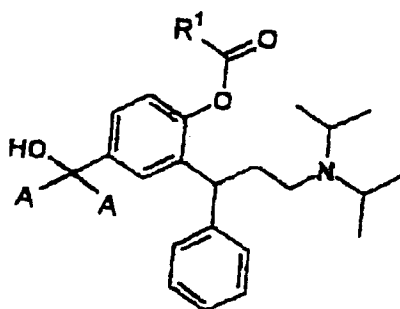
Fórmula VI

onde R^{10} e R^{11} são como definidos acima compreende tratamento com ácido ou base de álcoois benzílicos livres selecionados de



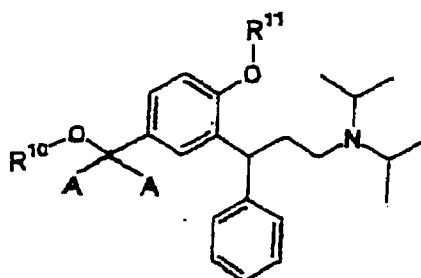


e



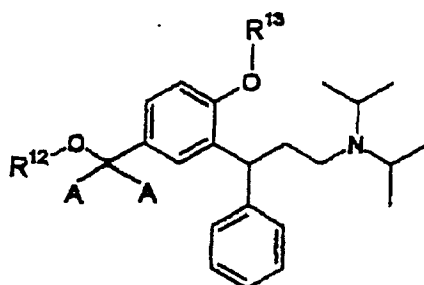
Fórmula II

ou



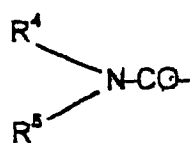
Fórmula VI

onde R^{10} é hidrogênio e R^{11} é como definido acima ou

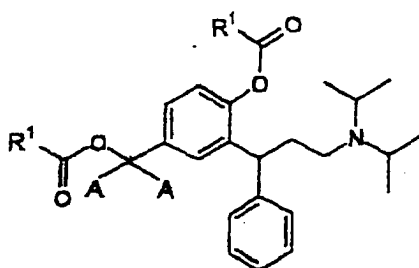


Fórmula VII

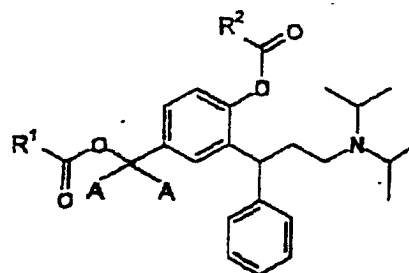
onde R^{12} é hidrogênio e R^{13} representa um grupo C_1 - C_6 alcoxycarbonila ou



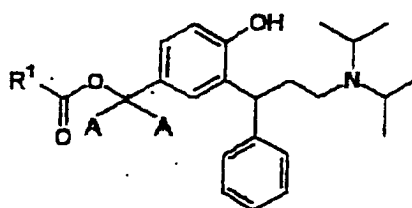
- 5 onde R^4 e R^5 são como definidos acima
ou de acilatos benzílicos selecionados de



Fórmula III



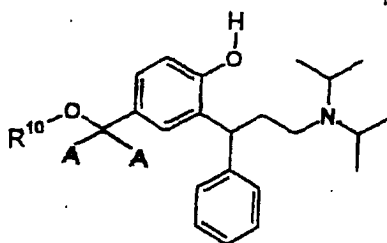
Fórmula IV



Fórmula V

onde R^1 e R^2 são como anteriormente definidos na presença de reagentes hidróxi adequados.

Finalmente, éteres de fórmula VI podem ser preparados por um processo que compreende o tratamento de um composto da fórmula



- 5 onde R^{10} é como definido acima com um agente acilante selecionado de halogenetos de alquila, alquil sulfatos e alquil triflatos, o referido grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono.

Em resumo, modificação regiosseletiva dos grupos hidróxi benzílico é obtida por tratamento com ácido ou base de acilatos benzílicos na presença de reagentes hidróxi adequados (por exemplo álcoois) ou por formação catalítica de éter como descrito na literatura para outros substratos benzílicos (J. M. Saa, A. Llobera, A. Garcia-Raso, A. Costa, P. M. Deya; J. Org. Chem. **53**: 4263-4273 [1988]). Tanto álcoois benzílicos livres tais como os intermediários A e B ou compostos de fórmulas II ou VI (onde R^{10} é hidrogênio) ou fórmula VII (onde R^{12} é hidrogênio) quanto acilatos benzílicos tais

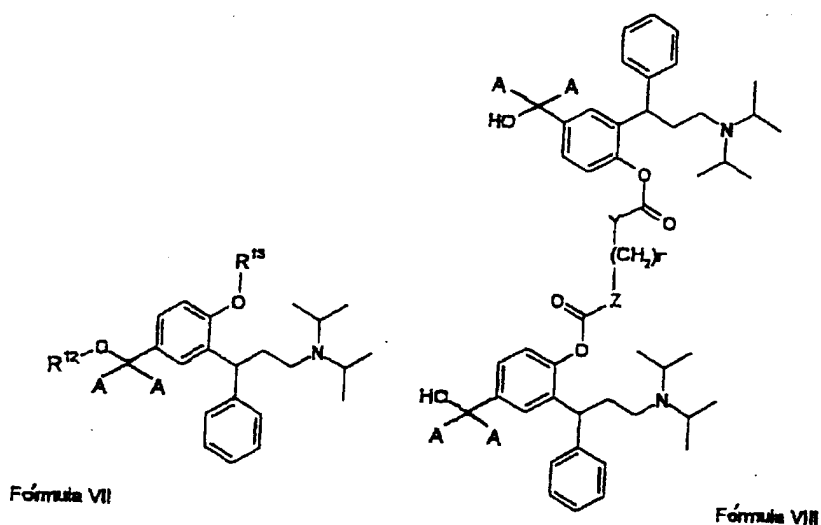
10

15

como as fórmulas III, IV, V podem servir como materiais de partida para a preparação de éteres benzílicos (B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gerardin; Tetrahedron Lett. **30**: 1939-1942 [1989]).

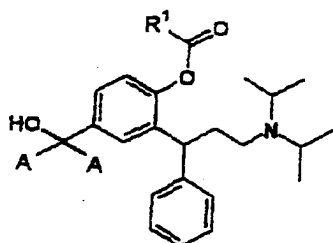
Igualmente, os grupos hidróxi fenólico são facilmente transformados em éteres fenílicos (R^{11} = alquila) usando-se agentes alquilantes tais como por exemplo halogenetos de alquila, alquil sulfatos, alquil triflatos ou empregando-se condições reacionais do tipo Mitsunobu (Synthesis 1981, 1-28). De maneira similar, éteres fenólicos e monossilícos alcoólicos são obtidos por silição regioseletiva ou por dessilição de éteres bis-silícos do intermediário B como descrito para outros compostos na literatura (J. Paladino, C. Guyard, C. Thurieau, J.-L. Fauchere, Helv. Chim. Acta 76: 2465-2472 [1993]; Y. Kawazoe, M. Nomura, Y. Kondo, K. Kohda, Tetrahedron Lett. **26**: 4307-4310 [1987]).

Carbonatos e carbamatos representados pelas fórmulas gerais VII e VIII

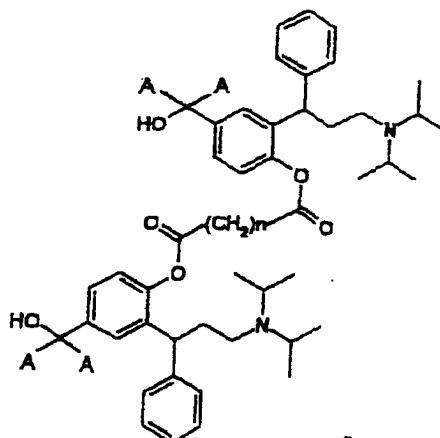


como definidos acima podem ser preparados por um processo que compreende reagir um composto selecionado do grupo que consiste de

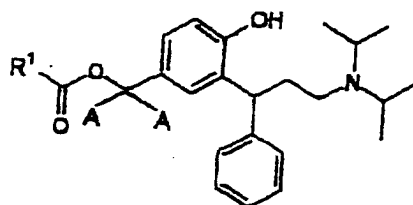




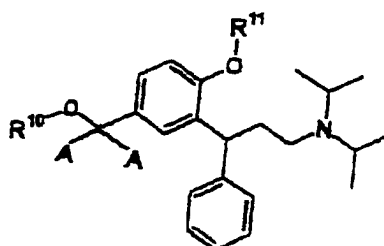
Fórmula II



Fórmula II'



Fórmula V



Fórmula VI

- onde R^1 é como definido acima, n varia de 0 a 12, Bn é benzila, um de R^{10} ou R^{11} é hidrogênio e o outro é como definido acima com compostos de carbonila ativados ou reagentes de precursores de carbonila selecionados de haloformiatos, cetenos, ésteres ativados, anidridos mistos de ácidos orgânicos ou inorgânicos, isocianatos e isotiocianatos.

As reações de acoplamento podem ser realizadas em solventes inertes por períodos de várias horas a temperaturas de -10°C à temperatura de refluxo do solvente ou reagente usado para dar compostos da fórmula geral VII onde R^{12} representa hidrogênio, alquila, acila alifática ou aromática ou carbamoíla, e R^{13} representa $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-\text{R}^3$, onde Y e R^3 representam O, S, NH e alquila ou arila, respectivamente. Reagentes polifuncionais dão os derivados correspondentes. Por exemplo, diisocianatos ou cloretos de dicarbonila dão compostos de fórmula VIII onde X, Y têm o significado de O, S ou

NH e n varia de zero a doze.

Além disso, a invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo uma ou mais das 3,3-difenilpropilaminas acima mencionadas. Em outras palavras, os compostos de acordo com a presente invenção
5 podem ser usados como substâncias farmaceuticamente ativas, especialmente como agentes antimuscarínicos.

Elas podem ser usadas para preparar formulações farmacêuticas contendo pelo menos um dos referidos compostos.

Os compostos de acordo com a presente invenção na forma de bases livres ou sais com ácidos fisiologicamente aceitáveis podem ser colocados em formas galênicas adequadas, tais como composições para uso oral, para injeção, para administração spray nasal, de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitos. Estas composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreendem uma quantidade eficaz dos compostos das
10 reivindicações 1 a 15 em associação com materiais carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis compatíveis, como é bastante conhecido na técnica. Os veículos podem ser qualquer material inerte, orgânico ou inorgânico, adequado para administração enteral, percutânea ou parenteral, tal como água, gelatina, goma arábica, lactose, amido celulósico microcristalino,
15 glicolato de amido sódico, hidrogeno fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco e dióxido de silício coloidal. Estas composições também podem conter outros agentes farmaceuticamente ativos, e aditivos convencionais, tais como estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, agentes flavorizantes e tampões.

25 A composição de acordo com a invenção pode, por exemplo, ser feita na forma sólida ou líquida para administração oral, tal como comprimidos, cápsulas, pós, xaropes e elixires, na forma de soluções estéreis, suspensões ou emulsões para administração parenteral.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser usados em
30 uma formulação de emplastro. Os compostos podem ser administrados por via transdérmica com uma incidência reduzida de efeitos secundários e melhor aceitação do indivíduo.

Os compostos e composições podem, como acima mencionado, ser usados para o tratamento de incontinência urinária e outras condições espasmogênicas que são causadas por mecanismos muscarínicos. A dosagem do composto específico vai variar dependendo de sua potência, do modo de administração, da idade e peso do paciente e da severidade da condição a ser tratada. A dosagem diária pode, por exemplo, variar de cerca de 0,01 mg a cerca de 5 mg, administrada em doses únicas ou múltipla, por exemplo, de cerca de 0,05 mg a cerca de 50 g cada.

A invenção será ainda ilustrada pelos exemplos não limitativos e testes farmacológicos a seguir.

I. Experimental

1. Generalidades

Todos os compostos foram totalmente caracterizados por espectroscopia de ^1H e ^{13}C RMN (Bruker DPX 200). Os desvios químicos relatados para os espectros de ^{13}C RMN 50 MHz, valores dados em ppm) referem-se aos solventes CDCl_3 (77,10 ppm), dideutério diclorometano (CD_2Cl_2 , 53,8 ppm), CD_3OD (49,00 ppm) ou hexadeutério dimetil sulfóxido (DMSO-d_6 , 39,70 ppm), respectivamente. Os dados de ^1H RMN (200 MHz, ppm) referem-se ao tetrametilsilano interno). Cromatografia de camada fina (tlc, relatados os valores R_f) foi conduzida em placas de sílica gel de E. Merck de 5 x 10 cm pré-revestidas, manchas foram visualizadas por resfriamento brusco de fluorescência ou aspersão com solução de permanganato de potássio alcalino. Sistemas solventes: (1) etil acetato/n-hexano (30/70, v/v %); (2) tolueno/acetona/metanol/ácido acético (70/5/20/5, v/v %); (3) n-hexano/acetona/dietilamina (70/20/10, v/v %); (4) n-hexano/acetona/trietilamina (70/20/10, v/v %); (5) etil acetato/n-hexano/2-propanol/trietilamina (60/40/20/1, v/v %); (6) etil acetato/trietilamina (90/10, v/v %); (7) ciclohexano/acetona/ácido acético (80/20/0,5, v/v %). As rotações óticas foram medidas a 589,3 nm e temperatura ambiente em um polarímetro Perkin Elmer tipo 241. Os pontos de fusão (p.f.) relatados não estão corrigidos e foram determinados em um instrumento Mettler FP 1. Os espectros IV foram tomados de um espectrômetro FTIR Perkin-Elmer série 1610, resolução 4

cm⁻¹. Cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC-EM): (os valores de espectro (m/z) e a abundância relativa (%)) relatados) foram registrados em um espectrômetro de massa triplo TSQ 700 Finnigan no modo de ionização química positivo (P-CI) ou negativo (N-CI) usando metano ou amônia como o gás reactante. Os compostos hidroxílicos foram analisados como seus derivados de éter trimetilsilílico. Cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-EM) combinadas: Sistema de Integridade Waters, Detector de Massa Thermabeam (EI, 70 eV), relatados os valores m/z e abundância relativa.

10 2. Síntese dos intermediários A e B

Éster 4-bromofenílico do ácido 3-fenilacrílico

Uma solução gelada de 4-bromofenol (69,2 g) e cloreto de cina-
moíla (66,8 g) em diclorometano (150 ml) foi tratada com trietilamina (40,6 g). Depois de agitação por 18 h à temperatura ambiente, a mistura foi lavada
15 com água (250 ml), HCl aquoso 1 M, e seca sobre sulfato de sódio anidro. Evaporação a vácuo deixou o éster 4-bromofenílico do ácido 3-fenilacrílico sólido (121,0 g, 99,8% de rendimento), p.f. 113,3°C, tlc: (1) 0,83. RMN (CD-Cl₃): 116,85, 118,87, 123,49, 128,38, 129,06, 130,90, 132,49, 134,02, 147,07, 149,84, 165,06.

20 **(±)-6-bromo-4-fenilcroman-2-ona**

Uma porção do éster (60,0 g) foi dissolvida em uma mistura de ácido acético (60 ml) e ácido sulfúrico concentrado (18 ml) e refluxada por 2 h. Depois de resfriamento, a mistura reacional foi despejada em água gelada e o produto foi isolado por extração com etil acetato. Evaporação do solvente
25 e recristalização do resíduo a partir de etanol em ebulição (150 ml) deram 26,3 g (43,8% de rendimento) de (±)-6-bromo-4-fenilcroman-2-ona cristalina pura, p.f. 117,8°C, tlc: (1) 0,67. RMN (CDCl₃): 36,56, 40,51, 117,29, 118,87, 127,47, 127,89, 128,33, 129,32, 131,07, 131,79, 131,42, 150,76, 166,84.

30 **Éster metílico do ácido (±)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiônico**

Uma suspensão consistindo de (±)-6-bromo-4-fenilcroman-2-ona (85,0 g), carbonato de potássio anidro (46,7 g), iodeto de sódio (20,5 g) e

cloreto de benzila (40,6 g) em metanol (350 ml) e acetona (350 ml) foi reflu-
xada por 3 h. Depois de evaporação dos solventes o resíduo foi extraído
com éter dietílico (2 x 300 ml) e o extrato foi lavado com água (2 x 200 ml) e
carbonato de sódio aquoso. Secagem (Na_2SO_4) e evaporação rotativa deixa-
ram 121,8 g (102,1% de rendimento bruto) de éster metílico do ácido ($\pm$)-3-
(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico como um óleo amarelo claro, tlc:
(1) 0,77; RMN (CDCl_3): 39,22, 40,53, 51,63, 70,16, 113,10, 113,77, 126,46,
126,92, 127,88, 128,08, 128,34, 128,45, 130,31, 130,55, 134,41, 136,44,
142,37, 154,94, 172,08.

10 **Ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico**

Uma solução de éster metílico do ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-
bromofenil)-3-fenilpropiónico (0,391 g, 0,92 mmol) em etanol (5 ml) foi trata-
da a 50°C com um excesso de uma solução aquosa de hidróxido de sódio
até a emulsão leitosa ficasse límpida. A mistura reacional foi então acidifica-
da (pH 3), evaporada e extraída com diclorometano. O extrato orgânico foi
evaporado e o óleo remanescente foi redissolvido em um mínimo de etanol
em ebulição. A precipitação formada depois de 18 h a 4°C foi removida por
filtração e seca a vácuo para dar 0,27 g (71,4%) de ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-
5-bromofenil)-3-fenilpropiónico, cristais incolores, p.f. 124,9°C; tlc: (1) 0,15
(material de partida éster metílico 0,75); RMN (CDCl_3): 39,15, 40,26, 70,25,
113,21, 113,90, 126,62, 127,27, 127,98, 128,17, 128,47, 128,54, 130,46,
130,68, 134,34, 136,45, 142,16, 154,95, 177,65, LC-EM: 412/410 (14/11%,
 M^+), 394/92 (15/13%), 321/319 (17/22%), 304/302 (17/21%), 259 (24%), 194
(22%), 178 (21%), 167 (65%), 152 (49%), 92 (100%). IV (KBr): 3434, 3030,
1708, 1485, 1452, 1403, 1289, 1243, 1126, 1018, 804, 735, 698, 649, Calcu-
lado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (mol-peso. 411,30): C 64,25%, H 4,66%, Br 19,43%, O
11,67%; encontrado: C 63,72%, H 4,70%, Br 19,75%, O 11,80%.

