



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

(21) **PI0614387-3 A2**

(22) Data de Depósito: 03/08/2006
(43) Data da Publicação: 22/03/2011
(RPI 2098)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 215/54
C07C 217/62
C07C 211/28
C07C 209/04
A61K 31/135
A61P 13/10

(54) Título: **MÉTODO DE OBTENÇÃO DE 3,3-DIFENILPROPILAMINAS**

(30) Prioridade Unionista: 05/08/2005 ES P200501990

(73) Titular(es): INTERQUIM, S.A

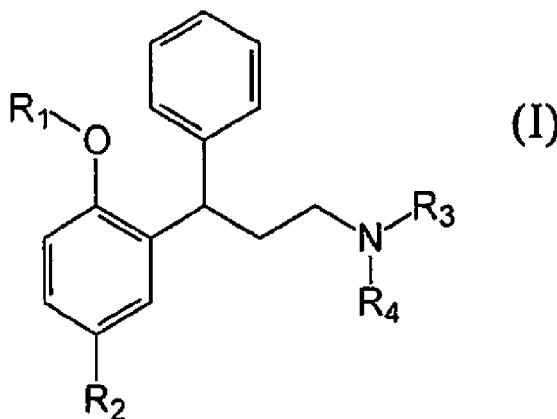
(72) Inventor(es): Antonio Lorente Bonde-Larsen, Jorge Martin Juárez, Miquel Armengol Montserrat, Pablo Martin Pascual

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT ES2006000458 de 03/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017544 de 15/02/2007

(57) Resumo: MÉTODO DE OBTENÇÃO DE 3,3-DIFENILPROPILAMINAS. A presente invenção refere-se a um método para obter 3,3-difenilpropilaminas (1), onde R_1 é H, alquila, haloalquila ou alcoxilalquila, R_2 é alquila, alcóxi, halogênio, NO_2 , CN, CHO, que pode ser livre ou protegido, CH_2OH ou $COOR_6$, e R_3 e R_4 são independentemente selecionados de H e alquila ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros. O método inventivo consiste em reagir uma propileno-fenilamina e um hidrocarboneto aromático dissubstituído e, se necessário, separar o enantiômero desejado ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto (1) em um sal. Os compostos (1) são antagonistas de receptores muscarínicos que podem ser usados no tratamento de incontinência urinária e outros sintomas de hiperatividade da bexiga urinária. Os referidos compostos incluem tolterodina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO DE
OBTENÇÃO DE 3,3-DIFENILPROPILAMINAS**".

Campo da Invenção

A invenção refere-se a um método de obtenção de 3,3-dife-
5 nilpropilaminas, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou seus sais,
inclusive sais farmacologicamente aceitáveis.

Antecedentes da Invenção

Sabe-se que as 3,3-difenilpropilaminas agem como antagonistas
de receptores muscarínicos e são úteis no tratamento de incontinência uri-
10 nária e outros sintomas de hiperatividade da bexiga urinária. Os referidos
compostos incluem o composto N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-
fenilpropilamina, cujo enantiômero (R) é tolterodina, o nome não registrado
internacional do composto (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-
fenilpropilamina [(R)-tolterodina]. O enantiômero (S), (S)-(-)-N,N-diisopropil-
15 3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou (S)-tolterodina, e seu uso no
tratamento de distúrbios urinários e gastrointestinais foram descritos no pedido
de patente internacional WO 98/03067. O uso de tolterodina e alguns dos seus
derivados no tratamento de asma foi descrito na patente US 6.538.035.

A tolterodina e outros análogos de 3,3-difenilpropilaminas foram
20 descritos pela primeira vez na patente US 5.382.600. A referida patente
descreveu vários métodos para preparar tolterodina e seus análogos de um
modo geral baseados no deslocamento de um tosilato com diisopropilamina.
O referido método apresenta diversas desvantagens. A reação de desloca-
mento ocorre de forma muito lenta, portanto são necessários vários dias pa-
25 ra efetuar a referida reação, e os rendimentos totais são baixos. Alguns dos
reagentes usados tais como iodeto de metila ou hidreto misto de lítio e alu-
mínio são onerosos e seu uso envolve um certo risco. Tudo isto torna o mé-
todo completo oneroso e não muito produtivo.

Um método alternativo para obter tolterodina está descrito na pa-
30 tente US 5.922.914. O referido método compreende reduzir a 3,4-dihidro-6-
metila-4-fenil-2H-benzopiran-2-ona com DIBAL (hidreto de diisobutilealumínio)
em tolueno para dar o hemicetal correspondente a 6-metila-4-fenil-3,4-dihidro-

-2H-1-benzopiran-2-ol que é então submetido à aaminação redutora para produzir tolterodina racêmica. Este método também apresenta algumas desvantagens porque é usado o reagente DIBAL, que é oneroso e perigoso, e portanto não é adequado para ser praticado em nível industrial.

5 O pedido de patente internacional WO 03/014060 descreve um método de obtenção de tolterodina que, embora resolva parcialmente algumas das desvantagens dos métodos anteriores, ainda inclui etapas problemáticas, em particular a obtenção do intermediário 3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol, transformando-o no derivado tosilato e subseqüentemente
10 deslocando o tosilato com diisopropilamina. Estas etapas ainda apresentam sérios problemas, tais como o bloqueio estérico da diisopropilamina na reação de deslocamento do tosilato, tornando difícil a reação de substituição nucleofílica, as altas temperaturas necessárias para a mesma, assim como os longos tempos de reação que elas compreendem, até mesmo dias.

15 Uma abordagem diferente para preparar o enantiômero (R)-tolterodina é formada por diversas sínteses enantiosseletivas tais como aquelas descritas na patente US 6.310.248 ou por Andersson et al. em J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070, descrevendo métodos nos quais é necessária a participação de indutores assimétricos ou auxiliares quirais, respectivamente, que geralmente são reagentes muito onerosos.
20

Um método alternativo para a síntese de tolterodina que permite reduzir o custo do método e ao mesmo tempo obter bons rendimentos e o uso de reagentes menos perigosos está descrito no pedido de patente espanhol ES 2.235.648. Este documento detalha a obtenção de tolterodina por
25 meio de um caminho de síntese que compreende uma reação de aaminação redutora entre um derivado 3,3-difenilpropanal e diisopropilamina na presença de um agente redutor. Não obstante, a obtenção do aldeído de partida requer várias etapas de síntese tornando o método global consideravelmente mais longo.

30 É portanto necessário resolver os problemas associados com os métodos já existentes no estado da técnica e oferecer um método alternativo para obter tolterodina e outros análogos de 3,3-difenilpropilaminas que

melhore o custo do processo usando reagentes e materiais de partida mais econômicos que possibilite ainda reduzir o número de etapas do caminho de síntese levando à obtenção da mesma. O referido método deve ser vantajosamente aplicado em nível industrial e deve fornecer o produto desejado com bom rendimento e qualidade.

Sumário da Invenção

A invenção enfrenta o problema de oferecer um método alternativo para a obtenção de 3,3-difenilpropilaminas, e particularmente tolterodina, que supere os problemas existentes nas diferentes sínteses acima mencionadas existentes na literatura.

