

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1427/93

(51) Int.Cl.⁶ : **C07D 307/14**
C07D 405/04, A61K 31/34, 31/44

(22) Anmeldetag: 19. 7.1993

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1997

(45) Ausgabetag: 27. 4.1998

(30) Priorität:

17. 7.1992 GB 9215274 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

CHEM. ABSTR. 73:45046T

(73) Patentinhaber:

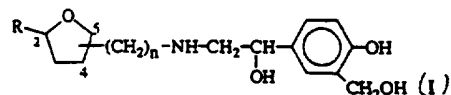
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
F-75016 PARIS (FR).

(72) Erfinder:

AUVIN SERGE
SAINT-MICHEL-SUR-ORGE (FR).
BRAQUET PIERRE
GARCHES (FR).
BROQUET COLETTE
BOULOGNE (FR).

(54) N-(PHENYLETHYL-BETA-OL)AMINDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein N-(2,4- oder 2,5-disubstituier-
tes Tetrahydrofurylalkyl)-N-(phenylethyl-β-ol)aminderivat in
racemischer oder enantiomerer Form der allgemeinen For-
mel I,
worin R verschiedene Reste darstellt und n 1 bis 10 ist, ein
Verfahren zur Herstellung dieses Derivates und dieses ent-
haltende pharmazeutische Massen.

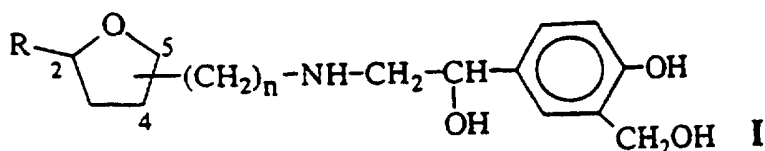


Die Erfindung bezieht sich auf N-(Phenylethyl- β -ol) aminderivate, ihre Herstellungsverfahren und darauf beruhende pharmazeutische Massen. Diese Produkte sind Agonisten von β -adrenergen Rezeptoren.

Die Erfindung betrifft ein N-(2,4- oder 2,5-disubstituiertes Tetrahydrofurylalkyl)-N-(phenylethyl- β -ol)-aminderivat in racemischer oder enantiomerer Form der allgemeinen Formel I

5

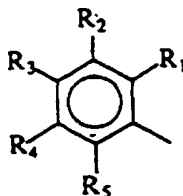
10



15 worin

- R eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Heteroarylgruppe, einen Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest der Formel

20



25

in der die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 unabhängig voneinander ein

Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder einen Alkylsulfonylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen;

30

- n 1 bis 10 ist;

und pharmazeutisch zulässige Salze hievon. Solche Salze werden aus organischen oder anorganischen Säuren, wie Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Fumar- oder Maleinsäure, gebildet.

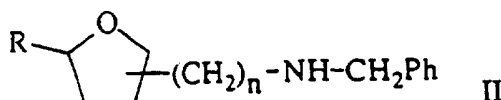
Der Stand der Technik kann durch die GB-Patentanmeldung Nr. 2 230 775, die GB-Patentanmeldung No. 2 140 800 und die EP-Patentanmeldung No. 422 889 dargestellt werden: diese Patentanmeldungen beziehen sich auf ätherähnliche Verbindungen, mit einer Ätherbindung anstatt der $-(CH_2)_n$ -Kette der erfindungsgemäßen Verbindungen.

35

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, das folgende Stufen umfaßt:

- Kondensation eines substituierten Benzylamins der allgemeinen Formel II

40



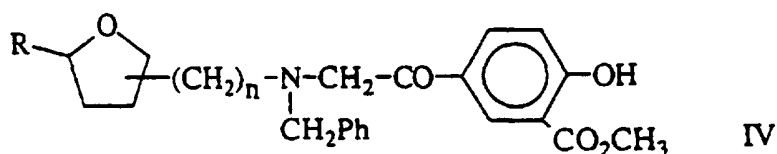
45

mit Methyl-5-bromacetylsalicylat III, in einem protischen Lösungsmittel oder Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung in 2 bis 18 h,

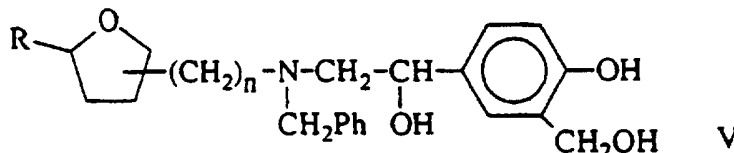
50

- darauffolgender Reduktion in inerter Atmosphäre mit einem Hydrid als Reduktionsmittel in einem ätherischen Lösungsmittel in 2 bis 8 h bei einer Temperatur von 0°C bis Raumtemperatur einer so erhaltenen Verbindung IV der Formel

55



10 - und schließlich die Debenzylierung einer Verbindung V der Formel



20 durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators bei 2 bis 5,5 bar, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 40 °C in 10 min bis 5 h.