Alternativamente, a mistura reacional bruta da síntese de éster
metílico do ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico descrita
acima foi evaporada, redissolvida em etanol quente, e tratada com um ex-
cesso de uma solução aquosa de hidróxido de potássio. Acidificação até pH
3 (ácido clorídrico conc.) e resfriamento para 4°C resultaram na formação de

um sólido, que foi removido por filtração depois de 18 h, lavado repetidamente com água e seco para dar ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico com 82% de rendimento.

a) Resolução do ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico

5 Ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico

Soluções quentes de ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico (815,6 g, 1,85 mol) e hemihidrato de 1S,2R-(+)-efedrina (232,1 g, 1,85 mol) em 2000 ml e 700 ml, respectivamente, de etanol absoluto foram combinadas e em seguida deixadas resfriar até 0°C. O precipitado
10 formado foi colhido, lavado com etanol frio e seco a vácuo para dar 553,2 g do sal de efedrina do composto título (p.f. 153°C, e.e. 65% conforme determinado por RMN e HPLC). O sal foi recristalizado duas vezes de etanol em ebulição para dar o sal de 1S,2R-(+)-efedrina do ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico com 75% de rendimento, cristais incolores, p.f.
15 158,6°C, e.e. 97,6% (HPLC). RMN (CDCl_3): 9,53, 30,90, 41,54, 42,83, 61,45, 70,15, 70,42, 113,05, 113,68, 125,89, 126,03, 127,33, 127,85, 128,19, 128,28, 128,45, 129,86, 130,70, 135,91, 136,65 140,40, 144,09, 155,20, 178,94.

1,2 g (2,0 mmoles) do sal de efedrina foi dissolvido em uma mistura de acetona (5 ml) e etanol (10 ml). Depois de tratamento com água (0,4 ml) e ácido clorídrico aquoso concentrado (37%) (0,34 ml), a solução foi evaporada a vácuo, e o resíduo foi redissolvido em ácido clorídrico aquoso 1 M (2 ml) e diclorometano (10 ml). A fase orgânica foi separada, lavada duas vezes com água (2 ml), e evaporada até a secura para dar o ácido R-(-)-3-
25 (2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico como um óleo incolor que solidificou lentamente (0,4 g, 98% de rendimento), p.f. 105,6°C (de etil acetato/n-heptano); tlc: (7) 0,21; $[\alpha]_D^{20} = -21,1$ (c = 1,0, etanol), e.e. 99,9% (HPLC). RMN: idêntico ao ácido racêmico.

Ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico

30 Os licores mãe combinados da resolução e recristalizações acima foram tratados com agitação e resfriamento (18°C) com um excesso de ácido clorídrico aquoso concentrado. O precipitado (cloridrato de efedrínio)

foi removido por filtração, e o filtrado foi evaporado até a secura. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (1,5 litro) e em seguida lavado com várias porções de ácido clorídrico aquoso 1 M seguido de água. Depois de secagem (Na_2SO_4), filtração e evaporação foram obtidos 479 g de ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico como um óleo viscoso amarelo.

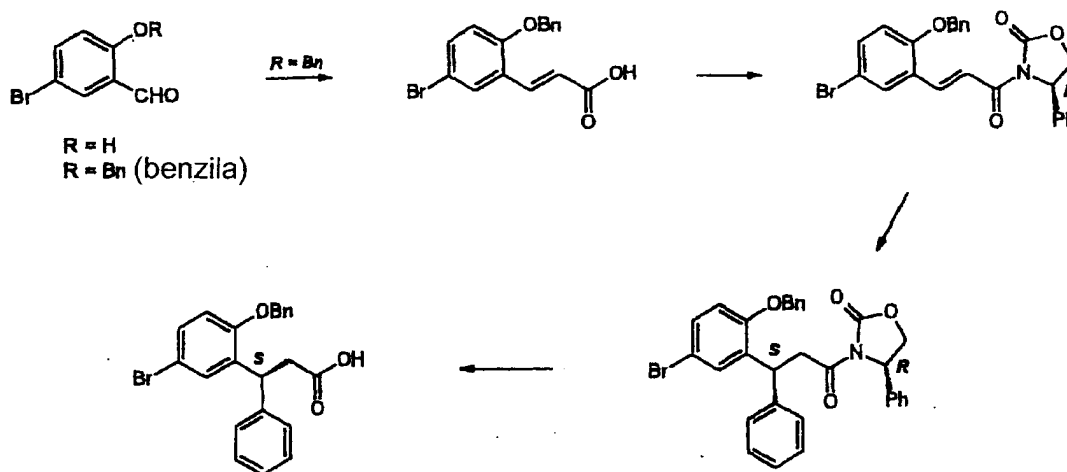
5 O ácido S-(+)-enantiomérico puro foi convertido no sal de 1R,2S(-)-efedrina como descrito acima para o ácido R(-). Duas recristalizações de etanol em ebulição deram cristais incolores de sal 1R,2S(-)-efedrinio do ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico com 83% de rendimento, p.f.

10 158,7°C, e.e. 97,8% (HPLC). RMN (CDCl_3): : 9,47, 30,85, 41,54, 42,92, 61,48, 70,13, 70,30, 113,04, 113,66, 125,89, 126,01, 127,32, 127,84, 128,18, 128,44, 129,83, 130,68, 135,94, 136,63, 140,44, 144,13, 155,19, 178,94.

O ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico foi obtido em rendimento quantitativo a partir deste sal de efedrinio pelo método descrito acima o ácido R(-), tlc: (7) 0,20, e.e. (RMN) > 99%, p.f. 105,5°C; $[\alpha]_D^{20} = +22,6$ (c = 1,0, etanol); RMN: idêntico ao ácido racêmico.

15

b) Síntese enantiosseletiva do ácido R(-)- e S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico



2-benzilóxi-5-bromobenzaldeído

20 A uma solução de 0,1 mol de 5-bromo-2-benzaldeído em THF (150 ml) foi adicionado 0,1 mol de K_2CO_3 e 0,11 mol de brometo de benzila. A mistura foi refluxada por 2 horas e água (500 ml) foi adicionada. Depois da adição de etil acetato (400 ml) e agitação, a camada orgânica foi lavada com

água, seca (sulfato de sódio) e evaporada até a secura. O sólido levemente amarelo resultante de 2-benzilóxi-5-bromobenzaldeído puro (tlc) foi usado como tal na etapa seguinte.

Ácido 3-(2-benzilóxi-5-bromofenil) acrílico

- 5 Uma mistura de 2-benzilóxi-5-bromobenzaldeído (0,10 mol), ácido malônico (15,0 g) e piperidina (2,0 ml) em 150 ml de piridina foi primeiro aquecida a 90°C por 90 min e subsequente-mente refluxada por 0,5 hora. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente, a reação foi despejada em uma mistura de gelo (1 kg) e ácido clorídrico aquoso concentrado (250
10 ml). O material sólido que precipitou depois de agitação por 2 horas foi colhido por sucção e recristalizado de um mínimo de metanol em ebulição.

3-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-acrilóil]-(4R)-4-feniloxazolidin-2-ona

- Cloreto de pivaloíla (7 g) foi adicionado em gotas a -30°C a uma solução agitada de ácido 3-(2-benzilóxi-5-bromofenil) acrílico (50,0 mmoles)
15 e trietilamina (15,0 ml) em 200 ml de tetrahidrofurano. Depois de mais uma hora a temperatura foi diminuída para -50°C e (R)-2-feniloxazolidin-2-ona (9,0 g) e cloreto de lítio (2,5 g) foram adicionados em uma porção. O banho de resfriamento foi então removido e a agitação foi continuada por 18 horas. A reação foi diluída com água e 3-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-acrilóil]-(4R)-
20 4-feniloxazolidin-2-ona foi isolada por extração com etil acetato.

3-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-(3S)-3-fenilpropionil]-(4R)-4-feniloxazolidin-2-ona

- A uma mistura pré-resfriada (-30°C) de cloreto de cobre(I) (21,0 g) e dimetil sulfeto (45 ml) em tetrahidrofurano seco (150 ml) foi adicionada
25 em gotas uma solução etérea de brometo de fenilmagnésio (0,3 mol). A mistura foi agitada por 20 min a mesma temperatura e em seguida resfriada para -40°C. Uma solução de 3-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-acrilóil]-(4R)-4-feniloxazolidin-2-ona (50,0 mmoles) em tetrahidrofurano seco (150 ml) foi adicionada durante 10 min. O banho de resfriamento foi removido e a agita-
30 ção foi continuada por 18 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com uma solução aquosa semi-saturada de cloreto de amônio e o produto foi isolado por extração com etil acetato.

Ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico

Uma solução da 3-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-(3S)—3-fenilpropionil-(4R)-feniloxazolidin-2-ona descrita acima em tetrahidrofurano (300 ml) e água (100 ml) foi resfriada para 0°C e em seguida tratada com peróxido de hidrogênio aquoso 30% (20 ml) seguido de hidróxido de lítio sólido (4,3 g). Água foi adicionada depois de 2 horas e o auxiliar quiral foi removido por extração com etil acetato. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso (10%) e S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico bruto foi extraído com éter terc-butilmetílico.

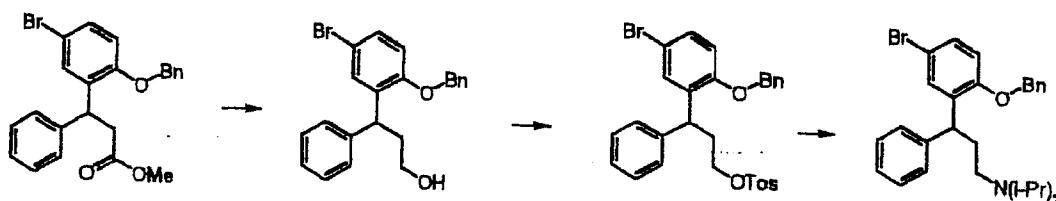
Análise por HPLC (Chiralpak AD, fase móvel hexano/2-propanol/ácido trifluoracético [92:8:0,1, vol/vol %]; fluxo 1,0 ml/min, detecção 285 nm) indicou uma razão enantiomérica de 93:7 (tempos de retenção 14,8 min e 11,5 min, respectivamente). O e.e. de 86% do enantiômero S-(+) pode ser melhorado para >98,5% por recristalização dos sais diastereoméricos usando "nitromix" (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, vol. 37, p. 2349) ou hemihidrato de (1R,2S)-(-)-efedrina como descrito acima. O ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico foi isolado depois de acidificação de soluções aquosas dos sais diastereoméricos. Ele forma cristais incolores que deu uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{22} = +21,6$ (c = 0,5, MeOH).

20 Ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico

Adição de organocuprato conjugado de brometo de fenilmagnésio a 3-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-acrilil]-4-feniloxazolidin-2-ona como descrito acima para o enantiômero S-(+) deu o ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico cristalino em um e.e. de 99,6% depois de duas recristalizações, $[\alpha]_D^{22} = -21,7$ (c = 0,5, MeOH).

c) Síntese dos enantiômeros R- e S- do intermediário B

(i) Via do fenilpropanol



(±)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol

Uma solução do ($\pm$)-propionato de metila (121,0 g) em 350 ml de tetrahidrofurano seco foi lentamente adicionada em uma atmosfera de nitrogênio a uma suspensão de hidrato misto de lítio e alumínio (7,9 g) em tetrahidrofurano (350 ml). Depois de agitação à temperatura ambiente por 18 horas, HCl aquoso 20% foi adicionado em gotas e o produto foi isolado por extração repetida com éter dietílico. Os extratos combinados foram gradualmente lavados com ácido clorídrico, solução de hidróxido de sódio, água destilada, e em seguida secos (Na_2SO_4) para dar um óleo viscoso amarelo claro (108,8 g, 96,3% de rendimento) depois de evaporação, que cristalizou gradativamente, p.f. 73,8°C, tlc: (1) 0,47, ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol. RMN (CDCl_3): 37,52, 39,52, 60,84, 70,54, 113,54, 113,83, 126,29, 127,30, 127,51, 129,99, 128,24, 128,38, 129,99, 130,88, 135,69, 136,40, 143,53, 155,12.

O mesmo produto foi obtido depois de redução do ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico com hidrato misto de lítio e alumínio em tetrahidrofurano (30 min, 25°C), 31% de rendimento.

Éster 3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropílico do ácido ($\pm$)-tolueno-4-sulfônico

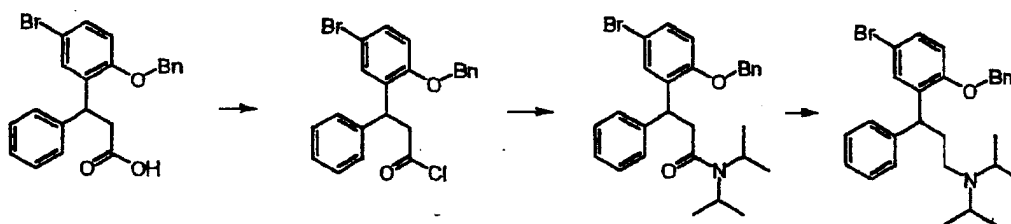
Uma solução resfriada (5°C) de ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol (108,0 g) em diclorometano (300 ml) foi tratada com piridina (79,4 ml) e em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (60,6 g) em diclorometano (200 ml). Depois de 18 horas à temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi extraído com éter dietílico. O extrato foi lavado com ácido clorídrico, água, e seco sobre sulfato de sódio anidro para dar o éster 3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropílico do ácido ($\pm$)-tolueno-4-sulfônico como um óleo amarelo claro depois de concentração à pressão reduzida (140,3 g, 93,6% de rendimento, tlc: (1) 0,66. RMN (CDCl_3): 21,67, 33,67, 39,69, 68,58, 70,28, 113,21, 113,76, 126,47, 127,84, 128,10, 128,25, 128,41, 128,51, 129,81, 130,26, 130,42, 132,91, 134,39, 136,41, 142,16, 155,07.

($\pm$)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina

Uma solução do ($\pm$)-toluenossulfonato (éster 3-(2-benzilóxi-5-

bromofenil)-3-fenilpropílico do ácido ($\pm$)-tolueno-4-sulfônico, 139,3 g) em acetonitrila (230 ml) e N,N-diisopropilamina (256 g) foi refluxada por 97 horas. A mistura reacional foi em seguida evaporada até a secar e o resíduo assim formado foi distribuído entre éter dietílico (500 ml) e hidróxido de sódio aquoso (2 M, 240 ml). A fase orgânica foi lavada duas vezes com água (250 ml) e em seguida extraída com ácido sulfúrico 1 M. A fase aquosa foi ajustada para um pH de cerca de 12-13 e reextraída com éter (500 ml). A fase orgânica foi lavada com água, seca (Na_2SO_4) e evaporada para dar ($\pm$)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina como um xarope castanho e viscoso (94,5 g, 77,9% de rendimento), tlc: (2) 0,49. RMN (CDCl_3): 20,65, 20,70, 36,70, 41,58, 43,78, 48,77, 70,24, 113,52, 126,02, 127,96, 128,20, 128,36, 129,82, 130,69, 136,34, 136,76, 144,20, 155,15.

(ii) Via da fenilpropionamida



Cloreto de S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionila

Cloreto de tionila (4,5 g, 2,8 ml, 37,8 mmoles) e algumas gotas de dimetilformamida foram adicionados a uma solução de ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionílico (10,3 g, 25 mmoles) em etil acetato (60 ml). A mistura foi refluxada até que o controle por tlc indicou consumo completo do material de partida (2 horas). Evaporação a vácuo deu o cloreto de ácido como um líquido amarelo claro em rendimento quase quantitativo (10,7 g). Conversão de uma alíquota no éster metílico mostrou uma única mancha em tlc (R_f 0,54, sistema solvente (7)).

S-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionamida

Uma solução de cloreto de S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionila (9,6 g, 22,3 mmoles) em etil acetato (40 ml) foi adicionada em gotas a uma solução agitada e resfriada (3°C) de diisopropilamina (6,4 g, 49,0 mmoles) em 60 ml de etil acetato. A reação foi agitada por 18 horas à

temperatura ambiente e em seguida lavada com água, ácido clorídrico aquoso (1 M) e salmoura semi-saturada. A fase orgânica foi seca (sulfato de sódio) e evaporada até a secura. O resíduo oleoso incolor (10,7 g, 97% de rendimento) de S-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionamida mostrou uma única mancha em tlc: (R_f 0,70 (4)). RMN ($CDCl_3$): 18,42, 20,46, 20,63, 20,98, 39,51, 41,44, 45,76, 48,63, 70,00, 112,84, 113,64, 126,10, 126,45, 27,34, 127,78, 128,20, 128,36, 129,93, 130,59, 135,18, 136,52, 143,52, 155,17, 169,61.

(±)-N,N-diisopropil-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionamida

A amida foi preparada a partir de diisopropilamina e do cloreto de ácido racêmico como descrito acima para o enantiômero S-(+). O óleo incolor viscoso foi dissolvido em etanol e a solução armazenada a -30°C. A partir desta solução foram obtidos cristais incolores, p.f. 101,8°C.