A solução fornecida pela invenção baseia-se no fato de os inventores terem observado que é possível obter 3,3-difenilpropilaminas de fórmula (I) (definida abaixo), seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou seus sais (incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis e os sais farmacologicamente inaceitáveis), a partir da reação de uma propilenoanilina de fórmula (II) (definida abaixo) com um hidrocarboneto aromático dissubstituído de fórmula (III) (definida abaixo), por meio de uma reação de substituição eletrofílica aromática do tipo Friedel-Crafts, dando os referidos compostos com rendimentos muito bons. O referido composto de fórmula (II) pode ser obtido a partir de compostos de partida comerciais e de custo reduzido.

Um método tal como aquele fornecido pela presente invenção apresenta a vantagem de que o número de etapas de síntese é consideravelmente reduzido comparado aos métodos do estado da técnica, enquanto que ao mesmo tempo são obtidos altos rendimentos com etapas muito simples. Da mesma forma, o referido método é atóxico e permite partir de reagentes econômicos e não-perigosos, fornecendo 3,3-difenilaminas, e, em particular, N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou seus sais, particularmente seus sais farmacologicamente aceitáveis, com bom rendimento e qualidade farmacêutica. Tudo isto contribui para reduzir o custo total do método, tornando o referido método comercialmente interessante

e permitindo que ele seja praticado em nível industrial.

Portanto, em um aspecto, a invenção refere-se a um método de obtenção de 3,3-difenilpropilaminas de fórmula (I), que compreende reagir uma propileno-fenilamina de fórmula (II) com um hidrocarboneto aromático dissustituído de fórmula (III), e em seguida, b) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado ou a mistura de enantiômeros; e/ou converter o composto de fórmula (I) em um sal do mesmo.

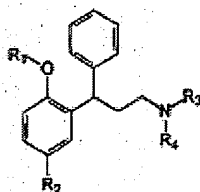
O composto de fórmula (II), útil na síntese do composto de fórmula (I), pode ser facilmente obtido a partir de compostos de partida comerciais e de custo reduzido. Portanto, em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método de obtenção de 3,3-difenilaminas de fórmula (I) a partir de um composto de fórmula (II) obtido por meio de um método que compreende a reação entre um composto de fórmula (IV) (definida abaixo) com uma amina primária ou secundária de fórmula (V) (definida abaixo) por meio de uma reação de substituição nucleofílica.

O método de obtenção do referido composto de fórmula (II) é um objetivo adicional desta invenção.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a sais de adição de ácido dos compostos de fórmula (II).

20 Descrição Detalhada da Invenção

Em um aspecto, a invenção refere-se a um método, doravante chamado método da invenção [1], para obter uma 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



(I)

onde

25 R_1 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila ou alcoxialquila de fórmula

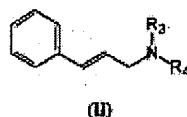
$-(CH_2)_n-O-R_5$, onde n é um inteiro compreendido entre 1 e 3 e R_5 é C_1-C_6 alquila;

R_2 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, halogênio, NO_2 , CN , CHO que pode ser livre ou protegido, CH_2OH ou $COOR_6$, onde R_6 é H ou um grupo C_1 - C_6 alquila;

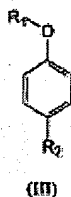
R_3 e R_4 são independentemente selecionados de H e C_1 - C_8 alquila ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou sais, que compreende:

a) reagir um composto de fórmula (II)



10 onde R_3 e R_4 têm o significado indicado anteriormente, com um composto de fórmula (III)



onde R_1 e R_2 têm o significado indicado anteriormente; e

b) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado, ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto de fórmula (I) em um sal do mesmo.

15 Conforme usado neste relatório, o termo "haloalquila" refere-se a um grupo alquila linear ou ramificado substituído com um ou mais halogênios tais como flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "CHO protegido" refere-se a um grupo carbonila funcionalizado ou protegido por grupos comumente usados para bloquear a funcionalidade do referido grupo carbonila enquanto outros grupos funcionais do composto reagem. Os referidos grupos podem ser opcionalmente eliminados para descobrir o grupo carbonila. Grupos protetores adequados para um grupo carbonila são conhecidos no estado da técnica e incluem aqueles descritos em Green, T.W., "Protective Groups in Organic síntesis" John Wiley & Sons, New York 1999. Exemplos de grupos protetores para um grupo carbonila incluem, entre outros, um éster tal como um éster alquílico, éster

20

25

metílico, éster etílico, éster terc-butílico ou éster benzílico, um grupo alcóxi tal como dimetóxi, dietóxi ou um outro C₁-C₆ dialcóxi, difenóxi, cetais cíclicos tais como dioxolanos, 1,3-dioxanos ou catecóis.

5 O produto de fórmula (II) pode ser obtido por métodos descritos no estado da técnica ou por meio de um método alternativo oferecido por esta invenção será descrito em detalhes abaixo. Os compostos de fórmula (III) são conhecidos e encontram-se comercialmente disponíveis.

10 A reação da propilenofenilamina de fórmula (II) com o hidrocarboneto aromático dissubstituído de fórmula (III) é uma reação de substituição eletrofílica do tipo Friedel-Crafts da posição orto do anel aromático presente no composto de fórmula (III), e é realizada em um meio de reação compreendendo um ácido que age como um catalisador da referida reação de substituição eletrofílica aromática do tipo Friedel-Crafts. Virtualmente qualquer tipo de ácido pode ser usado para realizar esta invenção. Esta reação geralmente ocorre com um grande rendimento, tipicamente compreendido entre 85% e 90%, dessa forma contribuindo para o alto rendimento global do método para obter o composto de fórmula (I) oferecido por esta invenção.

20 Em uma modalidade particular, o referido ácido é um ácido inorgânico. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, de ácidos inorgânicos que podem ser usados incluem ácido bromídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico etc., e misturas dos mesmos. Os referidos ácidos inorgânicos podem ser usados na forma de suspensão ou solução aquosas.

25 Em uma outra modalidade particular, o referido ácido é um ácido orgânico, vantajosamente um ácido orgânico forte. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, de ácidos orgânicos que podem ser usados incluem ácidos sulfônicos, tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, etc., ácido acético, ácido trifluoracético, etc., ou misturas dos mesmos.

30 Em uma outra modalidade particular, o meio de reação compreende um ou mais ácidos inorgânicos e um ou mais ácidos orgânicos. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, dos referidos ácidos inorgânicos e orgânicos

que podem ser usados já foram mencionados acima. Em uma modalidade particular, o meio de reação compreende um ácido inorgânico selecionado do grupo que consiste em ácido bromídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico e misturas dos mesmos e um ácido orgânico tal como ácido acético, por exemplo.

Em uma outra modalidade particular, o referido ácido é um ácido de Lewis tal como, por exemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., ou misturas dos mesmos.

A reação de substituição eletrofílica aromática pode ser realizada em diferentes condições dependendo da reatividade do composto de fórmula (III).