25 Gemäß der Erfindung kann die Kondensation in einem protischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dimethylsulfoxid durchgeführt werden. In der Reduktionsreaktion können das eingesetzte Reduktionsmittel, vorzugsweise Hydride, wie z.B. LiAlH₄ sein; die Reaktion kann in einem ätherischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diäthyläther ausgeführt werden. In der Debenzylierungsreaktion kann der geeignete Katalysator aus Pd/C oder PtO₂ ausgewählt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform kann, wenn R für eine Heteroarylgruppe oder einen durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest steht, die Debenzylierung mit PtO₂ als Katalysator bei Raumtemperatur in 10 bis 30 min und bei 4-5,5 bar ausgeführt werden. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform kann, wenn R für eine Alkylgruppe oder einen durch einen oder mehrere Alkoxy- oder Alkylsulfonylreste substituierten Phenylrest steht, die Debenzylierung mit Pd/C (10 %) bei 2-3,5 bar ausgeführt werden.

30 Das obige Herstellungsverfahren kann mittels des Reaktionsschemas 1 dargestellt werden. Die cis- und trans-Isomere der Verbindungen der Formel I können entweder mittels präparativer HPLC der racemischen Verbindungen oder ausgehend von cis/trans-Isomeren von Zwischenverbindungen erhalten werden. Diese Verbindungen können in verschiedenen Stufen der Synthese abgetrennt werden, insbesondere wenn R für einen Arylrest steht. Jede cis- und trans-Verbindung ist eine Mischung von zwei Enantiomeren, die durch asymmetrische Synthese erhalten werden können.

Das Bromketon III kann durch eine Fries-Umlagerung des Methylsalicylatphenolesters gefolgt von einer Bromierung des Methylketons erhalten werden.

40 Die Ausgangsverbindungen II sind neue Verbindungen und können auf verschiedenen Wegen entsprechend den Substituenten Stellungen und der Zahl der Kohlenstoffatome n in der Alkylkette erhalten werden. Benzylamin kann mit einem durch ein Halogenalkyl substituierten Cyclopentylheterozyklus oder einem entsprechenden Mesylat des Alkohols kondensiert werden.

45 Die verschiedenen Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindung II können in den angeschlossenen Reaktionsschemata 2 bis 6 dargestellt werden: die Reaktionsschemata 2, 3, 4 und 5 zeigen die Synthese der Ausgangsverbindung II mit einer 2,5-Disubstitution, worin R eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und n = 1, 2, 3 bzw. n > 3; darüberhinaus zeigt das Reaktionsschema 6 die Synthese der Ausgangsverbindung II mit einer 2,4-Disubstitution, worin R eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und worin n = 1. Wenn R eine Heteroaryl- oder eine Alkylgruppe bedeutet, können selbstverständlich die Reaktionsschemata, wie in den obigen Reaktionsschemata 2 bis 6 dargestellt sein.

50 Die Erfindung betrifft schließlich eine pharmazeutische Masse, enthaltend ein (Phenylethyl-β-ol)-aminderivat der Formel I wie oben angegeben oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz eines solchen Derivates, und der Beimengung eines pharmazeutisch zulässigen Streckmittels oder Trägers.

55 Bei der Beschreibung des Herstellungsverfahrens einer der nachfolgend angegebenen Ausgangsverbindungen II und insbesondere, wenn R für einen substituierten Phenylrest steht, ist der Zahl der Verbindung der Einfachheit halber und besseren Unterscheidung der verschiedenen Substituenten für einen gegebenen Wert von n ein Buchstabe als Index zugegeben. Diese durchgehend befolgte Regel ist wie folgt:

Substitution	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	Index
2,5-	H	H	H	H	H	1	a
2,5-	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	1	b
2,5-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	1	c
2,5-	Cl	H	H	H	H	1	d
2,5-	H	Cl	H	H	H	1	e
2,5-	F	H	H	H	H	1	f
2,5-	H	CH ₃ O	C ₃ H ₇ O	CH ₃ SO ₂	H	1	g
2,5-	H	H	H	H	H	2	h
2,5-	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	2	i
2,5-	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	3	j
2,5-	Cl	H	H	H	H	3	k
2,5-	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	7	l
2,4-	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	1	m
2,4-	Cl	H	H	H	H	1	n

A) Verfahren zur Herstellung einer in der 2,5-Stellung disubstituierten Ausgangsverbindung II mit n = 1

A-1) Verfahren gemäß Reaktionsschema 2 zur Herstellung einer Verbindung II, worin R = Aryl

Gruppe von 5-Aryl-5-hydroxy-penten-Verbindungen 1

Die eingesetzten Aldehyde sind im allgemeinen im Handel erhältlich. Zur Herstellung der Verbindung 1_g wird der Aldehyd erhalten, ausgehend von Jodvanillin nach der Methode von A.S. Thomson (Tetrahedron Letters, Bd. 31, S. 6953, 1990).

Die Reaktion wird unter Argon ausgeführt. Dem aus 11 g (80 mmol) 4-Brombuten und 2 g (80 mmol) Magnesium in Tetrahydrofuran (THF) erhaltenen Grignard-Reagenz werden 50 mmol des geeigneten Aldehyds in 100 ml THF bei Raumtemperatur zugesetzt. Es wird 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer 10 %-igen wässrigen Ammoniumchloridlösung abgelöscht und mit Chloroform extrahiert. Nach dem üblichen Arbeitsablauf wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petroläther) (light petroleum), EP/Ethylacetat, AcOEt 80:20, dann 70:30) gereinigt. Es wird der Alkohol 1 als viskoses Produkt erhalten.

Verbindung 1_a: R_f = 0.37 (EP/AcOEt 80:20)

Verbindung 1_b: R_f = 0.43 (EP/AcOEt 50:50)

Verbindung 1_c: R_f = 0.39 (EP/AcOEt 50:50)

Verbindung 1_d: R_f = 0.55 (EP/AcOEt 95:5)

Verbindung 1_e: R_f = 0.35 (EP/AcOEt 90:10)

Verbindung 1_f: R_f = 0.23 (EP/AcOEt 90:10)

Verbindung 1_g: R_f = 0.27 (EP/AcOEt 70:30)

Alle Alkohole zeigen im ¹H-NMR Spektrum (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), die folgenden Signale:

5.8 (m, 1H, CH=C); 5.0 (t, 2H, C=CH₂); 4.6 (t, 1H, CHOH); 2.1 (2m, 4H, CH₂-CH₂).

Gruppe von 2-Aryl-5-jodmethyl-tetrahydrofuran-Verbindungen 2

Eine gerührte Lösung von Alkohol 1 (71 mmol) in 250 ml Äther und 70 ml Wasser wird auf 0 °C gekühlt. 8,9 g (1,5 Äquivalente) Natriumbicarbonat (NaHCO₃) werden in kleinen Mengen portionsweise zugesetzt, die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Eine Natriumthiosulfatlösung (10 %) wird zugesetzt. Nach Abdekantieren und Waschen wird die organische Phase getrocknet und

eingeeengt. Der so erhaltene

Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie Petroläther (light petroleum) (EP)/Ethylacetat (AcOEt) 80:20, dann 30:70) gereinigt. Man erhält die Verbindung 2 als Mischung (Ausbeute ungefähr 80-85 %). In einigen Fällen können die cis- und trans-Isomere isoliert werden.

- 5 Verbindung 2_a: $R_f(\text{cis}) = 0.25$ $R_f(\text{trans}) = 0.31$ (EP/AcOEt 95:5)
 Verbindung 2_b: $R_f(\text{cis}) = 0.29$ $R_f(\text{trans}) = 0.35$ (EP/AcOEt 70:30)
 Verbindung 2_c: $R_f(\text{rac}) = 0.39$ (EP/AcOEt 80:20)
 Verbindung 2_d: $R_f(\text{rac}) = 0.70$ (EP/AcOEt 95:5)
 Verbindung 2_e: $R_f(\text{cis}) = 0.36$ $R_f(\text{trans}) = 0.45$ (EP/AcOEt 90:10)
 10 Verbindung 2_f: $R_f(\text{rac}) = 0.48$ (EP/AcOEt 95:5)
 IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C-O-C}} = 1600$;

$$\nu_{\text{OCH}_3} = 1120$$

15

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃ TMS, δ), charakteristische Signale :

Trans Verbindung: 5.0 (m, 1H, H₂); 4.3 (m, 1H, H₅); 3.3 (m, 2H CH₂); 2.5-1.7 (m, 4H, CH₂-CH₂)

Cis Verbindung: 4.9 (m, 1H, H₂); 4.1 (m, 1H, H₅).