(±)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina

A uma solução agitada de (±)-N,N-diisopropil-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionamida (11,8 g) em 40 ml de tetrahidrofurano seco foi adicionado hidrato misto de lítio e alumínio 1 M/tetrahidrofurano (36 ml). A reação foi refluxada por 4 horas e em seguida resfriada bruscamente com a adição em gotas de água. Depois de remoção do precipitado o solvente foi evaporado e o resíduo oleoso dissolvido em ácido sulfúrico diluído. A fase aquosa foi lavada várias vezes com éter dietílico, o pH ajustado em 10-12 (NaOH aquoso), e extraída com éter dietílico. O extrato foi seco (sulfato de sódio), filtrado e evaporado a vácuo até a secura para deixar 8,1 g (76,7%) do composto título como um óleo incolor viscoso, tlc: (4) 0,86. O espectro de RMN corresponde ao produto, obtido do precursor tosilato (veja acima).

S-(+)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina

Repetição da sequência reacional usando ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico como o material de partida deu S-(+)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina como um óleo incolor viscoso, $[\alpha]_D^{22} = +18,5$ (c = 10,0, etanol), e.e. de uma batelada representativa 99,4%.

R-(-)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina

Repetição da sequência reacional usando ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropionico como o material de partida deu R-(-)-[3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropil]-diisopropilamina como um óleo incolor viscoso, $[\alpha]_D^{22} = -17,3$ ($c = 10,0$, etanol), e.e. de uma batelada representativa 98,3%.

As purezas óticas foram determinadas por HPLC quiral usando colunas Chiralpak OD.

Cloridrato do ácido ($\pm$)-4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzóico

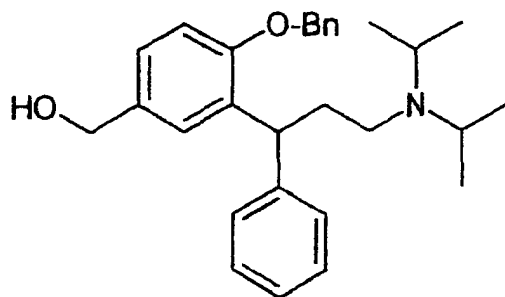
Uma solução de Grignard etérea, preparada a partir da ($\pm$)-amina acima (22,8 g), brometo de etila (17,4 g) e magnésio (6,1 g) em uma atmosfera de nitrogênio foi diluída com tetrahidrofurano seco (200 ml) e em seguida resfriada para -60°C . Dióxido de carbono sólido em pó (cerca de 50 g) foi então adicionado em pequenas porções e a mistura reacional verde foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois da adição de uma solução aquosa de cloreto de amônio (200 ml, 10%) e ajuste da fase aquosa para um pH de 0,95, um sólido branco foi recuperado por filtração para dar cloridrato do ácido ($\pm$)-4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzóico (14,7 g, 64,3% de rendimento), p.f. 140°C (dec.), tlc: (2) 0,33. RMN (CD_3OD): 17,07, 18,77, 33,55, 43,27, 56,50, 71,50, 112,89, 124,10, 127,94, 129,07, 129,25, 129,34, 129,59, 129,66, 130,18, 131,60, 132,78, 137,60, 143,30, 161,11, 169,70.

($\pm$)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol

Intermediário A ($n = 1$)

O ($\pm$)-cloridrato foi convertido em seu éster metílico (MeOH, traços de ácido sulfúrico, 6 h de refluxo) e a base oleosa livre assim obtida (28 g, tlc (2): R_f 0,46) foi dissolvida em éter dietílico seco (230 ml). Esta solução foi lentamente (2 h) gotejada, em uma atmosfera de nitrogênio, a uma suspensão de hidrato misto de lítio e alumínio (1,8 g) em éter (140 ml). Depois de agitação por 18 h, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de água (4,7 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada até a secura para dar ($\pm$)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-

fenilpropil)-fenil]-metanol (26 g, 98,9% de rendimento) como um óleo que cristalizou gradativamente, p.f. 86,4°C. tlc: (2) 0,32. RMN (CDCl₃): 20,53, 20,61, 36,87, 41,65, 44,14, 48,82, 65,12, 70,09, 111,80, 125,77, 125,97, 126,94, 127,55, 128,08, 128,37, 128,44, 133,27, 134,05, 134,27, 137,21, 144,84.



Intermediário A

(±)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-[C²H]metanol

Intermediário d₂-A (n = 2)

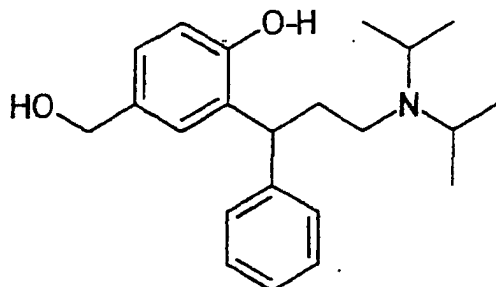
Repetição da redução acima descrita do éster metílico do ácido (±)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzóico pelo uso de deutérica mista de lítio e alumínio deu (±)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-[C²H]metanol, sólido amorfo incolor com 77% de rendimento; tlc: (2) 0,33. RMN (CDCl₃): 20,46, 20,55, 36,77, 41,62, 44,09, 48,77, multipletto centrado em 64,96, 70,05, 111,76, 125,72, 127,34, 128,03, 128,32, 128,38, 133,15, 133,99, 137,17, 144,80, 155,52.

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol

Intermediário B (n = 1)

Uma solução de intermediário A (9,1 g) em metanol (100 ml) foi hidrogenada sobre níquel de Raney (4,5 g) em condições ambientais. Depois de 5 horas, cromatografia de camada fina indicou hidrogenólise completa. O catalisador foi removido por filtração e a solução evaporada até a secura para deixar um óleo (6,95 g, 96,5% de rendimento) que solidificou gradativamente, (±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol, p.f. 50°C, tlc: (2) 0,15. RMN (CDCl₃): 19,42, 19,83, 33,22, 39,62, 42,27, 48,27, 65,19, 118,32, 126,23, 126,55, 127,47, 128,33, 132,50, 144,47, 155,38.

Cloridrato: cristais incolores, p.f. 187-190°C (com decomposição)



Intermediário B

S-(-)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol

5 Hidrogenólise de S-(-)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol (preparado a partir do ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico como descrito para a série racêmica) deu o composto título com 85% de rendimento, sólido incolor; p.f. $\geq 50^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19,8$ (c=1,0, etanol); RMN (CDCl_3): 19,58, 19,96, 33,30, 39,52, 42,10, 48,00, 65,40, 118,58, 126,31, 126,57, 127,16, 127,54, 128,57, 132,63, 132,83, 10 144,55, 155,52.

S-(+) cloridrato: sólido incolor, não higroscópico, p.f. $186,4^{\circ}\text{C}$ (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6,6$ (c = 0,5, água). RMN (DMSO-d_6): 16,58, 18,17, 31,62, 41,37, 45,90, 54,02, 63,07, 115,18, 126,05, 126,37, 128,03, 128,45, 129,04, 133,12, 143,88, 153,77.

15 **R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol**

Hidrogenólise de R-(+)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol (preparado a partir do ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropiónico como descrito para a série racêmica) deu o composto título com 87% de rendimento, sólido incolor; p.f. $\geq 50^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +21,3$ (c = 1,0, etanol). 20

R-(-) cloridrato: sólido incolor, não higroscópico, p.f. $179,8^{\circ}\text{C}$ (dec.); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -7,2$ (c=0,5, água); RMN (DMSO-d_6): 16,59, 18,19, 31,64, 41,38, 45,92, 54,07, 63,08, 115,19, 126,07, 126,39, 128,04, 128,46, 129,05, 133,13, 143,89, 153,79.

25 S-(+)-mandelato: p.f. $139,7^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +38,3$ (c = 1,0, etanol).

($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidróxi-[$^2\text{H}_2$]metil-fenol

Intermediário d₂-B (n = 2)

Uma suspensão agitada de deuterida mista de lítio e alumínio (0,1 g, 2,38 mmoles) em 5 ml de éter dietílico seco foi tratada durante 30 min à temperatura ambiente em uma atmosfera de nitrogênio seco com uma so-

5 lução de éster metílico do ácido (±)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzóico (1,0 g, 2,17 mmoles) em éter dietílico seco (5 ml). Depois de mais uma agitação à temperatura ambiente por 18 h, a reação foi resfriada bruscamente pela adição em gotas de 0,17 de ²H₂O. A precipitação resultante foi removida por filtração, lavada com pequenas porções de éter,

10 e as fases orgânicas combinadas foram evaporadas a vácuo até a secura para deixar (±)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-[²H₂]metanol como um óleo viscoso levemente amarelo que cristalizou gradativamente, p.f. 84,1°C; tlc (2) 0,33 (material de partida 0,46), 0,725 g, 77,2% de rendimento. RMN (CDCl₃): 20,46, 20,55, 36,77, 41,62, 44,09,

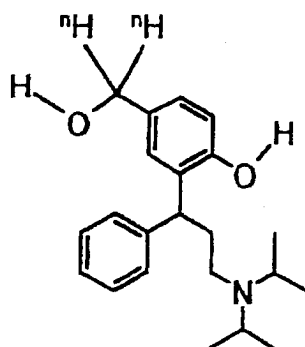
15 48,77, multiplete centrado em 64,30, 70,05, 111,76, 125,72, 125,94, 126,92, 127,34, 127,71, 128,03, 128,32, 128,38, 133,15, 133,99, 137,17, 144,80, 155,52.

Uma solução do (±)-[4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-[²H₂]metanol acima (0,129 g, 0,29 mmol) em uma suspensão de

20 metanol (5 ml) e níquel de Raney molhado (0,1-0,2 g) foi agitada à temperatura ambiente em uma atmosfera de gás de deutério (²H₂). Depois de 1 h, tlc indicou o desaparecimento completo do material de partida. A mistura foi filtrada, evaporada e o resíduo foi redissolvido em éter dietílico (5 ml). A solução foi lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e

25 evaporada até a secura para deixar um óleo amarelo pálido, 76,3 mg, com 74,6% de rendimento, que solidificou gradativamente para dar um sólido incolor com uma faixa de p.f. de 46-49°C. Tlc: (4) 0,57 (material de partida 0,77). RMN (CDCl₃): 19,57, 19,94, 33,33, 39,56, 42,18, 48,07, 48,43, multiplete centrado em 64,61, 118,47, 126,29, 126,58, 127,55, 127,94, 128,38,

30 132,53, 144,53, 155,37. GC-EM (P-CI, amônia, derivado de TMS): 488,43 (100%), 489,56, (70%), 490,56 (31%), 491,57 (8%).

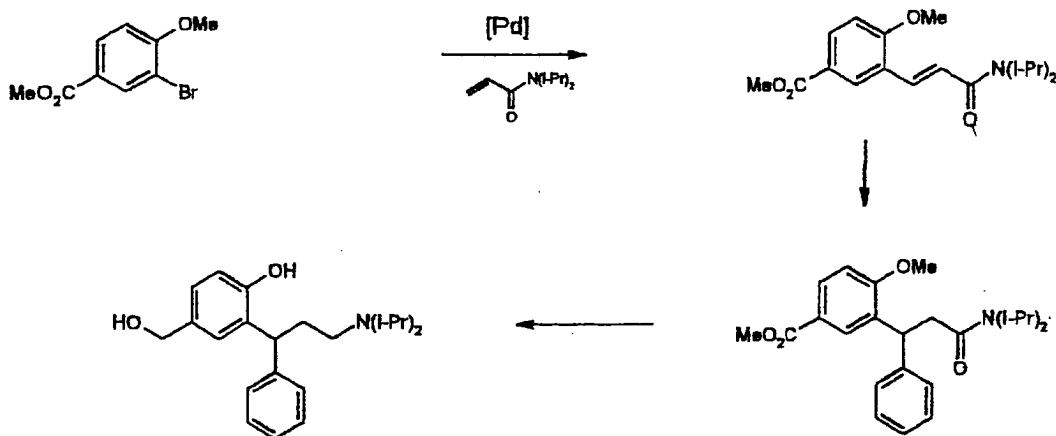
Intermediário d₂ B

n = 2, deutério

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidróxi-[²H₂]metil-fenol

Intermediário d₂-B

5 (iii) Via do cuprato de Heck para o intermediário B



Intermediário B

N,N-diisopropil-acrilamida

Uma solução de cloreto de acroíla (42,2 g, 40,6 ml, 0,467 mol) em 125 ml de diclorometano foi lentamente adicionada a uma solução resfriada (0-5°C) de N,N-diisopropilamina em diclorometano (500 ml). Depois de 2 h o sal de amônio precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi lavado com ácido clorídrico 1 M (3 x 100 ml), seco (sulfato de sódio) e evaporado até a secura. N,N-diisopropil-acrilamida foi obtida como um líquido amarelo claro com 48% de rendimento e cerca de 99% de pureza. RMN (CDCl₃):

10 20,54, 21,25, 45,66, 48,10, 125,62, 130,70, 166,17.

(E)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metoxycarbonilfenil)-acrilamida

(Éster metílico do ácido (E)-3-(2-diisopropilcarbamoilvinil)-4-metoxi-

benzóico)

A reação foi realizada em uma atmosfera de gás de nitrogênio seco e isento de oxigênio. Todos os solventes e reagentes foram secos antes do uso.

- 5 Uma suspensão agitada consistindo de N,N-dimetilglicina (6,0 mmoles), acetato de sódio anidro (40 mmoles), 3-bromo-4-metoxibenzoato metílico (20 mmoles, 4,90 g), N,N-diisopropilacrilamida (24 mmoles, 3,72 g), cloreto de bis-(benzonitrila)-paládio-II (1,5 % em mol) e 20 ml de N-metil-2-pirrolidinona foi aquecida a 130°C até que nenhum material de partida pudesse ser detectado por tlc (material de partida 3-bromo-4-metoxibenzoato metílico: R_f 0,73; N,N-diisopropilacrilamida: R_f 0,46; sistema solvente (1)). Depois de resfriamento para a temperatura ambiente, foram adicionados 50 ml de uma solução aquosa de HCl 2 N. A reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e o metal paládio cinza precipitado foi removido por filtração. A
- 10 fase orgânica foi lavada com cinco porções (50 ml cada) de ácido clorídrico aquoso 2 N, seca ($MgSO_4$) e evaporada até a secura. O sólido esbranquiçado remanescente foi recristalizado de etil acetato/n-hexano para dar 4,40 g de (E)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metoxycarbonilfenil)-acrilamida com 69% de rendimento, p.f. 139-140°C, tlc: (1) R_f 0,40. RMN (CD_2Cl_2): 21,22, 22,10, 46,39, 48,87, 52,59, 56,61, 111,42, 123,39, 123,78, 125,54, 130,32, 132,53, 135,07. EM (EI, DI, 105°C): 319 (M^+ , 22), 304 (6%), 276 (8%), 219 (100%), 187 (18%), 160 (7%).
- 20

(±)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metoxycarbonilfenil)-3-fenilpropionamida

- 25 **(Éster metílico do ácido (±)-3-(2-diisopropilcarbamoil-1-feniletil)-4-metoxibenzóico)**

A reação foi realizada em uma atmosfera de gás de nitrogênio seco e isento de oxigênio. Todos os solventes e reagentes foram secos antes do uso.

- 30 Uma solução verde escuro de difenilcuprato de lítio foi preparada por adição de uma solução de fenillítio (12 ml, 24 mmoles, ciclohexano/éter dietílico) a uma suspensão resfriada (0°C) e agitada de aduto de brometo de

cobre-I dimetil sulfeto (2,71 g, 13 mmoles) em éter dietílico (40 ml). Esta solução foi resfriada para -78°C e em seguida foram adicionadas soluções de trimetilclorossilano (1,5 ml, 12 mmoles) em éter dietílico (5 ml) seguido da cinamida acima (3,19 g, 10,0 mmoles, (E)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metoxycarbonilfenil)-acrilamida) em 10 ml de tetrahidrofurano. A reação foi agitada por uma hora a -78°C, aquecida até a temperatura ambiente e em seguida resfriada bruscamente pela adição de 150 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Depois de 90 min, a fase orgânica foi lavada com duas porções (100 ml) de cloreto de sódio aquoso semi-saturado, seca (MgSO₄) e evaporada até a secura. O resíduo oleoso amarelo foi dissolvido em um mínimo de etil acetato e purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (fase móvel (1)). Evaporação das frações combinadas do composto título deu (±)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metoxycarbonilfenil)-3-fenilpropionamida como um xarope amarelo viscoso levemente amarelo (1,8 g, 44% de rendimento). RMN (CD₂Cl₂): 19,45, 19,56, 19,74, 38,86, 44,87, 47,92, 50,80, 54,76, 109,41, 121,32, 125,53, 128,10, 128,43, 128,78, 132,03, 143,20, 159,95, 165,95, 168,87. EM (EI, DI, 105°C): 397 (M⁺, 41%), 366 (5%), 322 (2%), 269 (3%), 255 (14%), 237 (7%), 165 (5%), 128 (12%), 91 (43%), 58 (100%).

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenol

Uma solução de (±)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metoxycarbonilfenil)-3-fenilpropionamida (0,79 g, 2,0 mmoles) em 20 ml de tetrahidrofurano foi resfriada para 5°C e em seguida tratada com 2,5 ml de LiAlH₄ 1 M/THF. Depois de agitação à temperatura ambiente por 18 horas, cloreto de alumínio em pó fino (0,3 g) foi adicionado e a agitação foi continuada por mais 4 horas. A reação foi bruscamente resfriada a 5°C pela adição em gotas de água seguida de solução aquosa de hidróxido de sódio. A mistura foi diluída com éter dietílico (150 ml) e a fase orgânica foi lavada com salmoura semi-saturada, seca (sulfato de sódio) e evaporada até a secura para dar o composto título como uma espuma esbranquiçada sólida. Tlc (2) 0,16, p.f. 48-51°C. Uma porção do material foi convertida no cloridrato (ácido clorídrico etéreo), p.f. 186-189°C (dec.).