Quando R_1 no composto de fórmula (III) é hidrogênio, a reação de substituição eletrofílica aromática pode ser realizada de várias maneiras, por exemplo:

- 15 - usando entre 1 e 4 equivalentes do fenol derivado de fórmula (III) [$\text{R}_1 = \text{H}$] por equivalente de composto de fórmula (II) em um meio de reação compreendendo um ácido inorgânico, por exemplo ácido bromídrico aquoso, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico ou misturas dos mesmos, e opcionalmente, um ácido orgânico, ácido acético por exemplo, a uma temperatura compreendida entre 60°C e a temperatura de refluxo, de preferência entre 80°C e a temperatura de refluxo; ou
- 20 - usando um ácido de Lewis, em cujo caso, esta reação de substituição eletrofílica aromática pode ser de preferência realizada usando entre 1 e 4 equivalentes do fenol derivado de fórmula (III) [$\text{R}_1 = \text{H}$] por equivalente de
- 25 composto de fórmula (II) em um meio de reação compreendendo, além de um ácido de Lewis, um solvente orgânico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, ácido acético, etc., a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente (tipicamente entre 18°C e 22°C) e a temperatura de refluxo, de preferência entre a temperatura ambiente e 60°C ; AlCl_3 pode ser
- 30 de preferência usado como um ácido de Lewis, embora outros ácidos de Lewis, por exemplo, SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc. possam ser usados; ou
- usando entre 1 e 4 equivalentes do fenol derivado de fórmula (III) [$\text{R}_1 =$

H] por equivalente do composto de fórmula (II) em um meio de reação compreendendo um ácido orgânico, por exemplo, ácido trifluoracético, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, etc., e opcionalmente um solvente com alto ponto de ebulição, tal como tolueno, xileno etc., e/ou um outro ácido (orgânico ou inorgânico), ácido acético por exemplo, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente (tipicamente entre 18°C e 22°) e a temperatura de refluxo, de preferência entre 40°C e a temperatura de refluxo.

Quando R_1 no composto de fórmula (III) é diferente de hidrogênio, isto é, C_1-C_6 alquila ou C_1-C_6 haloalquila, ou alcoxialquila de fórmula - $(CH_2)_n-O-R_5$, onde n e R_5 são aqueles definidos acima, a reação de substituição eletrofílica aromática pode ser realizada de diferentes maneiras, por exemplo:

- usando entre 4 e 16 equivalentes do alcóxi derivado de fórmula (III) [$R_1 \neq H$] por equivalente de composto de fórmula (II), em um meio de reação compreendendo um ácido inorgânico (exceto ácido bromídrico), por exemplo, geralmente ácido perclórico aquoso, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico ou misturas dos mesmos, a uma temperatura compreendida entre 80°C e a temperatura de refluxo, de preferência à temperatura de refluxo; ou

- usando entre 4 e 16 equivalentes do alcóxi derivado de fórmula (III) [$R_1 \neq H$] por equivalente de composto de fórmula (II), em um meio de reação no qual o referido composto de fórmula (II) também age como solvente, e compreende um ácido de Lewis, por exemplo, $AlCl_3$, $SnCl_4$, $ZnCl_2$, BF_3 , etc., a uma temperatura compreendida entre 20°C e 100°C, de preferência entre 40°C e 60°C; ou

- usando entre 4 e 12 equivalentes do alcóxi derivado de fórmula (III) [$R_1 \neq H$] por equivalente de composto de fórmula (II), e um ácido orgânico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, etc., e, opcionalmente um outro ou outros ácidos orgânicos) por exemplo, ácido acético, etc., a uma temperatura compreendida entre 80°C e a temperatura de refluxo, de preferência entre 100°C e a temperatura de refluxo.

O composto de fórmula (I) tem um carbono quiral e portanto e-

xiste na forma de seus enantiômeros (R) ou (S) isolados ou na forma de misturas dos referidos enantiômeros. Conforme usado neste relatório, o termo "misturas de enantiômeros" ou "misturas enantioméricas" incluem tanto misturas racêmicas quanto misturas enriquecidas em qualquer um dos enantiômeros. Os enantiômeros (R) e (S) obtidos do composto de fórmula (I) podem ser separados por métodos convencionais para resolver misturas de enantiômeros, por exemplo, por meio de cristalização fracionada, métodos cromatográficos convencionais etc. Em uma modalidade particular, o composto de fórmula (I) obtido por meio do método oferecido por esta invenção está na forma de uma mistura de enantiômeros, por exemplo, na forma de uma mistura racêmica. Portanto, se desejado, a mistura de enantiômeros obtida pode ser resolvida em seus enantiômeros correspondentes para obter o enantiômero desejado. Em uma modalidade particular, o referido enantiômero é o enantiômero (R) [(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], ou tolterodina, também conhecida como (R)-tolterodina, e é farmacologicamente útil. Em uma outra modalidade particular, o referido enantiômero é o enantiômero (S) [(-)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], ou (S)-tolterodina, que também possui aplicações terapêuticas.

A mistura de enantiômeros pode ser resolvida por qualquer método convencional, por exemplo, usando colunas cromatográficas quirais ou por meio de cristalização fracionada de sais dos enantiômeros correspondentes com os ácidos (quirais) opticamente ativos adequados. Em uma modalidade particular, o enantiômero (R) do composto de fórmula (I) é separado por meio de resolução ótica por tratamento da mistura de enantiômeros com ácido L-tartárico. O sal de L-tartarato de (R)-tolterodina ou qualquer outro sal correspondente com um ácido quiral adequado pode ser cristalizado tantas vezes quantas necessárias até obter o enantiômero (R) do composto de fórmula (I) com a pureza desejada. Da mesma forma, se desejado, o enantiômero obtido pode ser transformado em um sal, tal como em um sal farmacologicamente aceitável ou em um sal farmacologicamente inaceitável do mesmo por meio de métodos convencionais conhecidos pelos versados

na técnica.

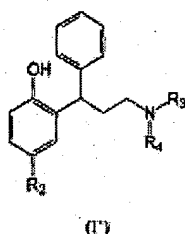
O composto de fórmula (I) é uma amina e pode formar sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos quando ele reage com os ácidos adequados. Os referidos sais incluem tanto sais farmacologicamente aceitáveis quanto sais que não são farmacologicamente aceitáveis (isto é, sais farmacologicamente inaceitáveis), que podem eventualmente ser úteis na síntese, isolamento ou purificação do composto de fórmula (I) desejado ou do sal farmacologicamente desejado. Exemplos não-limitativos ilustrativos dos referidos sais incluem cloridrato, bromidrato, sulfato, metanossulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartarato, fumarato, maleato, embora eles não estejam limitados aos mesmos. Os referidos sais podem ser obtidos por métodos convencionais por reação da amina livre com o ácido em questão. Em uma modalidade particular, o referido sal é um sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, bromidrato ou tartarato. O referido sal pode ser obtido pela reação da amina livre com ácido bromídrico ou como resultado da realização da reação de adição por tratamento com ácido bromídrico na presença de ácido acético, ou pela reação com ácido tartárico. Se desejado, o referido sal de adição pode ser opcionalmente transformado na amina livre correspondente por métodos convencionais, por exemplo, variando-se o pH de uma solução compreendendo o referido sal até obter a amina livre.

O composto de fórmula (I) pode ser obtido na forma de base livre ou na forma de sal. Em ambos os casos, ele pode ser obtido na forma cristalina, tanto como compostos livres quanto como solvatos (por exemplo, hidratos), ambas as formas estando incluídas no âmbito da presente invenção. Os métodos de solvatação geralmente são conhecidos no estado da técnica.