- Wenn der Phenylrest mit einer oder mehreren Alkylsulfonylgruppen substituiert ist, kann die Synthese
 20 der Verbindung II über die Zwischenprodukte 3 und 4 wie im Reaktionsschema 2 gezeigt, durchgeführt werden.

2-(3'-Methoxy-4'-propyloxy-5'-methylsulfonyl-phenyl)-5-hydroxymethyltetrahydrofuran 3

25

Eine Lösung wasserfreier m-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) (14,7 g, 85,2 mmol) in 100 ml trockenem Dichlormethan wird langsam bei 0 °C einer Lösung von 6,3 g (21,3 mmol) Alkohol 1_g in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan zugesetzt. Es wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann eine gesättigte Lösung von Natriumthiosulfat zugesetzt. Nach Abdekantieren wird die organische Phase mit 1N Natriumhydroxidlösung, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels
 30 wird der so erhaltene Rückstand auf einer Silicagelsäule (Eluierungsmittel CH₂Cl₂/MeOH 98:2), um ein viskoses Produkt

(5,12 g, Ausbeute 70 %) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0.43$ (CHCl₃/MeOH 95:5)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3500$;

35

$$\nu_{\text{CH}_3\text{SO}_2} = 1310$$

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

- 40 5 (m, 1H, H₂); 4.3 (m, 1H, H₅); 3.8 (m, 2H, CH₂OH); 3.2 (s, 3H, CH₃SO₂).

2-(3'-Methoxy-4'-propyloxy-5'-methylsulfonyl-phenyl)-5-hydroxymethyl tetrahydrofuranmesylat 4

- Das Mesylat 4 wird durch Einwirkung des Mesylchlorids (MeSO₂Cl) auf die Verbindung 3 erhalten und
 45 ohne Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

TLC: $R_f = 0.54$ (CHCl₃/MeOH 95:5)

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ): 4.3 (m, 3H, H₅ und CH₂OMes).

Gruppe von 2-Aryl-5-benzylaminomethyl-tetrahydrofuran-Verbindungen II

50

Eine Benzylaminlösung (4 Äquivalente) und entweder das Jodid 2 (42 mmol) oder das Mesylat 4 in 200 ml wasserfreiem Acetonitril wird 5 h im Rückfluß gekühlt, dann zur Trockne eingedampft und in 250 ml Chloroform aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wird das Lösungsmittel entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Eluiermittel CHCl₃, dann CHCl₃/MeOH 95:5)
 55 gereinigt. Das Amin wird in einer Ausbeute von ungefähr 70-75 % erhalten.

Verbindung II_a: $R_f(\text{cis}) = 0.16$ $R_f(\text{trans}) = 0.22$ (AcOEt)

Verbindung II_b: $R_f(\text{cis}) = 0.15$ $R_f(\text{trans}) = 0.24$ (CHCl₃/MeOH 95:5)

Verbindung II_c: $R_f(\text{rac}) = 0.28$ (CHCl₃/MeOH 95:5)

Verbindung II_d: $R_f(\text{rac}) = 0.42$ (CHCl₃/MeOH 90:10)
 Verbindung II_e: $R_f(\text{cis}) = 0.26$ $R_f(\text{trans}) = 0.25$ (CHCl₃/MeOH 96:4)
 Verbindung II_f: $R_f(\text{rac}) = 0.25$ (AcOEt)
 Verbindung II_g: $R_f(\text{rac}) = 0.25$ (CHCl₃/MeOH 95:5)

5 IR (cm⁻¹): $\nu_{\text{NH}} = 3300$

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H₂); 4.3 (m, 1H, H₅); 3.8 (d, 2H, NCH₂Ø); 2.7 (d, 2H, CH₂N).

Cis Verbindung: 4.1 (m, 1H, H₅); 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Die Enantiomeren der Verbindung II (cis) und Verbindung II(trans) können getrennt aus den entsprechenden Enantiomeren 2(cis) bzw. 2(trans) oder 3(cis) bzw. 3(trans) nach den oben beschriebenen Verfahren (vergleiche A-1) Herstellung der Verbindung II) erhalten werden.