Desoxigenação hidrogenolítica de S-(-)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol

Uma mistura de S-(-)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (683 mg, 2,0 mmoles, $[\alpha]_D^{22} = -19,8$ ($c = 1,0$, etanol)), catalisador platina sobre carbono (120 mg) e ácido acético (1,0 ml) foi diluída com etil acetato (50 ml) e em seguida hidrogenada à temperatura ambiente a uma pressão de 4 bar de gás de hidrogênio por 5 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado para deixar um óleo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (25 ml) e a solução foi lavada com solução aquosa de carbonato ácido de sódio. A fase orgânica foi concentrada até a secura e o resíduo oleoso recuperado em etanol (7 ml). Adição de ácido D-(-)-tartárico (300 mg) e armazenamento da solução límpida a -25°C deu cristais incolores (310 mg) de D-(-) tartarato ácido de S-(-)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metilfenol com 33% de rendimento, tlc (4): 0,66 (material de partida 0,31), $[\alpha]_D^{22} = -26,7$ ($c = 1,0$, metanol). RMN (CD_3OD : 17,98, 18,37, 20,69, 33,68, 43,12, 56,33, 74,17, 116,31, 127,51, 129,11, 129,50, 129,70, 129,89, 130,41, 144,57, 153,67, 176,88.

Uma porção do tartarato foi tratada com uma solução aquosa de carbonato ácido de sódio e a base livre foi isolada em rendimento quantitativo como um óleo incolor por extração com etil acetato e evaporação do extrato. $[\alpha]_D^{22} = -26,3$ ($c = 1,0$, metanol).

Intermediários preferidos nos processos para a preparação das 3,3-difenilpropilaminas de acordo com a presente invenção são:

- ácido ($\pm$)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropanóico e seus sais,
- ácido R-(-)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropanóico e seus sais,
- ácido S-(+)-3-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-3-fenilpropanóico e seus sais,
- ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidróxi-[C^2H_2]metil-fenol,
- S-(-)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidróxi-[C^2H_2]metil-fenol,
- R-(+)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidróxi-[C^2H_2]metil-fenol e seus sais.

3. Exemplos

a) Monoésteres fenólicos

aa) Procedimento geral**Ésteres de ácidos carboxílicos**

Uma solução agitada de ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (intermediário B, 1,71 g, 5,01 mmoles) e cloreto de ácido
 5 (5,00 mmoles de monocloreto de ácido carboxílico para compostos de fórmula II, 2,50 mmoles para compostos de fórmula II') em 60 ml de diclorometano foi resfriada para 0°C e em seguida trietilamina (0,502 g, 4,96 mmoles para compostos de fórmula II, 1,05 g, 9,92 mmoles para compostos de fórmula II'), dissolvida em 10 ml de diclorometano, foi adicionada em gotas du-
 10 rante 5-10 min. A agitação foi continuada por 18 h à temperatura ambiente, e em seguida a mistura foi lavada sucessivamente com água (25 ml), carbonato ácido de sódio aquoso (5%, 25 ml) e água (25 ml). A fase orgânica foi então seca (sulfato de sódio) e evaporada à pressão reduzida e à baixa temperatura. Os resíduos oleosos assim formados foram finalmente expostos a
 15 alto vácuo (2-4 horas) para remover traços de solventes residuais.

Os ésteres de fórmula II ou II' foram obtidos como sólidos ou xaropes viscosos incolores a amarelo claro com purezas entre 90% e 99% (tlc, HPLC, RMN).

Ésteres de N-acilamino ácidos**20 Monoésteres fenólicos**

A uma solução do aminoácido respectivo (2,0 mmoles) em 0,7 ml a 5 ml de N,N-dimetilformamida e 0,5 ml de trietilamina foi adicionado, a 5°C em uma porção, cloroformiato de metila (2,0 mmoles, 288 mg). Depois de agitação por 2 horas a mesma temperatura, o banho de resfriamento foi
 25 removido e uma solução de intermediário B (2,0 mmoles, 682 mg) em 5 ml de diclorometano e trietilamina (0,5 ml) foi adicionada. A reação foi deixada agitar por 2-8 horas e em seguida diluída com éter dietílico (70 ml). Os precipitados sólidos foram removidos por filtração e a mistura foi lavada com uma solução aquosa de sulfato ácido de sódio (5%) e água. Depois de se-
 30 cagem (sulfato de sódio), filtração e evaporação a vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel (eluente: sistema solvente (4)). Ésteres de N-acilamino ácidos foram obtidos como óleos viscosos ou sólidos

cerosos com rendimentos entre 24% e 73%.

bb) Formação de sal (exemplo cloridrato)

Uma solução resfriada (0°C) de 4,94 mmoles de aminobase em 30 ml de éter dietílico seco foi tratada em uma atmosfera de nitrogênio com
 5 4,70 mmoles (monoaminas de fórmula II) ou 9,4 mmoles (diaminas de fórmula II') de ácido clorídrico etéreo (1 M). a precipitação oleosa foi lavada repetidamente com éter seco e em seguida evaporada em alto vácuo. O produto residual solidificou na maioria dos casos como uma espuma amorfa. Os sólidos altamente higroscópicos mostram uma ampla faixa de fusão acima de
 10 100°C (com decomposição).

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o método descrito acima e seus dados analíticos estão mostrados abaixo:

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-acético, tlc: Rf 0,47 (4), RMN (CDCl₃): 20,36, 20,68, 20,97, 36,59,
 15 42,35, 43,83, 48,76, 64,58, 122,69, 125,61, 126,22, 126,71, 127,96, 128,34, 136,82, 138,97, 143,73, 147,77, 169,24; GC-EM/P-Cl (amônia, derivado trimetilsilílico): 456,8 (100%), 398,4 (4%)

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-propiónico, tlc: Rf 0,52 (4); RMN (CDCl₃): 20,44, 20,64, 27,67,
 20 36,67, 42,21, 43,87, 48,78, 64,70, 122,71, 125,62, 126,52, 126,78, 127,97, 128,53, 136,86, 138,82, 143,82, 147,86, 172,68; GC-EM/P-Cl (amônia, derivado trimetilsilílico): 470,38 (100%), 398,4 (4%)

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-n-butírico, tlc: Rf 0,43 (4); RMN (CDCl₃): 13,77, 18,40, 20,43,
 25 20,51, 20,59, 36,15, 36,82, 42,16, 43,90, 48,83, 49,20, 64,58, 122,66, 125,98, 126,17, 126,74, 127,33 127,94, 128,33, 136,79, 138,91, 143,82, 171,88; GC-EM/N-Cl (metano, amônia, derivado trimetilsilílico): 482,3 (20%), 412,3 (100%), 340,1 (33%), 298,1 (89%), 234,7 (15%); GC-EM/P-Cl (metano, amônia, derivado trimetilsilílico): 484,5 (100%), 468,4 (62%), 394,3
 30 (22%); GC-EM/P-Cl (amônia, derivado trimetilsilílico): 484,4 (100%), 398,4 (3%)

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do

ácido (±)-isobutírico, tlc: R_f 0,43 (4); RMN (CDCl₃): 18,99, 19,11, 20,54, 34,21, 36,88, 41,84, 43,91, 48,78, 64,61, 122,54, 125,57, 126,14, 126,81, 127,94, 128,34, 136,84, 138,84, 143,89, 147,85, 175,36

5 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-R-(+)-isobutírico,

Tlc: R_f 0,38 (4), material de partida: 0,26; óleo incolor (rendimento de 95%); RMN (CDCl₃): 19,02, 19,14, 19,96, 20,61, 34,26, 36,92, 41,87, 43,90, 48,80, 64,84, 122,63, 122,63, 125,64, 126,19, 126,92, 127,98, 128,39, 136,96, 138,76, 143,93, 147,97, 175,39.

10 Cloridrato: sólido higroscópico incolor; $[\alpha]_D^{20} = +5,5$ (c = 1,0, clorofórmio); RMN (CDCl₃): 17,03, 17,53, 18,30, 18,52, 18,95, 19,12, 31,23, 34,10, 41,69, 45,40, 54,22, 54,47, 64,00, 122,32, 126,62, 126,81, 127,40, 128,06, 128,70, 133,88, 140,64, 142,25, 147,81, 175,89.

15 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-2,2-dimetilpropiónico, tlc: R_f 0,49 (1); RMN (CDCl₃): 20,46, 20,66, 26,53, 27,34, 37,12, 39,21, 41,46, 43,98, 48,81, 64,65, 122,42, 125,58, 126,16, 126,92, 128,37, 134,27, 136,92, 138,82, 143,97, 148,02, 176,97; GC-EM/P-CI (amônia, derivado trimetilsilílico): 498,8 (100%), 482,5 (10%, 398,4 (4%))

20 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-2-acetamidoacético 2-(acetilamino) acetato de (±)-2-[diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenila RMN (CD₃OD): 20,33, 20,61, 22,17, 30,54, 42,39, 48,62, 51,04, 64,88, 117,99, 124,73, 125,51, 127,01, 127,75, 129,31, 131,63, 137,33, 146,67, 147,43, 171,47, 173,82

25 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-ciclopentanocarboxílico

Tlc: R_f 0,66 (4), material de partida intermediário B (0,50), óleo incolor, rendimento: 82%. RMN (CDCl₃): 20,42, 25,87, 30,25, 36,57, 41,89, 43,97, 47,15, 49,02, 64,63, 122,56, 125,60, 126,16, 126,81, 127,60, 127,94, 128,35, 30 128,77, 136,74, 138,88, 143,85, 147,92, 175,05.

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-ciclohexanocarboxílico

Tlc: R_f 0,67 (4), material de partida intermediário B (0,50), óleo incolor, rendimento: 93%. RMN ($CDCl_3$): 20,27, 25,40, 25,74, 29,03, 29,16, 36,29, 41,82, 43,31, 44,08, 49,36, 64,62, 122,56, 125,68, 126,22, 126,92, 127,92, 128,38, 136,65, 139,00, 143,72, 147,86, 174,40.

5 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-benzóico

Tlc: R_f 0,31 (4); xarope incolor (99% de rendimento, pureza > 95%), cristalizou gradativamente mediante refrigeração; RMN ($CDCl_3$): 20,41, 20,51, 36,65, 42,42, 43,85, 48,79, 64,70, 122,79, 125,74, 126,17, 126,83, 128,13,
10 128,28, 128,58, 129,48, 130,25, 133,62, 137,21, 139,10, 143,67, 148,00, 164,99.

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido R-(+)-benzóico

tlc R_f 0,30 (4); xarope incolor

15 Cloridrato: sólido amorfo incolor; $[\alpha]_D^{20} = +14,9$ ($c = 1,0$, clorofórmio),
RMN ($CDCl_3$): 17,06, 17,53, 18,25, 18,61, 31,23, 42,19, 45,49, 54,26, 54,53, 64,09, 122,55, 126,77, 127,13, 127,58, 128,10, 128,50, 128,72, 128,78, 129,02, 130,17, 133,96, 134,27, 140,81, 142,13, 147,91, 165,40.

20 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-4-metilbenzóico

tlc: R_f 0,30 (4), material de partida intermediário B: 0,24; rendimento: quantitativo, óleo viscoso amarelo claro; RMN ($CDCl_3$): 20,32, 20,50, 21,78, 36,13, 42,35, 43,98, 49,29, 64,66, 122,79, 125,81, 129,19, 126,70, 127,04, 128,30, 129,32, 129,76, 130,29, 136,94, 139,20, 143,61, 144,46, 148,04, 165,07.

25 LC-EM: 459 (M^+ , 3,5%), 444 (17%), 223 (2,5%), 195 (2%), 119 (48%), 114 (100%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-2-metilbenzóico

30 óleo viscoso incolor, tlc: (4) 0,64 (material de partida R_f 0,51), rendimento 84%. RMN ($CDCl_3$): 20,44, 20,53, 21,86, 22,01, 36,74, 42,36, 43,87, 48,81, 64,76, 122,93, 123,11, 125,71, 126,12, 126,88, 128,10, 128,48, 130,76, 131,26, 131,70, 132,03, 132,79, 137,28, 139,00, 141,73, 143,72, 148,04,

165,25. LC-EM: 459 (M^+ , 21%), 444 (100%), 326 (1%), 223 (10%), 213 (6%), 195, (9%), 165 (14%), 115 (94%), 91 (99%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-2-acetoxibenzóico

- 5 xarope incolor, tlc: (4) 0,47 (material de partida R_f 0,51), rendimento 82%. RMN ($CDCl_3$): 20,39, 20,57, 20,96, 36,92, 42,29, 43,88, 48,87, 64,64, 122,39, 122,64, 124,05, 125,80, 126,11, 126,75, 128,09, 128,32, 132,23, 134,66, 137,27, 139,22, 143,64, 147,63, 151,37, 162,72, 169,73,. LC-EM: 503 (M^+ , 7%), 488 (59%), 446, (6%), 326 (22%), 223, (9%), 213 (9%), 195
10 (9%), 163 (14%), 121 (100%), 114 (88%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-1-naftóico

- óleo viscoso incolor, tlc: (4) 0,57 (material de partida R_f 0,51), rendimento 82%. RMN ($CDCl_3$): 20,46, 20,58, 36,82, 42,46, 43,89, 48,76, 64,81, 122,98,
15 124,51, 125,64, 125,79, 125,98, 126,15, 126,44, 126,94, 128,12, 128,36, 128,65, 131,37, 131,82, 133,98, 134,45, 137,44, 139,08, 143,73, 148,13, 165,49. LC-EM: 495 (M^+ , 8%), 480 (100%), 213 (7%), 165 (8%), 155 (95%), 127 (100%), 114 (90%).

- Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do
20 ácido ($\pm$)-2-naftóico

- óleo viscoso incolor levemente amarelo, tlc: (4) 0,57 (material de partida R_f 0,51), rendimento 71%. RMN ($CDCl_3$): 20,47, 20,59, 36,71, 42,59, 43,85, 48,81, 64,82, 122,89, 126,89, 127,89, 128,19, 128,41, 128,68, 129,50, 132,03, 132,55, 135,87, 137,22, 139,08, 143,83, 148,20, 165,14. LC-EM: 495
25 (M^+ , 7%), 480 (98%), 223 (8%), 213 (6%), 195 (6%), 165 (8%), 155 (96%), 127 (100%), 114 (81%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-4-clorobenzóico

- tlc: R_f 0,54 (4), material de partida intermediário B: 0,44; rendimento: quanti-
30 tativo, óleo viscoso amarelo claro; RMN ($CDCl_3$): 20,34, 20,50, 36,41, 42,51, 43,84, 48,93, 64,66, 122,72, 128,06, 125,82, 126,88, 127,27, 128,56, 128,96, 131,60, 133,80, 136,95, 139,30, 140,16, 143,60, 147,87, 164,10. LC-EM: 479

(M^+ , 1,5%), 464 (10%), 223 (2%), 195 (2%), 165 (1,5%), 139 (25%), 114 (100%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-4-metoxibenzóico

5 tlc: R_f 0,47 (4), material de partida intermediário B: 0,42; rendimento: 89%,
 óleo viscoso amarelo claro; RMN ($CDCl_3$): 20,31, 20,47, 36,43, 42,39, 43,90,
 48,97, 55,53, 64,71, 121,79, 122,86, 125,72, 126,14, 126,79, 128,11, 128,27,
 131,27, 131,77, 132,36, 132,84, 137,15, 139,01, 143,74, 148,08, 163,92,
 164,71. LC-EM: 475 (M^+ , 3,5%), 460 (20%), 223, (2%), 195 (2%), 135 (48%),
 10 114 (100%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-2-metoxibenzóico

tlc: R_f 0,40 (4), material de partida intermediário B: 0,42; rendimento: 98%,
 óleo viscoso amarelo claro, RMN ($CDCl_3$): 20,29, 20,42, 36,50, 41,92, 44,02,
 15 49,09, 55,95, 64,72, 119,10, 120,20, 122,86, 125,64, 126,10, 126,82, 128,06,
 128,30, 132,08, 134,32, 137,11, 139,01, 143,87, 148,00, 159,82, 164,40. LC-
 EM: 475 (M^+ , 3,5%) 18%), 223 (1%), 195 (1%), 135 (49%), 114 (100%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-4-nitrobenzóico

20 tlc: R_f 0,44 (4), material de partida intermediário B: 0,42: rendimento: 78%,
 óleo viscoso amarelo que solidificou lentamente; p.f. 123,6°C; RMN ($CDCl_3$):
 20,47, 20,62, 36,52, 42,66, 43,70, 48,75, 64,69, 122,61, 123,72, 125,91,
 126,33, 127,04, 128,02, 128,37, 131,32, 134,86, 136,83, 139,55, 143,56,
 147,75, 150,93, 163,04. LC-EM: 490 (M^+ , 1,5%), 475 (15%), 327 (0,8%), 223
 25 (3%), 195 (3%), 150 (15%), 114 (100%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-2-nitrobenzóico

tlc: R_f 0,32 (4), material de partida intermediário B: 0,42; rendimento: 92%,
 óleo viscoso amarelo que solidificou lentamente; RMN ($CDCl_3$): 20,39, 20,50,
 30 36,74, 42,14, 43,89, 48,71, 48,92, 64,59, 122,15, 123,95, 124,18, 125,89,
 126,25, 127,23, 127,99, 128,39, 129,95, 132,95, 133,08, 136,72, 139,62,
 143,64, 147,63, 148,15, 163,90,. LC-EM: 490 (M^+ , 1%), 475 (11%), 327

(2,5%), 223 (2,5%), 195 (3%), 165 (3%), 150 (7%), 114 (100%).

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico de (±)-N-acetilglicina/Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-2-acetamidoacético

- 5 (2-(acetilamino)acetato de (±)-2-[diisopropilamino-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)-fenila) RMN (CDCl₃): 20,33, 20,61, 22,17, 30,54, 42,39, 48,62, 51,04, 64,88, 117,09, 124,73, 125,51, 127,01, 127,75, 129,31, 131,63, 137,33, 146,67, 147,43, 171,47, 173,82.