O método da invenção [1] fornece compostos de fórmula (I), seus enantiômeros, hidratos, solvatos e sais. Em uma modalidade particular, o referido método fornece compostos de fórmula (I) onde R_1 é H ou metila, R_2 é metila e R_3 e R_4 são ambos isopropila, de preferência compostos de fórmula (I) onde R_1 é H, R_2 é metila e R_3 e R_4 são ambos isopropila, assim como seus enantiômeros ou misturas dos mesmos e seus sais (incluindo os

sais farmacologicamente aceitáveis e os sais farmacologicamente inaceitáveis). Em uma modalidade particular, o referido método fornece o composto N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, seus enantiômeros ou seus sais. Em uma modalidade preferida específica, o método da invenção [1] fornece o composto (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou um sal do mesmo, tal como o bromidrato ou tartarato.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método de obtenção de uma 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I')



10 onde

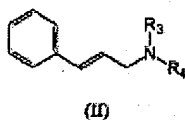
R_2 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, halogênio, NO_2 , CN, CHO que pode ser livre ou protegido, CH_2OH ou $COOR_6$, onde R_6 é H ou C_1 - C_6 alquila;

15 R_3 e R_4 são independentemente selecionados de H, C_1 - C_8 alquila, ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

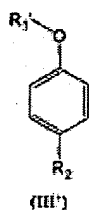
seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou sais,

que compreende:

20 a) reagir um composto de fórmula (II)



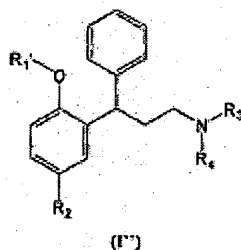
onde R_3 e R_4 têm o significado indicado anteriormente, com um composto de fórmula (III')



onde

R_1 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila ou alcoxilquila de fórmula $-(CH_2)_n-O-R_5$, onde n é um inteiro compreendido entre 1 e 3 e R_5 é C_1 - C_6 alquial; e

5 R_2 tem o significado indicado anteriormente, para dar origem a um composto de fórmula (I''):



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm o significado indicado anteriormente;

b) transformar R_1 em hidrogênio para obter o composto de fórmula (I'); e

10 c) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado, ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto de fórmula (I') em um sal do mesmo.

15 O produto de fórmula (II) pode ser obtido por métodos descritos no estado da técnica ou por meio de um método alternativo fornecido por esta invenção que será descrito em detalhes abaixo. Os compostos de fórmula (III') são conhecidos e encontram-se comercialmente disponíveis.

20 A reação da propileno-fenilamina de fórmula (II) com o hidrocarboneto aromático dissubstituído de fórmula (III') é uma reação de substituição eletrofílica do tipo Friedel-Crafts da posição orto do anel aromático presente no composto de fórmula (III') e é realizada em um meio de reação compreendendo um ácido que age como um catalisador da referida reação de substituição eletrofílica aromática do tipo Friedel-Crafts. Não obstante, ao contrário do método da invenção [1], neste método esta etapa não pode ser realizada usando ácido bromídrico aquoso visto que ele desalquilaria o grupo alcóxido da molécula, e portanto são usados outros ácidos, por exemplo,

ácidos inorgânicos aquosos tais como ácido sulfúrico, ácido perclórico, etc., e misturas dos mesmos; ácidos orgânicos tais como o ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido trifluoracético, etc., e misturas dos mesmos, ou ácidos de Lewis tais como AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc.

5 Em uma modalidade particular, o referido ácido é um ácido inorgânico exceto para ácido bromídrico pelos motivos mencionados acima. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, de ácidos inorgânicos que podem ser usados incluem em geral ácido perclórico, ácido sulfúrico, etc., e misturas dos mesmos.

10 Em uma outra modalidade particular, o referido ácido é um ácido orgânico, vantajosamente um ácido orgânico forte. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, de ácidos orgânicos que podem ser usados incluem ácidos sulfônicos tais como o ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, etc., ácido acético, ácido trifluoracético, etc., ou misturas dos mesmos.

15 Em uma outra modalidade particular, o meio de reação compreende um ou mais ácidos inorgânicos, exceto ácido bromídrico, e um ou mais ácidos orgânicos. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, dos referidos ácidos inorgânicos e orgânicos que podem ser usados já foram mencionados acima. Em uma modalidade particular, o meio de reação compreende um ácido
20 inorgânico selecionado do grupo que consiste em ácido perclórico, ácido sulfúrico e misturas dos mesmos, e um ácido orgânico tal como ácido acético, por exemplo.

 Em uma outra modalidade particular, o referido ácido é um ácido de Lewis tal como, por exemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., ou misturas
25 dos mesmos.

 A reação de substituição eletrofílica aromática pode ser realizada em diferentes condições dependendo da reatividade do composto de fórmula (III'). A título ilustrativo, a referida reação de substituição eletrofílica aromática pode ser realizada:

30 - usando entre 4 e 16 equivalentes do alcóxi derivado de fórmula (III') por equivalente do composto de fórmula (II) em um meio de reação compreendendo um ácido inorgânico geralmente aquoso (exceto ácido bromídrico),

por exemplo, ácido sulfúrico, ácido perclórico, etc., a uma temperatura compreendida entre 80°C e a temperatura de refluxo, de preferência à temperatura de refluxo; ou

5 - usando entre 4 e 16 equivalentes do alcóxi derivado de fórmula (III') por equivalente do composto de fórmula (II), que também pode agir como solvente, em um meio de reação compreendendo um ácido de Lewis, por exemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , etc., a uma temperatura compreendida entre 20°C e 100°C, de preferência entre 40°C e 60°C; ou

10 - usando de 4 a 12 equivalentes do alcóxi derivado de fórmula (III') por equivalente do composto de fórmula (II) e um ácido orgânico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, etc., e, opcionalmente um outro ou outros ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, etc., a uma temperatura compreendida entre 80°C e a temperatura de refluxo, de preferência entre 100°C e a temperatura de refluxo.

15 A etapa b) de transformação de R'_1 [C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-R}_5$ alcoxialquila] em hidrogênio pode ser realizada por meio de qualquer método conhecido no estado da técnica; não obstante, em uma modalidade particular, a referida transformação é realizada por meio de uma reação de desalquilação por tratamento do composto com um ácido,
20 por exemplo, com ácido bromídrico aquoso, opcionalmente junto com um ácido orgânico tal como ácido acético. Em uma modalidade particular, a reação de desalquilação é realizada por tratamento com uma mistura de ácido bromídrico aquoso e ácido acético.

25 O composto de fórmula (I') possui um carbono quiral e portanto existe na forma de seus enantiômeros (R) ou (S) isolados ou na forma de misturas dos referidos enantiômeros. Os enantiômeros (R) e (S) obtidos dos compostos de fórmula (I') podem ser separados por métodos convencionais para resolver misturas de enantiômeros, por exemplo, por meio de cristalização fracionada, métodos cromatográficos convencionais, etc. Em uma
30 modalidade particular, o composto de fórmula (I') obtido por meio do método oferecido por esta invenção é obtido na forma de uma mistura de enantiômeros, por exemplo, na forma de uma mistura racêmica. Portanto, se dese-

jado, a mistura de enantiômeros obtida pode ser resolvida em seus enantiômeros correspondentes para obter o enantiômero desejado. Em uma modalidade particular, o referido enantiômero é o enantiômero (R) [(R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], ou tolterodina, também conhecido como (R)-tolterodina, e é farmacologicamente útil. Em uma
5 outra modalidade particular, o referido enantiômero é o enantiômero (S) [(S)-(-)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina], ou (S)-tolterodina, que também possui aplicações terapêuticas.