Die Enantiomeren der Verbindung 2 oder 3 können durch Oxidation des entsprechenden Alkohols 1, gefolgt von asymmetrischer Reduktion und Cyclisierung erhalten werden. Die Synthese solcher Enantiomeren ist nachfolgend für die Verbindung II_b entsprechend den aufeinanderfolgenden Stufen 1' und 2' beschrieben.

Stufe 1': 2-(3', 4', 5'-Trimethoxyphenyl)-5-pentanon

Eine Lösung des Alkohols 1_b (4 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) wird tropfenweise einer Mischung von
 20 Pyridinchlorchromat (1,5 Äquiv.), Natriumacetat (0,04 Äquiv.) und Celite (1,5 g) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (8 ml) bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur stehen gelassen und ungefähr 4 h gerührt (gefolgt von TLC). Die unlöslichen Materialien werden abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und der so erhaltene Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (EP/AcOEt 70:30) gereinigt; es wird das Keton als weißer Feststoff (Ausbeute 81 %) erhalten.

25 Schmelzpunkt: Fp = 64 °C; TLC: $R_f = 0.60$ (EP/AcOEt 1:1)

IR (cm⁻¹) $\nu_{\text{CO}} = 1680$; $\nu_{\text{C}} = 1590$

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ):

7.3 (s, 2H, Ø); 5.9 (m, 1H, HC=C); 5.1 (m, 2H, =CH₂); 3.9 (s, 9H, OCH₃); 3.1 (m, 2H, -C(O)-CH₂); 2.5 (q, 2H, CH₂-C=)

30

Stufe 2': 2-(3', 4', 5'-Trimethoxyphenyl)-5-(-)-hydroxypenten

Diese Stufe wird nach Brown H.C., J. Org. Chem. 50, 5446 (1985) ausgeführt.

Eine Lösung von (-) DIP Chlorid (β -chloridiisopinocampophocylboran) (1,4 Eq.) in wasserfreiem THF (4,5
 35 ml) wird tropfenweise einer Lösung des Ketons (31,8 mmol) in trockenem THF (45 ml) bei 0 °C unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der so erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und Diethylethanolamin (2,2 Äquiv.) wird zugesetzt. Nach 30 min wird das unlösliche Material abfiltriert und es wird mit Pentan gewaschen. Die Einengung des Filtrates ergibt ein viskoses Produkt, das mittels Flash-
 40 Chromatographie (EP/AcOEt 3:1) gereinigt wird, wobei der
 (-) Alkohol (Ausbeute 65 %) erhalten wird.

TLC: $R_f = 0.34$ (EP/AcOEt 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -32.6$ (CHCl₃, 0.82 g/100 ml)

Der (+) Alkohol kann nach dem oben beschriebenen Verfahren jedoch unter Verwendung von (+)
 45 DIPCl anstatt (-)-DIPCl erhalten werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.49$ (CHCl₃, 0.9 g/100 ml)

Die Verbindungen 2_b(+) trans und 2_b(-) trans können nach dem oben beschriebenen Verfahren (A-1) Herstellung der Verbindung 2) erhalten werden, wobei von den entsprechenden Alkoholen 1_b(+) trans bzw. 1_b(-) trans ausgegangen wird.

50 Verbindung 2_b(+) trans: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 47.05$ (CHCl₃, 1.27 g/100 ml)

Verbindung 2_b(-)trans: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = - 46$ (CHCl₃, 1.8 g/100 ml)

Die Verbindungen II_b(+) trans und II_b(-) trans können nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche A-1: Herstellung der Verbindung II) erhalten werden, wobei von den entsprechenden Verbindungen 2_b(+) trans bzw. 2_b(-) trans ausgegangen wird.

55 Verbindung II_b(+) trans: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 34.545$ (CHCl₃, 2.2 g/100 ml)

Verbindung II_b(-)trans: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = - 35.1$ (CHCl₃, 2 g/100 ml)

A-2) Verfahren zur Herstellung der Verbindung II, worin R = Heteroaryl

2-(4'-Pyridyl)-5-hydroxy-penten 1

5 Diese Verbindung 1 wird wie oben beschrieben, erhalten und mittels Flash-Chromatographie (Eluiermittel: AcOEt) gereinigt, um ein braunes Öl (60 % Ausbeute) zu erhalten.