- 10 Éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenílico] do ácido (±)-malônico, tlc: R_f 0,38 (4); RMN (CDCl₃): 20,52, 20,62, 20,69, 36,95, 41,84, 42,82, 43,89, 48,23, 64,83, 123,37, 127,36, 127,97, 128,42, 128,38, 129,06, 131,55, 137,50, 138,90, 148,23, 148,32, 160,54.

- 15 Éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico] do ácido (±)-succínico tlc: R_f 0,40 (4); RMN (CDCl₃): 20,51, 20,63, 20,73, 30,69, 36,91, 41,80, 43,92, 48,20, 64,81, 122,60, 127,41, 127,93, 128,39, 128,39, 129,31, 131,80, 136,73, 138,92, 143,82, 148,17, 168,01.

- 20 Éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico]do ácido(±)-pentanodióico, tlc: R_f 0,43; RMN (CDCl₃): 20,47, 20,60, 32,87, 36,93, 41,82, 43,90, 48,22, 64,81, 64,83, 122,85, 127,39, 127,99, 128,35, 129,31, 131,84, 136,98, 138,94, 143,80, 147,40, 169,05.

Éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico] do ácido (±)-pentanodióico, tlc: R_f 0,43; RMN (CDCl₃): 20,64, 23,40, 34,37, 36,95, 41,84, 43,88, 48,25, 64,87, 122,88, 127,34, 127,97, 128,39, 129,33, 131,80, 136,99, 138,94, 143,82, 147,65, 168,72.

25 b) Diésteres idênticos

Diésteres (±)-idênticos (fórmula III) foram preparados e tratados como descrito acima com a diferença de que foram usados 2,4 mmoles tanto de trietilamina como de cloreto de acila (R¹-COCl). As propriedades físicas foram semelhantes às das bases e sais descritos acima.

- 30 Diésteres de N-acilaminoácidos foram preparados como descrito para monoésteres fenólicos, com a diferença de que foi usado mais um equivalente molar de agente acilante (anidrido de ácido misto).

Em particular, foram preparados os compostos a seguir e seus analíticos estão dados abaixo:

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-formiloximetilfenílico] do ácido ($\pm$)-fórmico, tlc: R_f 0,65 (4). Este diéster foi preparado a partir do anidrido misto fórmico acético e do intermediário B como anteriormente descrito para outros substratos (F. Reber, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 37: 45-58 [1954]).

Éster 4-acetóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-acético, tlc: R_f 0,76 (4); GC-EM/P-Cl (amônia): 426,3 (100%), 368,3 (22%); GC-EM/P-Cl (metano, derivado trimetilsilílico): 426,4 (64%), 410,3 (16%), 366,3 (100%); cloridrato, RMN (DMSO-d_6) – 16,50, 16,76, 18,05, 20,94, 21,04, 27,02, 31,39, 41,28, 45,26, 53,80, 65,21, 123,39, 126,84, 127,61, 127,85, 128,70, 134,41, 135,49, 142,68, 148,20, 169,32, 170,42.

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-propioniloximetilfenílico] do ácido ($\pm$)-propiónico, tlc: R_f 0,82 (4); RMN (CDCl_3): 20,53, 20,73, 21,14, 27,66, 36,73, 42,10, 43,68, 48,65, 65,75, 122,65, 126,10, 127,01, 127,70, 128,34, 128,78, 133,73, 136,81, 143,76, 148,45, 172,45, 174,21; GC-EM/P-Cl (amônia): 454,8 (100%), 438,5 (9%), 382,4 (27%)

Éster 4-n-butiloximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-n-butírico, tlc: R_f 0,86 (4); RMN (CDCl_3): 13,70, 13,76, 18,44, 20,53, 20,69, 21,13, 36,14, 36,76, 37,09, 42,08, 43,73, 48,71, 65,64, 122,81, 125,97, 126,97, 127,92, 128,35, 128,77, 133,78, 136,99, 143,76, 148,41, 171,68, 173,40; GC-EM/P-Cl (amônia): 482,8 (100%), 396,4 (67%)

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-isobutiloximetilfenílico] do ácido ($\pm$)-isobutírico, tlc: R_f 0,83 (4) RMN (CDCl_3): 18,97, 19,10, 20,64, 20,67, 34,01, 34,23, 36,98, 41,72, 43,70, 48,65, 65,61, 122,50, 126,18, 126,73, 127,92, 128,13, 128,36, 133,90, 137,01, 143,85, 148,41, 175,17, 176,81; GC-EM/N-Cl (metano): 480,3 (15%); GC-EM/P-Cl (metano): 482,5 (63%), 466,4 (18%), 394,3 (100%)

Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(2,2-dimetilpropionilóxi)-benzílico do ácido ($\pm$)-2,2-dimetilpropiónico, tlc: R_f 0,96 (4); RMN (CDCl_3): 20,44, 20,75, 27,09, 27,24, 37,18, 38,68, 39,15, 41,25, 43,66,

48,20, 65,50, 122,36, 126,32, 127,22, 127,48, 127,83, 128,29, 133,99, 136,98, 143,87, 148,37, 176,70, 178,10; GC-EM/P-CI (metano): 510,5 (76%), 494,5 (21%), 408,4 (100%)

5 Éster 4-benzoiloximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido (±)-benzóico, tlc: R_f 0,80 (4); RMN ($CDCl_3$): 20,62, 36,95, 41,72, 43,89, 48,23, 66,76, 122,22, 125,33, 127,36, 127,62, 127,89, 127,89, 127,97, 128,38, 129,49, 130,52, 130,64, 131,15, 131,22, 131,98, 136,38, 137,66, 143,82, 148,95, 164,77, 166,60

10 Éster 4-benzoiloximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido (±)-benzóico
Cloridrato: sólido incolor, tlc: (4) 0,70, $[\alpha]_D^{20} = +24,2$ ($c = 1,0$, clorofórmio).
RMN ($DMSO-d_6$): 16,52, 17,99, 18,06, 25,99, 31,32, 53,94, 65,98, 123,58, 127,65, 127,98, 128,62, 128,90, 129,02, 129,45, 129,71, 130,10, 133,64, 134,32, 134,55, 135,60, 142,52, 148,37, 164,53, 165,76.

15 c) Diésteres mistos

Diésteres mistos (fórmula IV) foram preparados por acilação dos respectivos monoésteres benzílicos ou fenólicos. O tratamento e as propriedades físicas corresponderam às bases e sais descritos acima.

20 Em particular, foram preparados os compostos a seguir e seus dados analíticos estão dados abaixo:

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-formiloximetilfenílico do ácido (±)-acético, tlc: R_f 0,76 (4); RMN ($CDCl_3$): 20,62, 20,91, 33,25, 42,20, 42,28, 48,23, 70,70, 122,96, 127,36, 127,97, 128,38, 128,73, 132,02, 135,41, 137,11, 143,81, 149,35, 161,34, 168,95

25 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-formiloximetilfenílico do ácido (±)-benzóico, tlc: R_f 0,74 (4); RMN ($CDCl_3$): 20,60, 36,93, 41,72, 43,89, 48,23, 70,71, 122,50, 125,33, 127,30, 127,89, 127,97, 128,36, 129,57, 130,65, 131,13, 132,05, 135,41, 136,66, 143,80, 149,15, 161,35, 164,78

30 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-acetoximetilfenílico do ácido (±)-benzóico
óleo viscoso incolor, tlc: R_f 0,70 (4); RMN ($CDCl_3$): idêntico ao enantiômero R-(+), veja abaixo.

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-acetoximetilfenílico do ácido R-(+)-benzóico

tlc: R_f 0,70 (4)

Cloridrato: sólido não higroscópico incolor $[\alpha]_D^{20} = +27,1$ ($c = 1,0$, clorofórmio).

RMN ($CDCl_3$): 17,14, 18,53, 21,04, 31,53, 42,25, 46,27, 54,74, 65,58, 123,18, 127,07, 127,55, 127,61, 127,99, 128,80, 130,22, 134,14, 134,81, 135,27, 141,44, 148,54, 165,19, 170,81.

Éster 4-acetoximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-isobutírico, tlc: R_f 0,77 (4); RMN ($CDCl_3$): 18,99, 19,12, 20,65, 21,05, 34,24, 37,02, 41,79, 43,79, 48,72, 65,98, 122,75, 126,76, 127,14, 127,94, 128,39, 128,84, 133,55, 137,04, 143,84, 148,56, 170,84, 175,18

Éster 4-acetoximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido (+)-isobutírico

óleo incolor

Cloridrato: sólido higroscópico incolor; $[\alpha]_D^{20} = +14,6$ ($c = 1,0$, clorofórmio); RMN ($CDCl_3$): 16,89, 17,04, 18,31, 18,54, 18,92, 19,06, 20,95, 31,49, 34,07, 41,64, 46,17, 54,55, 65,49, 122,91, 126,93, 127,48, 127,83, 128,74, 134,50, 134,88, 141,61, 148,44, 170,67, 175,63.

Éster 4-acetóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-2,2-dimetilpropiónico tlc: R_f 0,80 (4); RMN ($CDCl_3$): 20,63, 20,93, 27,19, 33,25, 37,49, 42,21, 42,25, 48,22, 67,37, 123,18, 127,36, 127,84, 128,39, 131,16, 137,34, 143,84, 148,29, 168,93, 178,40

Éster 4-acetoximetil-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-2,2-dimetilpropiónico, tlc: R_f 0,81 (4); RMN ($CDCl_3$): 20,60, 20,79, 27,09, 36,93, 37,35, 41,85, 42,29, 48,25, 65,91, 122,36, 127,37, 127,99, 128,39, 129,38, 132,69, 136,00, 136,85, 143,80, 170,45, 176,60.

d) Monoésteres benzílicos

Uma mistura consistindo de intermediário B (80 mg, 0,23 mmol), éster vinílico (0,4 ml), éter ter-butil metílico (18 ml) e enzima lipase (1,0 g) foi suavemente sacudida à temperatura ambiente. Formiato, acetato e n-butirato benzílicos foram preparados a partir dos doadores de éster vinílico

correspondentes usando SAM I lipase (Amano Pharmaceutical Co.). Benzoi-
 lação foi obtida com benzoato de vinila na presença de Lipozym IM 20 (Novo
 Nordisk), ao passo que pivalatos e isobutiratos foram obtidos a partir dos
 ésteres vinílicos correspondentes sob catálise de Novozym SP 435 (Novo
 Nordisk). Análise por tlc indicou depois de 2-24 horas desaparecimento
 5 completo do material de partida ($R_f = 0,45$ (3)). A mistura foi filtrada e em
 seguida evaporada em alto vácuo ($< 40^\circ\text{C}$) para dar os sais de ácido carbo-
 xílico ($R^1\text{-CO}_2\text{H}$) dos respectivos monoésteres benzílicos como óleos incoló-
 res a amarelo claro.

10 Em particular, foram preparados os compostos a seguir e seus
 dados analíticos estão dados abaixo:

Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do
 ácido ($\pm$)-fórmico, tlc: R_f 0,25 (2); RMN (CDCl_3): 19,43, 33,24, 39,61, 42,25,
 48,21, 68,44, 118,09, 127,34, 127,66, 128,31, 128,39, 133,97, 144,47,
 15 156,63, 161,32

Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do
 ácido ($\pm$)-acético, tlc: R_f 0,26 (2); RMN (CDCl_3): 19,45, 20,96, 33,26, 39,63,
 42,27, 48,23, 63,59, 118,00, 127,36, 128,33, 128,48, 128,53, 129,13, 131,59,
 133,88, 144,49, 155,74, 170,44

20 Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do
 ácido ($\pm$)-propiónico, tlc: R_f 0,45 (2); RMN (CDCl_3): 19,02, 19,43, 27,58,
 33,20, 39,61, 42,25, 48,21, 64,08, 118,30, 125,30, 127,03, 127,39, 128,31,
 130,12, 134,22, 144,51, 155,64, 173,22

Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do
 25 ácido ($\pm$)-butírico, tlc: R_f 0,54 (2); RMN (CDCl_3): 13,58, 18,40, 19,45, 33,29,
 35,88, 39,65, 42,23, 48,25, 63,96, 118,32, 124,55, 126,20, 127,35, 128,32,
 129,91, 134,22, 144,50, 155,60, 169,05

Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do
 ácido ($\pm$)-isobutírico, tlc: R_f 0,56 (4); RMN (CDCl_3): 19,09, 19,45, 33,28,
 30 33,59, 39,65, 42,29, 48,25, 64,63, 118,35, 125,35, 127,03, 127,38, 128,35,
 128,49, 129,79, 134,22, 144,52, 155,65, 175,48

Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do

ácido ($\pm$)-2,2-dimetilpropionico, tlc: R_f 0,61 (4); RMN ($CDCl_3$): 19,41, 27,15, 33,24, 37,46, 39,61, 42,25, 48,21, 65,10, 118,30, 125,32, 127,00, 127,34, 128,31, 129,42, 134,18, 144,47, 155,61, 178,39

5 Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxibenzílico do ácido ($\pm$)-benzóico, tlc: R_f 0,77 (4); RMN ($CDCl_3$): 18,01, 19,40, 33,24, 39,60, 42,40, 48,20, 66,93, 117,13, 127,18, 127,81, 128,33, 129,98, 130,17, 132,96, 133,58, 142,33, 156,95, 166,60

e) Éteres e éteres silílicos

10 Uma mistura de intermediário B (3,4 g, 10 mmoles), ácido metanossulfônico (2 ml, 31 mmoles) e álcool R^{10} -OH (50-150 ml) foi agitada à temperatura ambiente até que nenhum material de partida fosse detectável (2-24 horas). Depois de evaporação até a secura ($\leq 35^\circ C$) o resíduo foi redissolvido em uma solução aquosa de carbonato ácido de sódio (100-200 ml, 5%, p/v) e a solução foi extraída com etil acetato (75 ml). A fase orgânica
15 foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para dar bases de fórmula VI ($R^{11} = H$) como óleos incolores a amarelo claro.

Derivados mistos de éster éter, por exemplo de intermediário A, foram preparados por acilação benzílica de éteres fenólicos, tal como o intermediário A, de acordo com o procedimento descrito para exemplos da
20 estrutura de fórmula IV.

Cloridratos

Equivalentes molares de bases de VI ($R^{11} = H$), dissolvidas em éter ter-butil metílico, e ácido clorídrico etéreo foram combinados à temperatura ambiente. Precipitados oleosos foram separados e secos a vácuo, cloridratos cristalinos foram isolados e recristalizados de acetonitrila ou acetona
25 para dar material cristalino incolor.

Em particular, foram preparados os compostos a seguir e seus dados analíticos estão dados abaixo:

($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metoximetilfenol, tlc: R_f
30 0,61 (4); GC-EM/P-CI (metano, derivado trimetilsilílico): 428,4 (100%), 412,3 (49%), 396,3 (52%); cloridrato: sólido higroscópico amorfo incolor; p.f. $161^\circ C$; RMN (CD_3OD): 17,39/18,75 (sinais amplos), 33,79, 43,13, 56,47,

58,00, 75,59, 116,19, 120,79, 127,62, 129,04, 129,14, 129,42, 129,55, 130,43, 144,32, 155,85

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoximetilfenol, tlc: R_f 0,72 (4); GC-EM/P-Cl (amônia, derivado trimetilsilílico): 444,8 (100%), 398,4 (6%);

cloridrato: cristais não higroscópicos incolores; p.f. 158-161°C, RMN (CD_3OD): 15,43, 17,12, 18,82, 33,80, 56,49, 66,49, 73,62, 116,19, 127,63, 128,99, 129,13, 129,36, 129,55, 130,58, 130,75, 144,32, 155,77

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-propoximetilfenol, RMN ($CDCl_3$): 18,62, 19,44, 23,10, 33,24, 39,61, 42,26, 48,22, 71,87, 73,94, 117,78, 124,95, 127,35, 127,57, 128,32, 128,47, 133,66, 134,23, 144,48, 155,25

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-isopropoximetilfenol, RMN ($CDCl_3$): 19,44, 22,32, 33,27, 39,65, 42,29, 48,25, 69,28, 72,10, 117,90, 127,38, 128,03, 128,41, 131,10, 133,76, 134,37, 144,51, 154,65.

Cloridrato: cristais incolores, p.f. 140,4°C, tlc (4) 0,61. LC-EM: 383 (6%, [N-HCl]⁺), 368 (11%), 324 (1%), 223 (6%), 195 (3%), 165 (2%), 155 (5%), 114 (100%). RMN ($DMSO-d_6$): 16,57, 18,09, 18,19, 22,29, 31,58, 41,25, 45,87, 53,97, 69,26, 69,92, 115,28, 126,34, 127,08, 127,25, 127,96, 128,45, 129,07, 129,70, 132,31, 143,88, 154,22.