A resolução da mistura de enantiômeros pode ser resolvida por
10 qualquer método convencional, por exemplo, usando colunas cromatográficas quirais ou por meio de cristalização fracionada de sais dos enantiômeros correspondentes com os ácidos (quirais) opticamente ativos adequados. Em uma modalidade particular, o enantiômero (R) do composto de fórmula (I') é separado por meio de resolução ótica por tratamento da mistura de
15 enantiômeros com ácido L-tartárico. O sal de tartarato de (R)-tolterodina ou qualquer outro sal correspondente com um ácido quiral adequado podem ser cristalizados tantas vezes quantas necessárias até obter o enantiômero (R) do composto de fórmula (I') com a pureza desejada. Da mesma forma, se desejado, o enantiômero obtido pode ser transformado em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo por meio de métodos convencionais conhecidos pelos versados na técnica.
20

O composto de fórmula (I') é uma amina e pode formar sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos quando ele reage com os ácidos adequados. Os referidos sais incluem tanto sais farmacologicamente aceitáveis quanto sais que não são farmacologicamente aceitáveis, que podem eventualmente ser úteis na síntese, isolamento ou purificação do composto de fórmula (I') desejado ou do sal farmacologicamente desejado. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, dos referidos sais incluem cloridrato,
25 bromidrato, sulfato, metanossulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartarato, fumarato, maleato, embora eles não estejam limitados aos mesmos. Os referidos sais podem ser obtidos por métodos convencionais por reação da amina livre com o ácido em questão. Em uma modalidade particular, o
30

referido sal é um sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, bromidrato ou tartarato. O referido sal pode ser obtido pela reação da amina livre com ácido bromídrico ou como resultado da realização da reação de adição por tratamento com ácido bromídrico na presença de ácido acético, ou pela reação com ácido tartárico. Se desejado, o referido sal de adição pode ser op-

5 cionalmente transformado na amina livre correspondente por métodos convencionais, variando-se o pH de uma solução compreendendo o referido sal até obter a amina livre, por exemplo.

O referido composto de fórmula (I') pode ser obtido na forma de

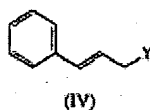
10 base livre ou na forma de sal. Em ambos os casos, ele pode ser obtido na forma cristalina, tanto como compostos livres quanto como solvatos (por exemplo hidratos), ambas as formas estando incluídas no escopo da presente invenção. Os métodos de solvatação geralmente são conhecidos no estado da técnica.

15 Teste método fornece compostos de fórmula (I'), seus enantiômeros, hidratos, solvatos e sais. Em uma modalidade particular, o referido método fornece compostos de fórmula (I') onde R₂ é metila e R₃ e R₄ são ambos isopropila, assim como seus enantiômeros ou misturas dos mesmos e seus sais (incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis e os sais farma-

20 ceuticamente inaceitáveis). Em uma modalidade particular, o referido método fornece o composto N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, seus enantiômeros ou seus sais. Em uma modalidade preferida específica, este método fornece o composto (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou um sal do mesmo, tal como o bro-

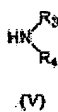
25 midrato ou tartarato.

O composto de fórmula (II), o produto de partida do método da invenção ou do composto de fórmula (I'), pode ser obtido por meio de um método que compreende reagir um composto de fórmula (IV)



onde Y é um grupo de saída, com uma amina primária ou secundária de

30 fórmula (V)



onde R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e C_1-C_8 alquila linear ou ramificada ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros.

5 Esta reação consiste em uma substituição nucleofílica do grupo de saída Y por uma amina de fórmula (V), que está em uma proporção variando entre 1 e 8 equivalentes, de preferência entre 2 e 6 equivalentes, por equivalente do composto de fórmula (IV). Embora compostos de fórmula (IV) com qualquer grupo de saída, vantajosamente qualquer grupo de saída satisfatório, possa ser usado, é preferido que Y seja um halogênio, um tosilato
 10 ou um mesilato, que Y seja de preferência Br ou Cl e, com a finalidade de reduzir custos, é preferido que Y seja Cl. A reação é realizada em um solvente. Álcoois, tolueno, xileno, acetonitrila, acetona, dimetilformamida (DMF), 1,2-dicloroetano etc., de preferência álcoois, tolueno ou xileno, ainda mais preferivelmente álcoois com cinco átomos de carbono ou menos, por
 15 exemplo, etanol ou isopropanol, de preferência etanol, podem ser usados como solventes. A reação é realizada a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente (tipicamente entre 18°C e 22°C) e a temperatura de refluxo, de preferência entre 30°C e 78°C , ainda mais preferivelmente entre 40°C e 70°C .

20 No caso particular de se usar solventes tipo álcool, por exemplo, etanol ou isopropanol, a reação é realizada a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente. Por sua vez, quando tolueno ou xileno são usados como solventes, a reação é realizada a uma temperatura compreendida entre 80°C e a temperatura de ebulição do solvente.

25 O estado da técnica descreve a obtenção de compostos compreendidos na fórmula (II) por meio de um reagente de partida tal como o composto de fórmula (IV) contendo um grupo OH como grupo de saída (Masuyama, Y. et al., *Chemistry Lett.*, 1995, 12, 1120); não obstante, a ação de um catalisador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ na presença de SnCl_2 é necessária para
 30 impedir que a amina reaja com a ligação dupla. Ao contrário do que se es-

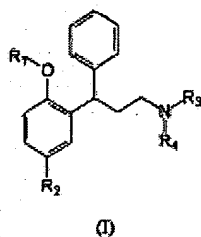
perava, no método de obtenção do composto de fórmula (II) fornecido por esta invenção, a amina primária ou secundária de fórmula (V) não ataca a ligação dupla da porção propeno mas ao contrário substitui o grupo de saída Y sem ser necessária a presença de qualquer composto desativando a referida ligação dupla.

Em uma modalidade particular, este método permite obter compostos de fórmula (II) onde R_3 e R_4 são ambos isopropila.

O composto de fórmula (II) é uma amina e pode formar sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos quando ele reage com os ácidos adequados. Exemplos não-limitativos, ilustrativos, dos referidos sais incluem cloridrato, bromidrato, sulfato, metanossulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartarato, fumarato, maleato, embora eles não estejam limitados aos mesmos. Os referidos sais podem ser obtidos por métodos convencionais por reação da amina livre com o ácido em questão. Se desejado, o referido sal de adição pode ser opcionalmente transformado na amina livre correspondente por métodos convencionais, por exemplo, variando-se o pH de uma solução compreendendo o referido sal até obter a amina livre.