TLC: R_f = 0.19 (AcOEt)

IR(cm^{-1}): ν_{Pyridin} = 1620 und 1590.

10 $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ): 8.5 (m, 2H, H_aN); 7.3 (m, 2H, H aromatisch); 5.8 (m, 1H, HC =); 5 (m, 2H, C = CH_2); 4.7(t, 1H, CHO); 1.9-2.2 (m, 5H, OH und 2 CH_2).

2-(4'-Pyridyl)-5-jodmethyl-tetrahydrofuran 2

15 Diese Verbindung wird aus dem entsprechenden Alkohol 1, wie oben beschrieben, erhalten und mittels Flash-Chromatographie (Eluiermittel EP/AcOEt 30:70, dann 20:80) (70 %) gereinigt.

TLC: R_f = 0.22 (EP/AcOEt 30:70)

IR (cm^{-1}): ν_{Pyridin} = 1600 und 1560; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1050

20 $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ): 8.5 (m, 2H, H_aN); 7.3 (m, 2H, 2H aromatisch); 5 (m, 1H, H_2); 4.3 (m, 1H, H_5); 3.4 (m, 2H, CH_2I); 2.5-1.7 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

2-(4'-Pyridyl)-5-benzylaminomethyl-tetrahydrofuran II

25 Das Amin wird aus der entsprechenden Verbindung 2, wie oben beschrieben, erhalten und mittels Flash-Chromatographie (Eluiermittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:10, dann 80:20 und 70:30) gereinigt. TLC: R_f = 0.40 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 70:30).

A-3) Ausgangsverbindung II, worin R = Alkyl

30 Die aufeinanderfolgenden Stufen zur Herstellung der Verbindungen 1, 2 bzw. II werden unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben (vergleiche A-1) ausgeführt.

B) Verfahren zur Herstellung der in 2,5-Stellung disubstituierten Ausgangsverbindung II mit n = 2

35 B-1) Verfahren gemäß Reaktionsschema 3 zur Herstellung der Verbindung II, worin R = Aryl

Gruppe von 2-Aryl-5-cyanomethyl-tetrahydrofuran-Verbindungen 5

40 Eine Mischung von 2-Aryl-5-jodmethyltetrahydrofuran 2 und Kaliumcyanid (1,5 Äquivalente) in 20 ml Dimethylsulfoxid wird 3 h bei 80 °C erwärmt. Nach Abkühlung wird 30 ml Salzsole zugesetzt und das Produkt wird mit Äther extrahiert. Die Beseitigung des Lösungsmittels ergibt einen Rückstand, der umkristallisiert wird oder mittels Chromatographie auf einer Silicagelsäule (Eluiermittel EP/AcOEt 50:50, dann 40:60) gereinigt wird. Die Verbindungen 5 werden in einer Ausbeute von ungefähr 70 - 75 % erhalten.

Verbindung 5_n: $R_f(\text{cis})$ = 0.32 $R_f(\text{trans})$ = 0.38 (EP/AcOEt 70:30)

Verbindung 5_i: $R_f(\text{cis})$ = 0.34 $R_f(\text{trans})$ = 0.41 (EP/AcOEt 40:60)

45 Verbindung 5_n cis und 5_i cis u. viskose Verbindungen. Verbindung 5_i trans: Fp: 98-100 °C.

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2240

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 5.1 (m, 1H, H_2); 4.5 (m, 1H, H_5); 2.7 (m, 2H, CH_2CN).

Cis Verbindung: 4.9 (m, 1H, H_2); 4.3 (m, 1H, H_5).

50

Gruppe von 2-Aryl-5-(β -amino-ethyl)-tetrahydrofuran - Verbindungen 6

55 Die Reduktion des Nitrils 5 wird mit LiAlH_4 (3 Äquivalente) in THF bei Raumtemperatur ausgeführt. Nach Hydrolyse unter basischen Bedingungen wird das Produkt mit Chloroform extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel wird beseitigt. Das so erhaltene viskose Öl 6 wird ohne Reinigung verwendet. Rohausbeute 80 %.