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-butoximetilfenol, RMN ($CDCl_3$): 13,75, 19,44, 19,75, 32,24, 33,28, 39,60, 42,20, 48,20, 72,45, 117,87, 125,50, 127,29, 128,39, 133,70, 134,30, 144,47, 155,36

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metoximetilfenílico do ácido (±)-acético, RMN ($CDCl_3$): 19,99, 20,62, 20,90, 33,33, 42,30, 48,21, 58,41, 75,94, 122,92, 127,37, 127,95, 128,35, 131,85, 136,99, 138,81, 143,88, 147,88, 168,95

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoximetilfenílico do ácido (±)-acético, RMN ($CDCl_3$): 15,49, 19,94, 20,95, 33,23, 42,25, 48,25, 65,70, 73,73, 122,63, 127,46, 127,95, 128,36, 131,65, 136,79, 139,71, 143,80, 147,66, 168,99

(±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-

trimetilsilaniloximetilfenol, RMN (CDCl_3): 0,10, 19,40, 19,43, 33,25, 39,65, 42,25, 48,20, 64,93, 117,90, 124,90, 126,60, 127,35, 128,35, 128,48, 133,80, 137,15, 144,49, 155,28

- ($\pm$)-diisopropil-[3-fenil-3-(2-trimetilsilanilóxi-5-trimetilsilaniloximetil-fenil)-propil]amina, RMN (CDCl_3): 0,10, 0,29, 19,40, 19,53, 33,28, 41,19, 42,27, 48,25, 66,40, 121,37, 127,36, 128,25, 128,50, 136,42, 144,10, 154,98

- ($\pm$)-[3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-trimetilsilaniloxifenil]meta-nol, RMN (CDCl_3): 0,29, 0,33, 19,40, 19,53, 33,27, 41,16, 42,27, 48,23, 65,22, 118,04, 124,99, 126,52, 127,30, 128,25, 134,16, 136,80, 144,14, 155,06

- ($\pm$)-diisopropil-[3-(5-metoximetil-2-trimetilsilaniloxifenil)-3-fenilpropil]-amina, RMN (CDCl_3): 0,28, 0,32, 19,39, 19,43, 33,28, 41,22, 42,33, 48,19, 58,40, 75,95, 117,68, 124,92, 126,60, 127,35, 128,25, 128,55, 134,00, 136,47, 144,16, 155,09

- ($\pm$)-diisopropil-[3-(5-etoximetil-2-trimetilsilaniloxifenil)-3-fenilpropil]-amina, RMN (CDCl_3): 0,28, 0,31, 15,50, 19,42, 19,58, 33,29, 41,17, 42,25, 48,20, 65,70, 72,48, 117,50, 124,75, 126,39, 127,39, 128,25, 128,50, 134,99, 136,28, 144,19, 154,28

- ($\pm$)-[4-(ter-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]metanol, R_f 0,65 (3)

- Éster 4-(ter-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-acético, RMN (CDCl_3): -4,92, -5,00, 19,40, 19,49, 20,40, 20,83, 23,49, 33,25, 41,22, 42,25, 48,25, 72,55, 81,55, 121,24, 124,88, 127,40, 128,26, 128,44, 128,48, 133,37, 135,74, 144,11, 155,20

- ($\pm$)-4-(ter-butil-dimetilsilaniloximetil)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenol, tlc: R_f 0,70 (3); GC-EM/N-Cl (metano, derivado trimetilsilílico): 526,5 (59%), 454,3 (100%), 412,2 (14%), 340,1 (42%); GC-EM/P-Cl (metano, derivado trimetilsilílico): 528,6 (100%), 512,5 (85%), 470,43 (10%), 396,3 (31%)

Éster 4-(ter-butil-dimetilsilanilóxi)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-acético, RMN (CDCl_3): -4,77, -4,88, 19,15, 20,65,

20,93, 24,77, 33,25, 42,20, 48,20, 67,90, 122,79, 125,15, 127,44, 127,90, 128,41, 136,99, 140,55, 143,85, 147,86, 168,95

(±)-{3-[2-(ter-butil-dimetilsilanilóxi)-5-(ter-butil-dimetilsilaniloxi-metil)-fenil]-3-fenilpropil}-diisopropilamina, tlc: R_f 0,94 (3); GC-EM/N-Cl (metano): 568,6 (62%), 454,3 (100%), 438,2 (10%), 340,2 (58%), 324,8 (16%), 234,7 (78%), GC-EM/P-Cl (metano): 570,6 (70%), 554,5 (52%), 512,5 (18%), 438,4 (24%)

Éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzilíco do ácido (±)-acético, tlc: R_f 0,56 (5); GC-EM/P-Cl (amônia): 474,4 (100%), 416,4 (54%), RMN ($CDCl_3$): 20,44, 20,56, 21,07, 36,73, 41,53, 44,01, 48,79, 66,43, 70,00, 111,61, 125,75, 127,34, 127,55, 127,76, 127,90, 128,03, 128,27, 128,39, 133,98, 136,98, 144,63, 156,05, 170,94

Éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzilíco do ácido (±)-benzóico, tlc: R_f 0,87 (4); RMN ($CDCl_3$): 20,54, 20,60, 36,80, 41,51, 43,95, 48,67, 66,83, 70,04, 111,66, 125,76, 127,35, 127,45, 127,78, 128,06, 128,27, 128,30, 128,42, 128,85, 129,66, 130,55, 132,86, 134,05, 137,03, 144,75, 156,08, 166,46; GC-EM/P-Cl (amônia): 536,5 (100%), 416,4 (42%)

Éster 4-benzilóxi-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzilíco do ácido (±)-isobutírico, tlc: R_f 0,77 (4); RMN ($CDCl_3$): 19,01, 20,62, 20,65, 34,04, 36,85, 41,54, 43,97, 48,71, 66,15, 70,06, 111,62, 125,79, 125,96, 126,97, 127,24, 127,55, 127,81, 128,08, 128,34, 128,45, 134,05, 137,10, 144,79, 156,00, 177,01; GC-EM/P-Cl (amônia): 502,4 (100%), 416,4 (49%)

f) Carbamatos e carbonatos

Carbamatos N-monossustituídos

Uma solução de 4,0 mmoles de intermediário B, éter benzílico (fórmula VI, $R^{11} = H$) ou monoéster de fórmula II em diclorometano (20 ml) foi tratada à temperatura ambiente por 16 horas com isocianato (4,8 mmoles) ou diisocianato (2,2 mmoles). Depois de lavagem com 10 ml de carbonato ácido de sódio aquoso (5%, p/v), secagem (Na_2SO_4) e evaporação foram obtidos resíduos oleosos ou sólidos incolores das bases livres.

Carbamatos N-dissustituídos

Cloreto de N,N-dialquil-carbamoíla (4,4 mmoles) foi dissolvido

em diclorometano e gotejado em uma mistura resfriada (0°C) e agitada consistindo de intermediário B (4,0 mmoles), diclorometano (30 ml) e trietilamina (7,0 mmoles, 0,71 mg, 1 ml). A agitação foi continuada por 6 horas. A mistura foi em seguida lavada com 5 porções (10 ml) de carbonato ácido de sódio aquoso, seca (sulfato de sódio), filtrada e evaporada para dar o carbamato como óleos ou sólidos incolores.

Bis-carbamatos foram preparados de maneira similar usando-se o intermediário B e um excesso de isocianato (4,8 mmoles) e tolueno como solvente a 65°C por 18 horas.

Carbonatos foram preparados e tratados de acordo com os métodos descritos para a preparação de compostos de fórmulas II a IV. Cloroformatos de alquila foram usados como reagentes acilantes.

Cloridratos

Os óleos ou sólidos foram redissolvidos em tetrahidrofurano (10 ml). Adição de ácido clorídrico etéreo e evaporação até a secura em alto vácuo deram cloridratos de carbamato cristalinos ou amorfos.

Em particular, foram preparados os compostos a seguir e seus dados analíticos estão dados abaixo:

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N-etilcarbâmico, tlc: R_f 0,38 (4); GC-EM/P-CI (amônia, derivado trimetilsilílico): 486,8 (100%), 413,4 (5%), 398,4 (6%); cloridrato, p.f. 64°C (com decomposição); RMN (DMSO- d_6): 15,16, 16,68, 18,05, 18,13, 25,33, 31,26, 35,46, 53,94, 62,65, 67,22, 123,04, 125,70, 126,72, 127,86, 128,67, 135,42, 136,02, 140,07, 142,98, 147,53, 154,52

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N,N-dimetilcarbâmico, RMN (CDCl₃): 20,34, 20,66, 30,51, 36,33, 36,77, 42,00, 48,28, 50,21, 65,65, 119,83, 123,44, 125,19, 126,60, 127,38, 127,54, 129,31, 136,62, 143,33, 150,99, 155,67.

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N,N-diethylcarbâmico, RMN (CDCl₃): 20,54, 20,66, 30,49, 35,61, 42,42, 48,31, 50,20, 65,56, 119,43, 123,40, 125,33, 126,66, 126,99, 127,05, 136,30, 143,27, 149,13, 154,97

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-N-fenilcarbâmico; RMN (CDCl_3): 20,52, 20,61, 36,91, 39,44, 42,25, 48,22, 62,66, 118,36, 119,46, 123,50, 125,32, 127,11, 127,99, 130,15, 132,63, 139,65, 141,33, 145,16, 152,21, 156,00

- 5 Cloridrato do éster etílico do ácido ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenoxycarbonilamino] acético tlc: R_f 0,14 (4); p.f. cristais incolores (de acetona, 21% de rendimento); RMN (CDCl_3): 16,76, 16,86, 18,45, 20,96, 31,37, 42,20, 46,13, 54,56, 65,50, 123,10, 126,98, 127,66, 128,72, 130,14, 134,05, 134,72, 135,22, 141,37, 148,47, 165,12, 170,71

- 10 Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N-etilcarbamoiloxi-benzílico do ácido ($\pm$)-N-etilcarbâmico, tlc: R_f 0,36 (3); RMN (CDCl_3): 15,00, 19,23, 19,40, 33,26, 36,00, 39,62, 42,35, 48,12, 65,95, 118,30, 125,45, 127,08, 128,33, 130,37, 134,24, 144,44, 155,44, 157,74

- 15 Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N,N-dimetilcarbamoiloxi-benzílico do ácido ($\pm$)-N,N-dimetilcarbâmico, RMN (CDCl_3): 20,59, 20,66, 30,59, 35,96, 36,40, 36,74, 36,98, 42,03, 48,26, 50,09, 67,09, 119,04, 123,23, 123,49, 125,01, 126,67, 127,72, 129,33, 133,65, 143,43, 150,99, 155,63.

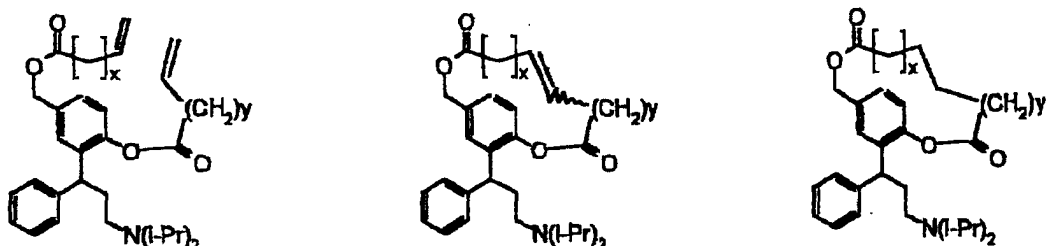
- 20 Éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N,N-dietilcarbamoilo-xibenzílico do ácido ($\pm$)-N,N-dietilcarbâmico, RMN (CDCl_3): 13,31, 13,64, 13,89, 20,33, 20,71, 31,57, 37,97, 41,55, 42,37, 48,46, 51,00, 67,23, 120,00, 123,39, 124,82, 126,31, 126,95, 127,33, 150,36, 157,18, 158,97.

- 25 Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-{4-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenoxycarbonil-amino]-butil}-carbâmico (fórmula VII', $X = Y = \text{NH}$, $n = 4$) tlc: R_f 0,60 (6); dicloridrato p.f. 142,5-145,6°C.

Éster etílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi-metilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico, R_f 0,67 (4).

- 30 Éster etílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoxicar-boniloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico, R_f 0,87 (4).

g) Diésteres cíclicos intramoleculares via metátese de fechamento de anel (RCM)



Exemplo

Éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(pent-4-enoiloximetil)-fenílico do ácido ($\pm$)-pent-4-enóico ($x = y = 2$)

- Uma mistura resfriada (4°C) de ácido pent-4-enóico, cloroformia-
 5 to de isobutila e trietilamina (5,84 ml cada) em 10 ml de diclorometano foi agitada por 5 horas em uma atmosfera de gás de nitrogênio seco. O banho de resfriamento foi então removido e trietilamina (1,46 mmol) e 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (1,46 mmol) foram adicionados em uma porção. Depois de 18 horas a mistura foi diluída com diclo-
 10 rometano (30 ml), lavada várias vezes com água e finalmente uma solução aquosa 5% de carbonato ácido de sódio. Depois de secagem (sulfato de sódio), filtração e evaporação, o resíduo oleoso foi redissolvido em um pequeno volume de uma mistura de solventes consistindo de etil acetato/heptano/trietilamina (65/30/5, % em vol.) e colocado em uma coluna de cromatografia
 15 flash sobre sílica gel. Eluição da coluna com a mesma mistura de solventes, colheita das frações apropriadas, e evaporação das frações combinadas deram éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(pent-4-enoiloximetil)-fenílico do ácido ($\pm$)-pent-4-enóico como um óleo xaroposo amarelo pálido (50% de rendimento), tlc: (4) 0,75. RMN (CDCl_3): 18,95, 20,77, 27,75, 28,87, 33,58,
 20 36,83, 42,13, 43,72, 48,71, 65,85, 70,55, 115,47, 115,99, 122,45, 126,26, 127,08, 127,96, 128,11, 128,83, 133,73, 136,38, 136,79, 137,04, 143,77, 148,46, 171,11, 172,78.

Diésteres cíclicos intramoleculares de ácidos 1, ω -dióicos e intermediário B

25 Exemplo

Diéster cíclico intramolecular de ácido octano-1,8-dióico e 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol

Catalisador de Grubbs (benzilideno-bis-(triciclohexilfosfina)-dicloror-rutênio, 16 mg, 0,002 mmol, 2% em mol) foi adicionado a uma solução de éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(pent-4-enoiloximetil)-fenílico do ácido ($\pm$)-pent-4-enóico (483 mg, 0,96 mmol) em diclorometano (150 ml) e a mistura foi refluxada por 96 h em uma atmosfera de gás de nitrogênio, depois do que todo o material de partida foi consumido conforme indicado por tlc. A mistura foi filtrada através de um chumaço curto de alumina básica, e o solvente foi removido a vácuo. Cromatografia flash (sistema solvente (4)) deu o diéster cíclico intramolecular intermediário de ácido oct-4-eno-1,8-dióico e 2-(3-diisopropilamino)-1-(fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (324 mg) como um xarope incolor (tlc: (4) R_f 0,68) com 71% de rendimento, mistura de dois isômeros geométricos. RMN ($CDCl_3$, isômero principal): 19,24, 20,61, 23,11, 25,62, 30,55, 33,53, 35,02, 42,41, 48,29, 50,20, 65,30, 114,46, 124,33, 125,58, 127,15, 128,70, 129,29, 131,10, 132,46, 139,54, 146,76, 147,98, 173,76, 174,39.

Uma porção deste material (140 mg) foi dissolvida em etil acetato (10 ml) e hidrogenada à temperatura ambiente na presença de catalisador paládio sobre carbono para dar o diéster cíclico intramolecular de ácido octano-1,8-dióico e 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol em rendimento essencialmente quantitativo, 139 mg, óleo incolor, tlc: (4) 0,71. RMN ($CDCl_3$): 19,36, 20,73, 24,84, 25,28, 28,90, 29,70, 30,57, 33,72, 34,37, 42,39, 48,26, 50,20, 65,26, 114,45, 124,37, 127,11, 128,67, 129,29, 131,18, 132,45, 139,52, 146,77, 147,69, 173,90, 174,15.

Poli-co-LD-lactídeos do intermediário B

Todos os reagentes foram secos sobre P_2O_5 a vácuo (< 1 mbar) e à temperatura ambiente. As reações foram realizadas à temperatura ambiente em uma atmosfera de nitrogênio seco isento de oxigênio.

Copolímero de baixo peso molecular

Uma solução 15% de n-butillítio (0,36 ml) foi injetada através de um septo de borracha em uma solução agitada de 2-(3-diisopropilamino-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (100 mg, intermediário B) e DL-dilactídeo (1,5 g) em 15 ml de tolueno seco. A polimerização foi deixada prosseguir por 4

dias à temperatura ambiente. Água destilada (10 ml) foi então adicionada para terminar a polimerização. A fase orgânica foi separada e lentamente gotejada em 200 ml de metanol. O óleo incolor precipitado foi tratado com água (100 ml) e em seguida seco em alto vácuo por 48 horas.

- 5 O copolímero foi obtido com 72,7% de rendimento. Análise por RMN (veja abaixo) indicou uma faixa de peso molecular médio de M_n 2000-4000 e um teor em peso do intermediário B de cerca de 8,4% (RMN). Análise por tlc mostrou a ausência de intermediário B monomérico. Análise por cromatografia por permeação em gel (GPC) mostrou um M_p de 1108 e um
- 10 M_n de 702.

Copolímero de alto peso molecular

- O copolímero de alto peso molecular foi preparado como descrito acima, com a diferença de que foram usados 3,0 g de DL-dilactídeo. Precipitação por metanol deu um sólido branco fofo que foi cuidadosamente lavado com água e em seguida seco como descrito para dar o copolímero com
- 15 81% de rendimento. Análise por RMN (veja abaixo) indicou uma faixa de peso molecular médio de M_n 4000-8000 e um teor em peso do intermediário B de cerca de 2,0%. Análise por tlc mostrou a ausência de intermediário B monomérico. Cromatografia por permeação em gel (GPC) mostrou um M_p
- 20 de 9347 e um M_n de 6981. Calorimetria de varredura diferencial (DSC) deu uma T_g de 42,5°C.

Análise por RMN

- Os sinais de ressonância por 1H RMN da cadeia de poli-lactil foram nitidamente separados da parte copolimérica do intermediário B (solvente $CDCl_3$):
- 25

Ressonâncias de CH_3 da cadeia de poli-lactil: 1,30-1,60 ppm.

Ressonâncias de CH da cadeia de poli-lactil: 5,10-5,30 ppm.

Ressonâncias de CH das unidades lactil de ligação com os dois grupos hidróxi do intermediário B: 4,8-5,0 ppm e 5,5-5,7 ppm.

- 30 Intermediário B ligado a polímero: 1,06-1,11 (CH_3), 2,20-2,30 (CH_2CH_2), 2,40-2,80 (NCH_2), 3,30-3,50 (NCH), 4,45-4,55 ($CHCH_2$), 4,70-4,80 (CH_2 -OCO-lactil), 6,70-7,30 (arila CH).