Os referidos sais de adição de ácido do composto de fórmula (II) são por si sós um aspecto adicional da presente invenção. Por conseguinte, em um outro aspecto, a invenção refere-se a um sal de adição de ácido de um composto de fórmula (II) compreendendo o referido composto de fórmula (II) e um ácido. O referido ácido pode ser um ácido orgânico ou inorgânico. A título ilustrativo não-limitativo, o ânion do referido ácido pode ser cloridrato, bromidrato, sulfato, metanossulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartarato, fumarato, maleato etc. Em uma modalidade particular, R_3 e R_4 são ambos isopropila. Em uma outra modalidade particular, o referido sal é o cloridrato ou bromidrato do composto de fórmula (II), de preferência cloridrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenamina ou bromidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenamina.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método, doravante chamado método da invenção [2], de obtenção de uma 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



onde

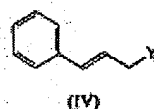
R_1 é C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila ou alcoialquila de fórmula $-(CH_2)_n-O-R_5$, onde n é um inteiro compreendido entre 1 e 3 e R_5 é C_1-C_6 alquila;

- 5 R_2 é C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, halogênio, NO_2 , CN , CHO que pode ser livre ou protegido, CH_2OH ou $COOR_6$, onde R_6 é H ou um grupo C_1-C_6 alquila;

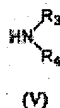
- R_3 e R_4 são independentemente selecionados de H e C_1-C_8 alquila ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou sais, que compreendem:

- a) reagir um composto de fórmula (IV)

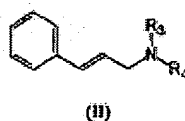


- 15 onde Y é um grupo de saída, com uma amina primária ou secundária de fórmula (V)



onde R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e C_1-C_8 alquila linear ou ramificada ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

para obter um composto de fórmula (II)



- 20 onde R_3 e R_4 têm o significado indicado anteriormente,

- b) reagir o referido composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (III)



onde R_1 e R_2 têm o significado indicado anteriormente; e

c) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado, ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto de fórmula (I) em um sal do mesmo.

5 A etapa a) do método da invenção [2] corresponde à etapa descrita acima em relação ao método de obtenção do composto de fórmula (II), ao passo que as etapas b) e c) correspondem às etapas a) e b) do método da invenção [1] e foram descritas acima.

10 Os compostos de fórmula (I) que podem ser obtidos por meio do método da invenção [2], assim como seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos, ou sais, correspondem àqueles descritos acima em relação ao método da invenção [1], cuja descrição é considerada reproduzida.

Os exemplos a seguir ilustram a invenção e não devem ser considerados como limitativos de seu escopo.

15 Exemplo 1

Obtenção de N,N'-diisopropil-3-fenil-2-propenammina [composto de fórmula (II) onde R_3 e R_4 são isopropila]

A) A partir de brometo de cinamila

20 Uma solução de 10 g de brometo de cinamila (0,05 mol, 1 equivalente) em 10 ml de etanol é adicionada, em um intervalo de uma hora, a uma solução de 28,5 ml de diisopropilamina (0,2 mol, 4 equivalentes) em 30 ml de etanol aquecido a 30°C. Depois de aproximadamente uma hora, a reação é considerada terminada e o solvente e o que resta da diisopropilamina é removido por destilação à pressão reduzida. 100 ml de tolueno e 150
25 ml de água são incorporados ao resíduo e HCl concentrado é adicionado até atingir um pH entre 1 e 2, as fases são separadas, a fase aquosa é basificada por adição de hidróxido de sódio até atingir um pH entre 10 e 11, ela é extraída com 150 ml de heptano e lavada com água. O extrato orgânico é

submetido à destilação à pressão reduzida para dar um óleo pesando 8,6 g (90% de rendimento) correspondente ao produto do título.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ em ppm): 137,82 (C), 132,12 (CH), 130,17 (CH), 128,71 (CH), 127,17 (CH), 126,37 (CH), 48,46 (CH), 47,90 (CH_2) e 20,98 (CH_3)

B) A partir de cloreto de cinamila

Uma solução de 73 ml de cloreto de cinamila (0,52 mol, 1 equivalente) em 80 ml de etanol é adicionada, no intervalo de uma hora, a uma solução de 185 ml de diisopropilamina (1,30 mol, 2,5 equivalentes) em 240 ml de etanol aquecido a 50°C. A reação é mantida por 7 horas a 50°C e por 14 horas a 60°C, sendo considerada terminada e o solvente e o que resta da diisopropilamina é removido por destilação à pressão reduzida. 160 ml de tolueno e 240 ml de água são incorporados ao resíduo, HCl concentrado é adicionado até atingir um pH entre 1 e 2, as fases são separadas e a fase aquosa é basificada por adição de hidróxido de sódio até atingir um pH entre 12 e 13, ela é extraída com 250 ml de heptano e lavada com água. O extrato orgânico é submetido à destilação à pressão reduzida para dar um óleo pesando 76,71 g (67% de rendimento) correspondente ao produto do título.

O produto pode ser isolado como cloridrato por dissolução em etanol e adição de uma solução de ClH(g) em etanol, sendo precipitado na forma de um sólido branco.

Exemplo 2

Obtenção de N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina [composto de fórmula (I) onde R_1 é hidrogênio, R_2 é metila e R_3 e R_4 são isopropila]

A) Usando ácido bromídrico aquoso (BrH aq.)/ácido acético (AcOH)

5 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina (0,023 mol, 1 equivalente) e 6 g de p-cresol (0,055 mol, 2,4 equivalentes) são incorporados a uma solução de 13 ml de ácido acético. 15 ml de HBr a 48% em água são adicionados à solução formada e ela é aquecida até a temperatura de refluxo. Uma vez terminada a reação, ela é resfriada e o sólido formado é filtrado, sendo lavado com água. O sólido obtido forma a N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (tolterodina) na forma de bromidrato

bruto, que pode ser recristalizado em etanol, metanol ou isopropanol para dar o bromidrato de N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina purificada.

Quantidade obtida de N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina bruta: 6,56 g.

Quantidade obtida de N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina purificada: 4,8 g.

A reação pode ser alternativamente realizada usando HClO_4 a 70% em água ou ácido sulfúrico aquoso e aquecimento a 100-110°C.

10 B) Usando ácido p-toluenossulfônico TsOH/ácido acético (AcOH)

5g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina (0,023 mol, 1 equivalente) e 12 g de p-cresol (0,055 mol, 4,8 equivalentes) são incorporados a uma solução de ácido acético. 21,86 g de ácido p-toluenossulfônico são adicionados, em 30 minutos, à referida solução, ela é aquecida a 50°C por 8 horas e finalmente a 100°C até o término da reação. As substâncias voláteis são destiladas à pressão reduzida e a mistura reacional é distribuída entre 100 ml de água e 100 ml de tolueno, a suspensão formada é levada até um pH 9-10 e a fase orgânica é separada. O solvente é destilado à pressão reduzida e a massa reacional obtida é purificada por meio de cromatografia de coluna, obtendo o produto do título na forma de um óleo. 2 g da base N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina purificada.

Exemplo 3

Obtenção de N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina [composto de fórmula (I) onde R_1 e R_2 são metila e R_3 e R_4 são isopropila]

25 A) Usando AlCl_3

8 ml de anisol (0,065 mol, 8,2 equivalentes) e 2 g de cloridrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina são incorporados em um balão de 50 ml. 2,1 g de AlCl_3 (0,0157 mol, 2 equivalentes) são adicionados à mistura reacional fria, tomando conta da exotermia, sem que a ultrapasse 40°C. A suspensão obtida é aquecida até atingir 40°C e é mantida desta maneira por 15 - 30 horas, até a reação ser considerada terminada. A grande presença de N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina junto com N,N-

diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina como a impureza principal é observada por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). A mistura reacional é tratada por adição de 60 ml de água e extração com 100 ml de diclorometano. Mais 100 ml de água são adicionados ao extrato orgânico e ele é neutralizado até atingir um pH 9 - 10, as fases são separadas e a fase orgânica é conservada. O solvente é removido à pressão reduzida e o resíduo obtido consistindo em anisol em excesso e no produto do título (principalmente) é passado por uma coluna cromatográfica, o produto do título sendo isolado como um óleo.