Verbindung 6_n: $R_f(\text{cis})$ = 0.28 $R_f(\text{trans})$ = 0.35 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 80:19:1)

Verbindung 6_i: $R_f(\text{cis})$ = 0.25 $R_f(\text{trans})$ = 0.31 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 80:19:1)

IR (cm⁻¹)

$$\nu_{\text{NH}_2} = 3350 - 3300$$

5

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), Hauptsignale:Trans Verbindung: 4.8 (m, 1H, H₂); 4.3 (m, 1H, H₅); 2.9 (m, 2H, CH₂N).Cis Verbindung: 4.7 (m, 1H, H₂); 4.2 (m, 1H, H₅).10 Gruppe von 2-Aryl-5-(β -benzoylaminoethyl)-tetrahydrofuran - Verbindungen 7

Eine Lösung von Benzoylchlorid (1 Äquivalent) in Dichlormethan wird langsam bei 0 °C einer Mischung des Amins 6 und Triethylamin (1,1 Äquivalent) in Dichlormethan zugesetzt. Es wird 1 h gerührt. Nach Abfiltrieren wird das Lösungsmittel beseitigt und das Produkt an einer Silicagelsäule (Eluiermittel

15 CHCl₃/MeOH 98:2, dann 97:3) (Ausbeute 90 %) gereinigt.Verbindung 7_n: R_f(cis) = 0.52 R_f(trans) = 0.60 (CHCl₃/MeOH 97:3)Verbindung 7_i: R_f(cis) = 0.50 R_f(trans) = 0.57 (CHCl₃/MeOH 97:3)IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3300; ν_{CO} = 1710¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), Hauptsignale:20 Trans Verbindung: 7.7 (m, 2H, H α to CO); 4.9 (m, 1H, H₂); 4.4 (m, 1H, H₅); 3.4 (m, 2H, CH₂NCO).Cis Verbindung: 4.8 (m, 1H, H₂); 4.2 (m, 1H, H₅).Gruppe von 2-Aryl-5-(β -benzylamino-ethyl)-tetrahydrofuran - Verbindungen II

25 Die Verbindungen II werden durch Reduktion des Amids 7 mit LiAlH₄ unter Rückfluß in THF erhalten. Das Produkt wird mittels Chromatographie an einer Silicagelsäule (Eluiermittel CHCl₃, dann CHCl₃/MeOH 95:5) (Ausbeute ungefähr 70 %) gereinigt.

Verbindung II_n: R_f(cis) = 0.28 R_f(trans) = 0.30 (CHCl₃/MeOH 90:10)Verbindung II_i: R_f(cis) = 0.24 R_f(trans) = 0.29 (CHCl₃/MeOH 90:10)30 IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3300¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), Hauptsignale:Trans Verbindung: 4.9 (m, 1H, H₂); 4.3 (m, 1H, H₅); 3.7 (s, 2H, NCH₂Ø); 2.8 (m, 2H, CH₂N)Cis Verbindung : 4.8 (m, 1H, H₂); 4.1 (m, 1H, H₅).

35 B-2) Verfahren zur Herstellung der Verbindung II, worin R = Alkyl oder Heteroaryl

Die aufeinanderfolgenden Stufen zur Herstellung der Verbindungen 5, 6, 7 bzw. II können wie oben beschrieben (vergleiche B-1) ausgeführt werden.

40 C) Verfahren zur Herstellung der in 2,5-Stellung disubstituierten Ausgangsverbindung II mit n = 3

C-1) Verfahren nach dem Reaktionsschema 4 zur Herstellung der Verbindung II, worin R = Aryl

Gruppe von 2-Aryl-5-(β -dicarboxyethyl-ethyl)-tetrahydrofuran - Verbindungen 8

45

Einer Suspension von Natriumhydrid (1,1 Äquivalente) in 50 ml wasserfreiem THF wird eine Lösung von Ethylmalonat (1 Äquivalent) tropfenweise zugesetzt. Es wird eine 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 2-Aryl-5-jodmethyl-tetrahydrofuran 2 (1 Äquivalent) gelöst in THF wird dann bei 0 °C zugesetzt und die Mischung wird unter Rückfluß 30 h erwärmt. Nach Abkühlung wird das Natriumjodid abfiltriert. Das

50 Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand wird in Äther gelöst und gewaschen. Nach dem üblichen Arbeitsvorgang wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Eluiermittel EP/AcOEt 90:10, dann 80:20); es wird ein farbloses viskoses Öl in einer Ausbeute von ungefähr 60 % erhalten.