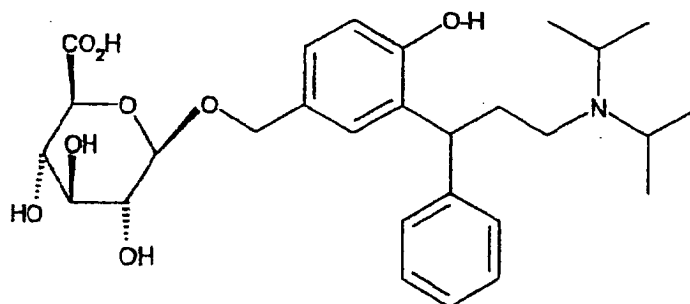
h) Éster inorgânico

Exemplo

Cloridrato do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-sulfooximetilfenílico do ácido (±)-benzóico

5 A uma solução agitada de ácido clorossulfônico (116 mg, 1,0 mmol) em 5 ml de éter dietílico seco foi lentamente adicionada a 0°C uma solução de éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-benzóico (445,6 mg, 1,0 mmol) em 3 ml de éter dietílico seco. O gel formado imediatamente durante a adição foi agitado à temperatura ambiente
10 até que ficasse com uma consistência cristalina (cerca de 1 hora). O precipitado foi lavado várias vezes com éter dietílico e em seguida seco a vácuo para dar 0,52 g (46% de rendimento) de cristais incolores, p.f. 63-65°C. RMN (CDCl₃): 16,85, 17,03, 18,32, 18,49, 32,01, 42,29, 46,23, 55,23, 55,50, 69,24, 122,52, 126,94, 127,15, 129,04, 129,76, 130,25, 133,89, 134,93,
15 136,85, 141,87, 147,80, 165,19.

i) 1-O-β-D-glicuronida benzílica de 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (±)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(1β-D-glicuronosiloximetil)-fenol)



20 Uma solução de 2,3,4-triacetil-1-α-D-glicuronosil brometo de metila (2,07 g, 4,64 mmoles) em 24 ml de tolueno seco foi resfriada para -25°C em uma atmosfera de nitrogênio e em seguida tratada com uma solução de éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-benzóico em 7 ml de tolueno. A esta mistura foi adicionada em gotas, com
25 agitação e protegida contra luz, uma solução de triflato de prata em 14 ml de tolueno (formação imediata de um precipitado branco). O banho de resfria-

- mento foi removido depois de 15 min e piridina (0,38 ml) foi adicionada. A mistura foi diluída com etil acetato (200 ml), filtrada e o filtrado amarelo transparente foi lavado seqüencialmente com solução aquosa de tiosulfato de sódio (5%), carbonato ácido de sódio (5%) e cloreto de sódio (20%). A
- 5 solução foi seca com sulfato de sódio sólido, tratada com carvão vegetal, filtrada e evaporada até a secura. O resíduo ceroso foi redissolvido em um pequeno volume de uma mistura de solventes consistindo de etil acetato/heptano/trietilamina (65/30/5, % em vol.) e colocado em uma coluna de cromatografia flash sobre sílica gel. Eluição da coluna com a mesma mistura
- 10 de solventes, colheita das frações apropriadas e evaporação das frações combinadas deram o éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(2,3,4-triacetil-1 β -D-glicuronosiloximetil)-fenílico do ácido ($\pm$)-benzóico, xarope incolor, tlc (4) 0,70 (amina de partida: 0,31, bromo glicosídeo: 0,23), rendimento de 14%.
- 15 RMN (CDCl₃, mistura de diastereômeros): 20,41, 20,50, 20,60, 20,65, 20,84, 36,49, 42,44, 43,65, 48,73, 52,91, 69,46, 70,43, 71,12, 72,11, 72,60, 73,99, 99,19, 122,91, 126,23, 126,38, 126,54, 127,60, 127,92, 128,06, 128,09, 128,31, 128,59, 129,38, 130,22, 133,67, 134,31, 137,41, 143,52, 148,46, 164,82, 167,26, 169,21, 169,39, 170,07.
- 20 Uma porção (350 mg) do material descrito acima foi dissolvida e hidrolisada em uma mistura de solventes consistindo de tetrahidrofurano/meta-nol/hidróxido de potássio aquoso (excesso, 12 horas, 22°C). A mistura foi evaporada, redissolvida em 5 ml de água e o pH foi ajustado em 8,3. Esta solução foi aplicada a uma coluna de cromatografia carregada com re-
- 25 sina XAD 2 pré-lavada (50 g). A coluna foi lavada com água (cerca de 250 ml) e em seguida eluída com metanol. Colheita das frações metanólicas apropriadas e evaporação das frações combinadas a vácuo deram 111 mg do sal sódico de ($\pm$)-2-(diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(1 β -D-glicuronosiloximetil)-fenol, sólido incolor amorfo, p.f. $\cong$ 110-124°C (dec.), tlc
- 30 (4) 0,12. RMN (CD₃OD, isômero principal): 19,43, 19,67, 33,26, 39,63, 42,27, 48,23, 69,76, 73,55, 74,70, 75,95, 78,03, 107,64, 117,95, 125,51, 127,36, 128,33, 133,83, 134,77, 144,49, 155,36, 176,76.

II. Incubações de diferentes compostos da invenção com a fração S 9 do fígado humano

a) Incubação de substratos não-marcados

Uma preparação de S 9 de fígado humano coagulado foi usada para mostrar o metabolismo in vitro de diferentes compostos da invenção e para provar a geração do metabólito ativo por processo enzimático.

A preparação de S 9 de fígado humano coagulado foi ofertada por Gentest, Woburn, MA, EUA.

Em um ensaio de rotina, 25 μ l de S9 de fígado humano coagulado (20 mg proteína/ml, H961, Gentest, Woburn, MA, EUA) foram incubados por 2 horas a 37°C com 40 μ M de substrato em um tampão fosfato de potássio 0,01 M na presença de NADPH (1 mM). A reação foi resfriada bruscamente pela adição de ácido perclórico concentrado e proteína em precipitação foi removida por centrifugação. O sobrenadante foi ajustado em pH 3 com uma solução concentrada de fosfato de potássio, centrifugado e injetado na HPLC para análise dos respectivos produtos.

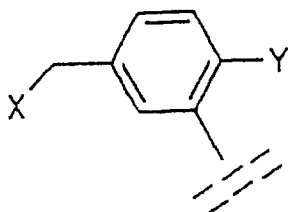
A análise dos compostos não-deuterados foi realizada por um método de rotina de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) com detecção de UV.

Os resultados da incubação expressos em (%) dos valores teóricos estão apresentados na figura 1.

Eles variaram de 96 a 63,2%. A formação do metabólito ativo depende dos substituintes tanto do lado benzílico como do fenólico dos respectivos compostos.

25 Explicação

As pró-drogas introduzidas no ensaio mostram a seguinte estrutura química:



estrutura química X-/Y

AcO-/OAc significa acetato

HO-/OBut significa hidróxi e n-butirato

HO-/OiBut significa hidróxi e iso-butirato

iButO-/OiBut significa iso-butirato

5 ButO-/OBut significa n-butirato

PropO-/OProp significa propionato

HO-/OProp significa hidróxi e propionato

HO-/OAc significa hidróxi e acetato

BzO-/OBz significa benzoato e benzoato

10 AcO-/OiBut significa acetato e isobutirato

AcO-/OBz significa acetato e benzoato

b) Incubação de substratos marcados

15 A degradação metabólica do metabólito hidróxi não-marcado (isto é, intermediário B) e o metabólito hidróxi deuterado (intermediário d₂B) foi comparada in vitro. Foram usados os respectivos enantiômeros e os racematos.

O metabólito hidróxi e o metabólito hidróxi deuterado expressaram diferenças significativas na taxa de produção do ácido carboxílico correspondente.

20 A medição foi realizada com um tempo de incubação de 3 horas a 37,0°C a uma concentração de 40 µM. A formação do ácido carboxílico a partir do metabólito hidróxi deuterado mostrou uma velocidade significativamente reduzida de 10%.

25 Estas experiências in vitro indicam um "turnover" metabólico reduzido do composto deuterado in vitro, que pode resultar em níveis mais altos no plasma.

c) Estudo de ligação ao receptor

30 O documento WO 94/11337 descreve que o metabólito ativo tem alta afinidade para receptores muscarínicos na bexiga de porquinho-da-índia. Diferentes compostos da presente invenção foram testados em um ensaio padronizado bem estabelecido, medindo a ligação de [³H]-metilescopolamina a receptores M3 humanos recombinantes. Células BSR-

M3H transfectadas com um plasmídio codificando o receptor M3 muscarínico humano foram usadas para preparar membranas em tampão Tris-HCl modificado pH 7,4 usando técnicas convencionais. Uma alíquota da preparação de membrana foi incubada com [³H]-metilescopolamina na presença ou ausência de diferentes concentrações de vários compostos da invenção por 60 minutos a 25°C. Ligação inespecífica foi estimada na presença de atropina 1 µM. As membranas foram filtradas e lavadas três vezes e os filtros foram contados para determinar a quantidade de [³H]-metilescopolamina especificamente ligada. A tabela a seguir mostra os valores de IC₅₀ de vários compostos da invenção no ensaio de ligação ao receptor M3.

Interação com receptores M3 humanos in vitro

Prodroga.	IC ₅₀ [nM]
(+)-HO-/OH	8,7
(-)-HO-/OH	1300
(+)-HO-/OiBut	159
(+)-HO-/OBz	172
BzO-/OBz	2400
AcO-/OiBut	3600
AcO-/OBz	5400

Estes dados mostram claramente que a derivatização na porção hidroxila fenólica resulta em uma ligação cerca de 20 vezes menos potente. Se ambas as funcionalidades forem derivatizadas, a ligação será ainda mais drasticamente reduzida. Além disso, está demonstrado que os enantiômeros do metabólito ativo apresenta uma diferença acentuada nas características de ligação a receptores M3 humanos.

Os compostos foram testados quanto a sua atividade anticolinérgica em ensaio de tecido convencional, o íleo de porquinho-da-índia. Um segmento de íleo foi obtido de porquinhos-da-índia Duncan Hartley que foram sacrificados por deslocamento cervical. O tecido foi colocado sob 1 g de tensão em 10 ml de um banho contendo solução de Kreb (pH 7,4, 32°C) e a capacidade dependente da concentração de diferentes compostos para reduzir a resposta contrátil induzida por metacolina (0,6 µM) foi registrada. Os

valores de IC_{50} para as diferentes substâncias foram calculados e exemplos estão apresentados na tabela a seguir.

Atividade anticolinérgica em íleo de porquinho-da-índia in vitro

Pró-droga	IC_{50} [nM]
(+)HO-/OH	20
(-) HO-/OH	680
(+)HO-/OiBut	57
(+)HO-/OBz	180
(+)Bzo-/OBZ	220
(+)AcO-/OiBUT	240

- Estes dados confirmam os resultados obtidos nos ensaios de
 5 ligação ao receptor e demonstram que a atividade anticolinérgica dos compostos diminui com derivatização aumentada.

d) Membranas biológicas

- Diferentes compostos da invenção foram testados quanto a sua capacidade para penetrar na pele humana (200 μ m de espessura) no "fluxo através da célula" a 32°C de acordo com Tiemessen et al. (Acta Pharm. Technol. 1998; 34:99-101). Tampão fosfato (pH 6,2) foi usado como o meio
 10 aceptor. Amostras foram retiradas em diferentes pontos no tempo e analisadas por RP-HPLC com detecção de UV (220 nm). Perfis de permeação foram plotados e as taxas de fluxo médias de diferentes substâncias foram
 15 calculadas por análise de regressão linear. Os dados obtidos para diferentes compostos da invenção estão resumidos na tabela a seguir.

Penetração através da pele humana

Pró-droga	Taxa de fluxo [μ g/cm ² /24 horas]
HO-/OH	3
HO-/OiBuT	150
iButO-/OiBut	60
propor-/Oprop	70

Dissubstituição do grupo hidróxi de HO-/OH leva a um aumento
 > 20 vezes na permeação da pele em relação ao HO-/OH de origem. Sur-

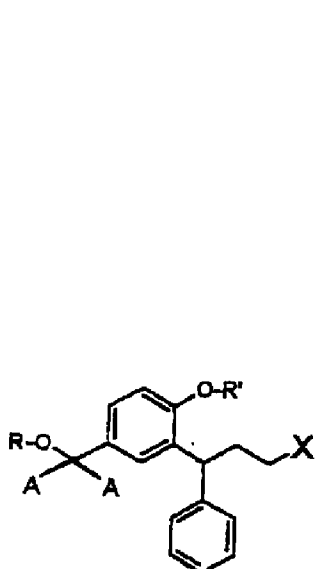
preendentemente a monossubstituição do grupo hidróxi fenólico resultou em uma taxa de penetração até 50 vezes maior através da pele humana.

5 Tomados juntos, estes dados biológicos demonstram claramente que os compostos da invenção têm uma afinidade reduzida para se ligarem a receptores M3 muscarínicos humanos. Eles apresentam uma penetração maior através de membranas biológicas, por exemplo, a pele humana, e eles são rapidamente transformados no metabólito ativo depois de penetrados na circulação sistêmica como mostrado pelo metabolismo in vitro pela preparação de S9 de fígado humano.

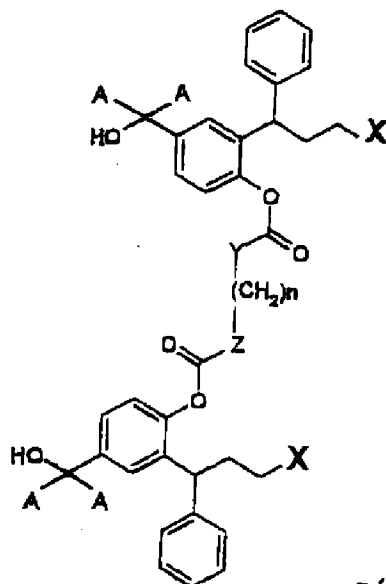
10 Assim, as pró-drogas antimuscarínicas de acordo com esta invenção mostraram um perfil que define pró-drogas excelentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de 3.3-difenilpropilaminas, caracterizados pelo fato de apresentarem as fórmulas gerais I e VII':



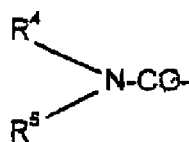
Fórmula I



Fórmula VII'

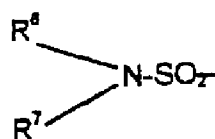
onde R e R' são independentemente selecionados de

- 5 a) hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, benzila substituída ou não-substituída, alila ou carboidrato; ou
- b) formila, C₁-C₆ alquilcarbonila, cicloalquilcarbonila, arilcarbonila substituída ou não-substituída, de preferência benzoíla; ou
- c) C₁-C₆ alcóxicarbonila, arilóxicarbonila substituída ou não-
- 10 substituída, benzoilacila, benzoilglicila, um resíduo de aminoácido substituído ou não-substituído; ou
- d)



- onde R⁴ e R⁵ representam independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquila, arila substituída ou não-substituída, de preferência fenila substituída
- 15 ou não-substituída, benzila ou fenoxialquila onde o resíduo alquila tem 1 a 4 átomos de carbono e onde R⁴ e R⁵ podem formar um anel junto com o nitrogênio da amina; ou

e)



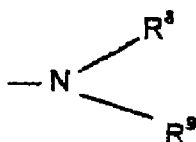
onde R^6 e R^7 representam independentemente C_1 - C_6 alquila; ou

f) uma porção éster de ácidos inorgânicos,

g) $-\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, onde R_a , R_b , R_c são independentemente selecionados de C_1 - C_4 alquila;

- 5 com a condição de que R e R' não sejam ambos selecionados dos itens a) e b) acima,

X representa um grupo amino terciário de fórmula Ia



Fórmula Ia

onde R^8 e R^9 representam grupos hidrocarbila não-aromáticos, que podem ser iguais ou diferentes e que juntos contêm pelo menos três

10 átomos de carbono,

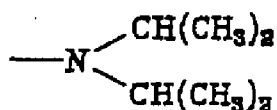
Y e Z independentemente representam uma ligação simples entre o grupo $(\text{CH}_2)_n$ e o grupo carbonila, O, S ou NH,

A representa hidrogênio (^1H),

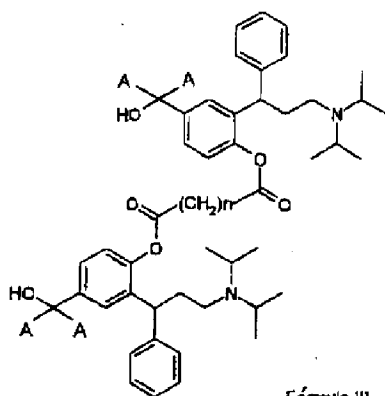
n varia de 0 a 12, e

- 15 seus sais com ácidos fisiologicamente aceitáveis, suas bases livres e, quando os compostos puderem estar na forma de isômeros óticos, a mistura racêmica e os enantiômeros individuais.

2. Compostos de 3.3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que X é



- 20 3. Compostos de 3.3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de serem selecionados de monoésteres fenólicos representados pela fórmula geral II'



Fórmula II'

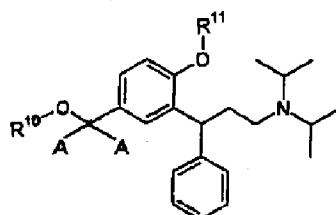
4. Compostos de 3,3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de serem selecionados de:

- éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico] do ácido (±)-malônico,
- 5 - éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico] do ácido (±)-succínico,
- éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico] do ácido (±)-pentanodióico,
- éster bis-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico] do
- 10 ácido (±)-hexanodióico.

5. Compostos de 3,3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de serem selecionados de:

- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(pent-4-enoiloximetil)-fenílico do ácido (±)-pent-4-enóico,
- 15 - oct-4-eno-1,8-dioato cíclico do intermediário B,
- octano-1,8-dioato cíclico do intermediário B,
- poli-co-DL-lactídeos do intermediário B.