10 B) Usando ácido sulfúrico

46,8 ml de anisol (0,367 mol, 4 equivalentes) e 18 ml de água são adicionados a um balão de fundo redondo. A suspensão obtida é resfriada em um banho de gelo/água e 24,8 ml de ácido sulfúrico a 98% são carregados, levando aproximadamente 30 minutos, controlando para que a temperatura fique abaixo de 40°C. A mistura reacional é aquecida até 100°C, e a esta temperatura são adicionados 20 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina na forma de uma base, levando pelo menos 30 minutos. O progresso da reação é monitorado por HPLC até seu término em aproximadamente 1 - 4 horas. Uma vez terminada, 150 ml de água e 150 ml de tolueno são adicionados, o produto estando na fase aquosa e o anisol estando na fase orgânica. A fase aquosa livre de anisol, separada, é neutralizada até atingir um pH 12-13 e extraída com 150 ml de heptano. A fase orgânica é destilada à pressão reduzida e é trocada por acetato de etila, BrH em ácido acético é adicionado em gotas à solução, precipitando N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina na forma de bromidrato, que pode ser filtrado e lavado com mais acetato de etila. Os licores-mãe são neutralizados e passados por uma coluna cromatográfica para obter uma segunda fração do produto do título na forma de um óleo. Rendimento aproximado: 50%.

25 C) Usando ácido perclórico

30 11,7 ml de anisol (0,092 mol, 4 equivalentes) e 1,5 ml de água são introduzidos em um balão de fundo redondo. 9,9 ml de ácido perclórico a 70% são adicionados em gotas a esta mistura, que é resfriada em um ba-

nho de gelo, levando cerca de 30 minutos. A mistura reacional é aquecida a 80°C e a adição de 5 g de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina é iniciada, levando cerca de 30 minutos. A reação é seguida por HPLC em intervalos de uma hora; depois de 5 - 6 horas, o pico correspondente ao produto do título é observado como pico principal (pureza maior que 80% uma vez subtraído o excesso de anisol).

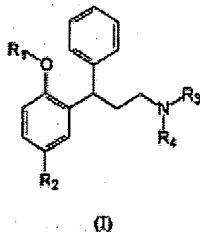
Exemplo 4

Obtenção de tartarato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina [composto de fórmula (I) onde R₁ e R₂ são metila e R₃ e R₄ são isopropila]

5,2 ml de NaOH (50%) são adicionados a uma suspensão de bromidrato de N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (53 g, 0,131 mol) em 750 ml de CH₂Cl₂ e 375 ml de água, ajustando o pH em 9,5 com ácido acético se necessário. Um vez atingido este pH, ele é mantido por agitação por 45 minutos e a mistura é extraída com CH₂Cl₂, sendo obtidos 42,55 g da amina livre. Uma solução de 29,43 g de ácido L-tartárico dissolvido em 280 ml de etanol a 60°C é então adicionada à referida amina dissolvida em 140 ml de etanol, a 60°C. A reação é mantida a uma temperatura compreendida entre 60°C e 70°C por 1 hora e é lentamente resfriada até 0°C, sendo mantida à referida temperatura por mais uma hora. O precipitado branco resultante é filtrado e secado a vácuo por 14 horas, sendo obtidos 31,08 g de produto. 1.200 ml de etanol são então misturados com os 31,08 g do produto obtido e a mistura é aquecida a 80°C por 30 minutos; o volume de etanol é concentrado até a metade por destilação e é gradativamente resfriada à temperatura ambiente e subseqüentemente por 1 hora a 0°C. O L-tartarato de (R)-tolterodina é obtido por filtração e secado a vácuo a 60°C por 14 horas, sendo obtidos 27,51 g de produto. Este método é repetido em uma segunda ocasião com os 27,51 g de tartarato de (R)-tolterodina recristalizado para dar 22,23 g com uma pureza de 99,80% do composto oticamente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para obter uma 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



onde

5 R₁ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila ou alcoxialquila de fórmula

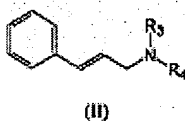
-(CH₂)_n-O-R₅, onde n é um inteiro compreendido entre 1 e 3 e R₅ é C₁-C₆ alquila;

10 R₂ é C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, halogênio, NO₂, CN, CHO que pode ser livre ou protegido, CH₂OH ou COOR₆, onde R₆ é H ou um grupo C₁-C₆ alquila;

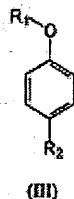
R₃ e R₄ são independentemente selecionados de H e C₁-C₈ alquila ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

15 seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou sais, que compreendem:

a) reagir um composto de fórmula (II)



onde R₃ e R₄ têm o significado indicado anteriormente, com um composto de fórmula (III)



onde R₁ e R₂ têm o significado indicado anteriormente; e

20 b) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado, ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto de fórmula (I) em um sal do mesmo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, onde a reação do composto de fórmula (II) com o composto de fórmula (III) é realizada em um meio de reação compreendendo um ácido.

5 3. Método de acordo com a reivindicação 2, onde o referido ácido é um ácido inorgânico.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, onde o referido ácido inorgânico é selecionado de ácido bromídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico e misturas dos mesmos.

10 5. Método de acordo com a reivindicação 2, onde o referido ácido é um ácido orgânico.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, onde o referido ácido orgânico é selecionado de ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido trifluoracético, e misturas dos mesmos.

15 7. Método de acordo com a reivindicação 2, onde o referido meio de reação compreende um ou mais ácidos inorgânicos e um ou mais ácidos orgânicos.

20 8. Método de acordo com a reivindicação 7, onde o referido meio de reação compreende um ácido inorgânico selecionado do grupo que consiste em ácido bromídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico e misturas dos mesmos e um ácido orgânico, de preferência ácido acético.

9. Método de acordo com a reivindicação 2, onde o referido ácido é um ácido de Lewis.

25 10. Método de acordo com a reivindicação 9, onde o referido ácido de Lewis é AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , ou misturas dos mesmos.

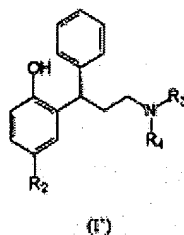
11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, onde no composto de fórmula (I) obtido, R_1 é H ou metila, R_2 é metila e R_3 e R_4 são ambos isopropila, ou um sal do mesmo.

30 12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, onde o composto de fórmula (I) obtido é (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou um sal do mesmo.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, onde o composto

de fórmula (I) obtido é bromidrato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou tartarato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina.

14. Método para obter uma 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I')



5 onde

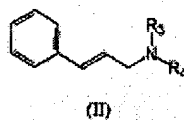
R_2 é C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, halogênio, NO_2 , CN, CHO que pode ser livre ou protegido, CH_2OH ou $COOR_6$, onde R_6 é H ou C_1-C_6 alquila;

R_3 e R_4 são independentemente selecionados de H, C_1-C_8 alquila, ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com

10 3 a 7 membros;

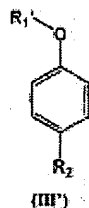
seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou sais, que compreendem:

a) reagir um composto de fórmula (II)



onde R_3 e R_4 têm o significado indicado anteriormente, com um composto

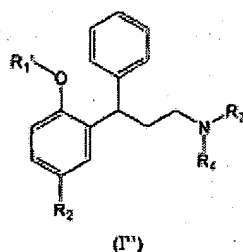
15 de fórmula (III')



onde

R_1 é C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila ou alcoxialquila de fórmula $(CH_2)_n-O-R_5$, onde n é um inteiro compreendido entre 1 e 3 e R_5 é C_1-C_6 alquila; e

20 R_2 tem o significado indicado anteriormente, para dar origem a um composto de fórmula (I'')



onde R₁, R₂, R₃ e R₄ têm o significado indicado anteriormente;

b) transformar R₁ em hidrogênio para obter o composto de fórmula (I'); e

c) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado, ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto de fórmula (I') em um sal do

5 mesmo.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, onde a reação do composto de fórmula (II) com o composto de fórmula (III') é realizada em um meio de reação compreendendo um ácido.

10 16. Método de acordo com a reivindicação 15, onde o referido ácido é um ácido inorgânico, exceto ácido bromídrico.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, onde o referido ácido inorgânico é selecionado de ácido perclórico, ácido sulfúrico, e misturas dos mesmos.

15 18. Método de acordo com a reivindicação 15, onde o referido ácido é um ácido orgânico.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, onde o referido ácido orgânico é selecionado de ácido p-toluenossulfônico, ácido metanosulfônico, ácido acético, ácido trifluoracético, e misturas dos mesmos.

20 20. Método de acordo com a reivindicação 15, onde o referido meio de reação compreende um ou mais ácidos inorgânicos, exceto ácido bromídrico, e um ou mais ácidos orgânicos.

25 21. Método de acordo com a reivindicação 20, onde o referido meio de reação compreende um ácido inorgânico selecionado do grupo que consiste em ácido perclórico, ácido sulfúrico e misturas dos mesmos e um ácido orgânico, de preferência ácido acético.

22. Método de acordo com a reivindicação 15, onde o referido ácido é um ácido de Lewis.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, onde o referido

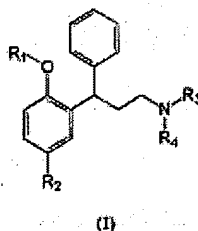
ácido de Lewis é AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , ou misturas dos mesmos.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 23, onde no composto de fórmula (I') obtido R_2 é metila e R_3 e R_4 são ambos isopropila, ou um sal do mesmo.

5 25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 23, onde o composto de fórmula (I') obtido é (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou um sal do mesmo.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, onde o composto de fórmula (I') obtido é bromidrato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou tartarato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina.

27. Método para obter uma 3,3-difenilpropilamina de fórmula (I):



onde

15 R_1 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquila ou alcoxialquila de fórmula

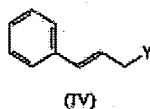
$-(\text{CH}_2)_n\text{-O-R}_5$, onde n é um inteiro compreendido entre 1 e 3 e R_5 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

R_2 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, halogênio, NO_2 , CN , CHO que pode ser livre ou protegido, CH_2OH ou COOR_6 , onde R_6 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

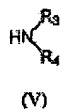
20 R_3 e R_4 são independentemente selecionados de H e $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, seus solvatos, hidratos ou sais, que compreendem:

25 a) reagir um composto de fórmula (IV)

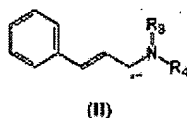


onde Y é um grupo de saída, com uma amina primária ou secundária de fórmula (V)



onde R₃ e R₄ são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₈ alquila linear ou ramificada ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros;

para obter um composto de fórmula (II)



onde R₃ e R₄ têm o significado indicado anteriormente,

b) reagir o referido composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (III)



onde R₁ e R₂ têm o significado indicado anteriormente; e

10 c) se desejado, separar o enantiômero (R) ou (S) desejado, ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto de fórmula (I) em um sal do mesmo.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, onde no composto de fórmula (I) obtido, R₁ é H ou metila, R₂ é metila e R₃ e R₄ são ambos isopropila, ou um sal do mesmo.

15 29. Método de acordo com a reivindicação 27, onde o composto de fórmula (I) obtido é (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou um sal do mesmo.

20 30. Método de acordo com a reivindicação 27, onde o composto de fórmula (I) obtido é bromidrato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina ou tartarato de (R)-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-metóxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina.

31. Sal de adição de ácido de um composto de fórmula (II) compreendendo o referido composto de fórmula (II) e um ácido.

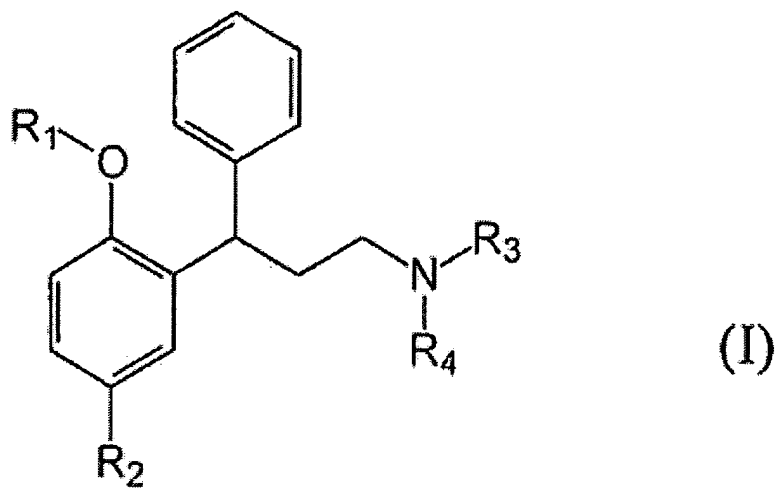
32. Sal de adição de ácido de acordo com a reivindicação 31,

onde o referido ácido é um ácido orgânico ou inorgânico.

33. Sal de adição de ácido de acordo com a reivindicação 31 ou 32, selecionado de cloridrato, bromidrato, sulfato, metanossulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartarato, fumarato ou maleato do composto de fórmula (II).

34. Sal de adição de ácido de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 33, onde R_3 e R_4 são ambos isopropila.

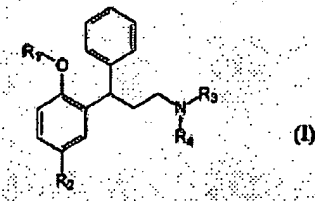
35. Sal de adição de ácido de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 34, selecionado de cloridrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina e bromidrato de N,N-diisopropil-3-fenil-2-propenammina.



RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO DE OBTENÇÃO DE 3,3-DIFENILPROPI-
LAMINAS".

A presente invenção refere-se a um método para obter 3,3-dife-
5 nilpropilaminas (I),



onde R₁ é H, alquila, haloalquila ou alcóxialquila, R₂ é alquila, alcóxi, halo-
gênio, NO₂, CN, CHO, que pode ser livre ou protegido, CH₂OH ou COOR₆, e
R₃ e R₄ são independentemente selecionados de H e alquila ou junto com o
nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel com 3 a 7 membros.

10 O método inventivo consiste em reagir uma propilenofenilamina e um hidro-
carboneto aromático dissustituído e, se necessário, separar o enantiômero
desejado ou a mistura de enantiômeros, e/ou converter o composto (I) em
um sal. Os compostos (I) são antagonistas de receptores muscarínicos que
podem ser usados no tratamento de incontinência urinária e outros sintomas
15 de hiperatividade da bexiga urinária. Os referidos compostos incluem tolte-
rodina.