6. Compostos de 3,3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de serem selecionados de éteres silílicos representados pela fórmula geral VI



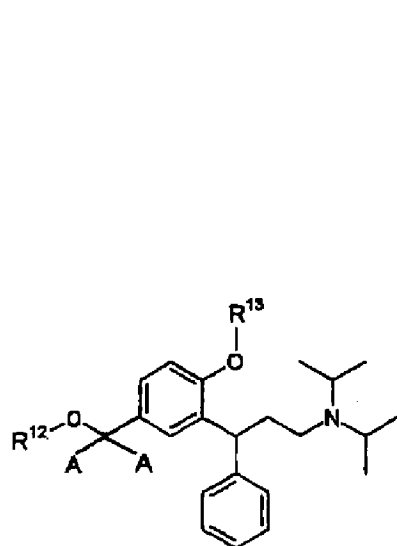
Fórmula VI

onde pelo menos um de R^{10} e R^{11} é selecionado de $-\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ como definido na reivindicação 1 e o outro de R^{10} e R^{11} representa hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil-carbonila, benzoíla, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, benzila ou $-\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$.

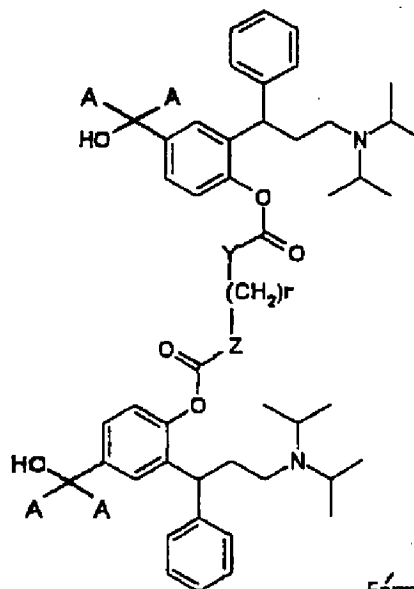
7. Compostos de 3.3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo fato de serem selecionados de:
- ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-trimetilsilaniloximetilfenol,
 - ($\pm$)-diisopropil-[3-fenil-3-(2-trimetilsilanilóxi-5-trimetilsilaniloximetilfenil)-propil]-amina,
 - ($\pm$)-[3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-trimetilsilaniloxifenil]-metanol,
 - 10 - ($\pm$)-diisopropil-[3-(5-metoximetil-2-trimetilsilaniloxifenil)-3-fenilpropilamina,
 - ($\pm$)-diisopropil-[3-(5-etoximetil-2-trimetilsilaniloxifenil)-3-fenilpropilamina,
 - ($\pm$)-[4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol,
 - 15 - éster 4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-benzílico do ácido ($\pm$)-acético,
 - ($\pm$)-4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenol,
 - éster 4-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-acético,
 - 20 - ($\pm$)-{3-[2-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)-5-(terc-butil-dimetilsilaniloximetil)-fenil]-3-fenilpropil}-diisopropilamina,
 - ($\pm$)-[4-terc-butil-difenilsilanilóxi)-3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenil]-metanol,
 - 25 - éster 4-(terc-butil-difenilsilaniloximetil)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenílico do ácido ($\pm$)-acético,
 - ($\pm$)-4-(terc-butil-difenilsilaniloximetil)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-fenol,
 - ($\pm$)-{3-[2-(terc-butil-difenilsilanilóxi)-5-(terc-butil-difenilsilaniloximetil)-fenil]2-fenilpropil}-diisopropilamina,
 - 30 - ($\pm$)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(1 β -D-glicuronossiloximetil)-fenol.

8. Compostos de 3.3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação

dicação 2, caracterizados pelo fato de serem selecionados de carbonatos e carbamatos representados pelas fórmulas gerais VII e VIII

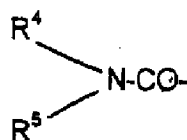


Fórmula VII



Fórmula VIII

onde Y, Z e n são como definidos na reivindicação 1 e onde R¹² e R¹³ representam um grupo C₁-C₆ alcóxicarbonila ou



5 onde R⁴ e R⁵ são como definidos na reivindicação 1.

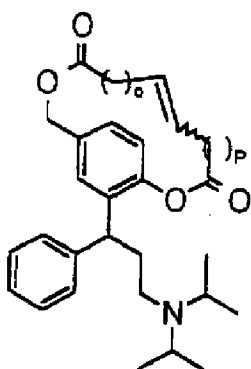
9. Compostos de 3,3-difenilpropilaminas de acordo com a reivindicação 8, caracterizados pelo fato de serem selecionados de:

- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N-etilcarbâmico,
- 10 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N,N-dimetilcarbâmico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N,N-diethylcarbâmico,
- éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido (±)-N-fenilcarbâmico,
- 15 - cloridrato do éster etílico do ácido (±)-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetil-fenoxycarbonilamino]acético,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N-etilcarbamoiloxibenzílico

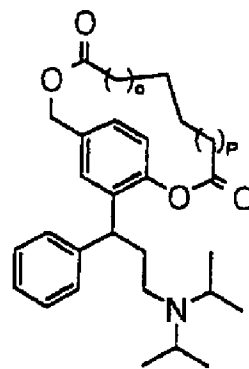
- do ácido ($\pm$)-N-etilcarbâmico,
- éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N,N-dimetilcarbamoiloxibenzílico do ácido ($\pm$)-N,N-dimetilcarbâmico,
 - éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N,N-dietilcarbamoiloxibenzílico do ácido ($\pm$)-N,N-dietilcarbâmico,
 - 5 - éster 3-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-N-fenilcarbamoiloxibenzílico do ácido ($\pm$)-N-fenilcarbâmico,
 - éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenílico do ácido ($\pm$)-{4-[2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-
 - 10 hidroximetilfenoxycarbonilamino]-butil}-carbâmico,
 - éster etílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi-metilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico,
 - éster fenílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi-metilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico,
 - 15 - éster etílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-etoxicarboniloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico,
 - éster fenílico do éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-fenoxicarboniloximetilfenílico do ácido ($\pm$)-carbônico.

10. Compostos de 3.3-difenilpropilaminas, caracterizados pelo
20 fato de serem selecionados de

(i) compostos das fórmulas IX e IX'



Fórmula IX



Fórmula IX'

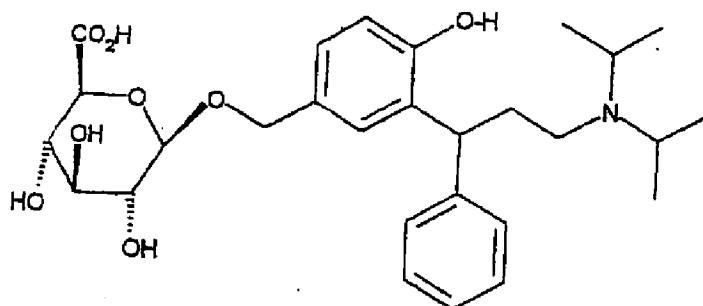
onde o e p são iguais ou diferentes e representam o número de unidades

metileno $-(CH_2)-$ e podem variar de 0 a 6,

(ii) éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-sulfooximetilfenílico do ácido $(\pm)$ -benzóico

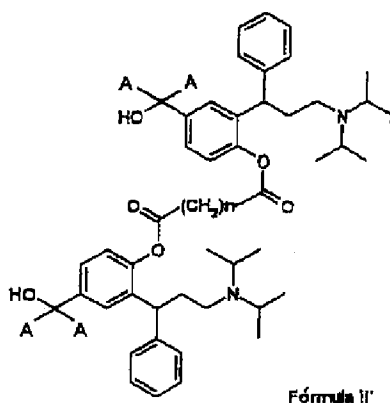
(iii) poli-co-DL-lactídeos de 2-(3-diisopropilamino-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol

(iv) $(\pm)$ -2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-(1 β -D-glicuronosiloximetil)-fenol tendo a fórmula

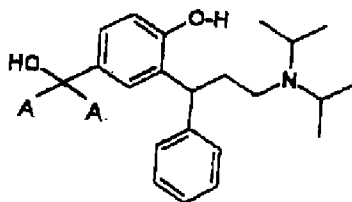


e seus sais com ácidos fisiologicamente aceitáveis, suas bases livres e, quando os compostos puderem estar na forma de isômeros óticos, a mistura racêmica e os enantiômeros individuais.

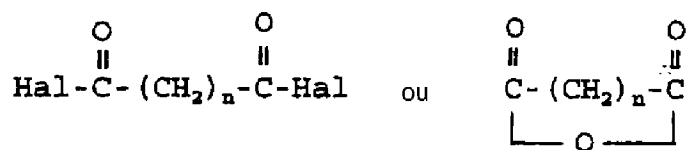
11. Processo para a produção de monoésteres fenólicos representados pela fórmula geral II'



como definidos na reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende o tratamento de dois equivalentes de um composto da fórmula

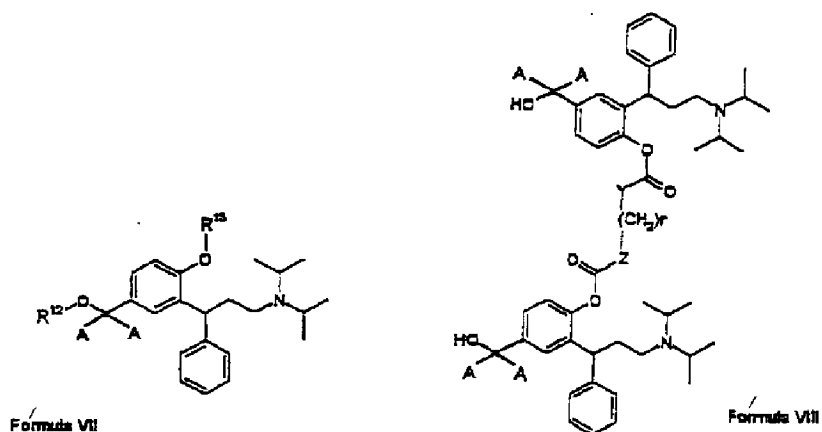


15 com um agente acilante selecionado de

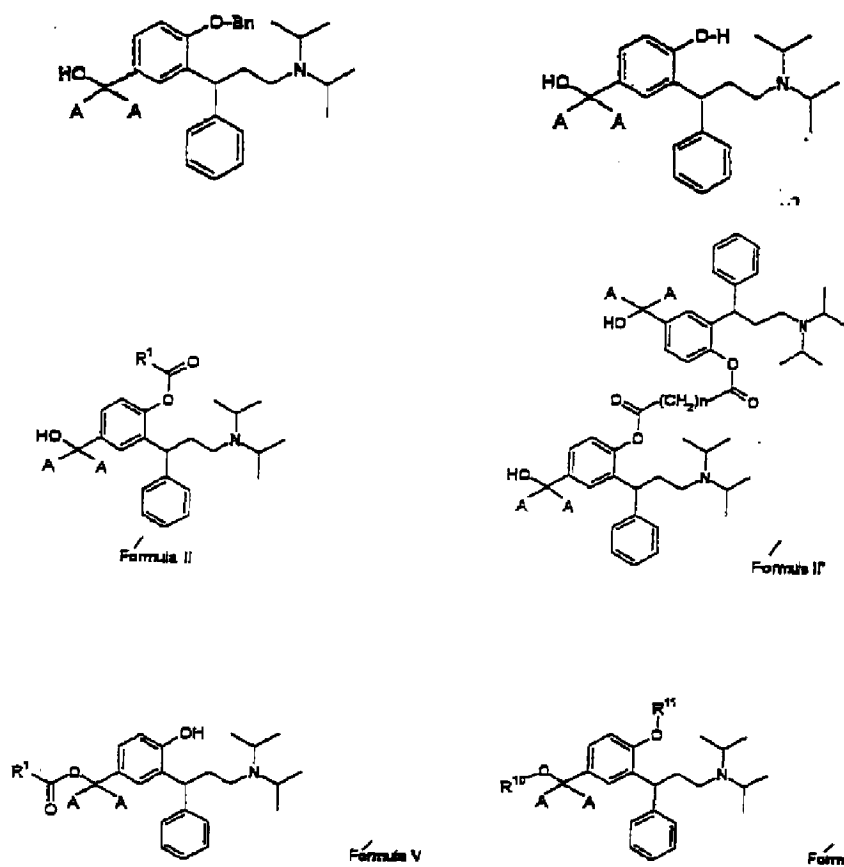


onde Hal representa um átomo de halogênio.

12. Processo para a preparação de carbonatos e carbamatos representados pelas fórmulas gerais VII e VIII



5 como definidos na reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que compre-
ende reagir um composto selecionado do grupo que consiste de



onde R^1 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila ou fenila, n varia de 0 a 12, Bn é benzila, um de R^{10} ou R^{11} é hidrogênio e o outro é como definido na reivindicação 11 com compostos de carbonila ativados ou reagentes de precursores de carbonila selecionados de haloformiatos, cetenos, ésteres ativados, anidridos mistos de ácidos orgânicos ou inorgânicos, isocianatos e isotiocianatos.

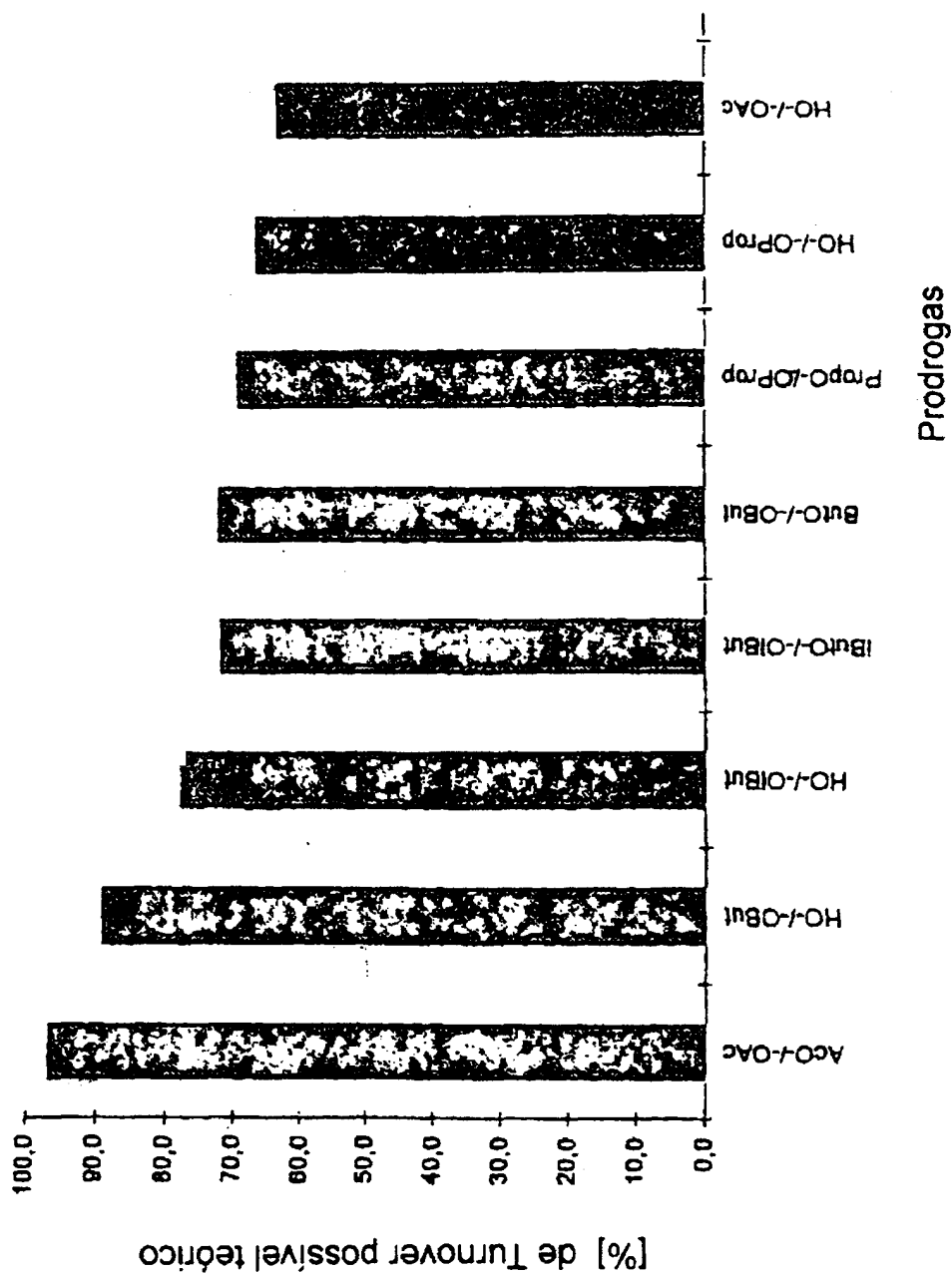
13. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de serem para uso como substâncias farmacologicamente ativas, especialmente como agentes antimuscarínicos.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e um veículo farmacêutico compatível.

15. Uso de 3.3-difenilpropilaminas, como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma droga antimuscarínica.

FIG. 1

Formação do metabólico ativo a partir de diferentes prodrogas por S9 de fígado humano (%) em 1 h



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE 3,3-DIFENILPROPILAMINAS, USO DOS MESMOS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE MONOÉSTERES FENÓLICOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBONATOS E**
5 **CARBAMATOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

A invenção refere-se a novos derivados de 3,3-difenilpropilaminas, métodos para preparação dos mesmos, composições farmacêuticas contendo os novos compostos, e uso dos compostos para preparação de drogas. Mais particularmente, a invenção refere-se a novas pró-drogas de
10 agentes antimuscarínicos com propriedades farmacocinéticas superiores comparadas às drogas existentes tais como oxibutinina e tolterodina, métodos para a preparação das mesmas, composições farmacêuticas contendo as mesmas, um método de uso dos referidos compostos e composições para o tratamento de incontinência urinária, hiperatividade gastrointestinal (síndrome do intestino irritável) e outras condições contráteis dos músculos li-
15 sos.