Verbindung 8_j: R_f(cis) = 0.28 R_f(trans) = 0.31 (EP/AcOEt 70:30)Verbindung 8_k: R_f(rac) = 0.51 (EP/AcOEt 70:30)55 IR (cm⁻¹): ν_{CO} = 1740 und 1730.¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) Hauptsignale:Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H₂); 4.2 (m, 5 H, H₅ und 2 OCH₂CH₃); 3.65 [t, 1H, CH(CO₂Et)₂]; 1.2 (m, 6H, 2 CH₃)

Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H₂).

Gruppe von 2-Aryl-5-(β -carboxy-ethyl)-tetrahydrofuran - Verbindungen 9

- 5 Eine ethanolische Lösung von Kaliumhydroxid (2,05 Äquivalente) werden langsam einer Lösung des Diesters 8 in Ethanol zugesetzt. Nach 1,5 h (Monoverseifung, kontrolliert mittels TLC) wird die Mischung über Nacht in Rückfluß gehalten, zur Trockne eingedunstet und in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird zuerst mit Chloroform extrahiert, dann angesäuert und wiederum mit Chloroform extrahiert. Durch Beseitigung des Lösungsmittels erhält man das
- 10 Diacid (Ausbeute 98 %). Eine Decarboxylierung wird erzielt durch Erwärmen des Diacids auf einem Ölbad bei 120 °C bis die Entwicklung von Kohlendioxid beendet ist (ungefähr 1 h). Nach Abkühlen wird die Säure 9 in einer quantitativen Ausbeute erhalten.
- IR (cm⁻¹): ν_{OHChelat} = 3400-3300; ν_{CO} = 1730
¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), Hauptsignale:
- 15 Trans Verbindung: 5.7 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H₂); 4.2 (q, 1H, H₅); 2.6 (m, 2H, CH₂CO)
 Cis Verbindung: 7.3 (1H, OH); 4.8 (t, 1H, H₂); 4.1 (m, 1H, H₅).

Gruppe von 2-Aryl-5-(γ -hydroxy)-propyl-tetrahydrofuran - Verbindungen 10

- 20 Die Reduktion der Säure 9 mit LiAlH₄ (2,5 Äquivalente) bei Raumtemperatur führt zum Alkohol 10. Die Reinigung wird an einer Silicagelsäule (Eluiermittel AcOEt/EP 90:10, dann reines AcOEt) durchgeführt. Ausbeute : 79 %.
- Verbindung 10j: $R_f(\text{cis}) = 0.28$ $R_f(\text{trans}) = 0.32$ (AcOEt/EP 90:10)
 Verbindung 10k: $R_f(\text{rac}) = 0.40$ (AcOEt)
- 25 IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3400
¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) Hauptsignale:
 Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H₂); 4.2 (m, 1H, H₅); 4.1 (m, 2H, CH₂OH); 2.8 (1H, OH).
 Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H₂); 4.1 (m, 3H, H₅ und CH₂OH); 2.6 (1H, OH).

30 Gruppe von 2-Aryl-5-(γ -hydroxy)-propyl)-tetrahydrofuran - Mesylat-Verbindungen 11.

Das Mesylat wird durch Einwirkung von Mesylchlorid auf Dichlormethan in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur erhalten. Das Produkt wird in der nächsten Stufe ohne Reinigung verwendet.

- Verbindung 11j: $R_f(\text{cis}) = 0.52$ $R_f(\text{trans}) = 0.49$ (AcOEt)
 35 Verbindung 11k: $R_f(\text{rac}) = 0.60$ (AcOEt)
- IR (cm⁻¹): ν_{SO_2} = 1360 und 1180 ¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), Hauptsignale:
 Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H₂); 4.2 (m, 3H, H₅ und CH₂OMs); 2.9 (s, 3H, SO₂ Me).
 Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H₂); 4.2 (t, 2H, CH₂OMs); 4 (m, 1H, H₅).
 Spezifische Signale für Verbindung 11k: 5.3 (m, 1H, H₂)

40 Gruppe von 2-Aryl 5-[N-benzyl- δ -aminopropyl] tetrahydrofuran- Verbindungen II

- Die Kondensation des Mesylats 11 und des Benzylamins wird in siedendem Acetonitril gemäß dem bereits beschriebenen Verfahren (vergleiche A-1) Verfahren nach Schema 2, Stufe 3) ausgeführt. Es wird
- 45 durch Reinigung mittels Chromatographie an einer Silicagelsäule (Eluiermittel CHCl₃/MeOH 95:5, dann 90:10) die Verbindung II (ungefähre Ausbeute 60 %) erhalten.

Verbindung IIj: $R_f(\text{cis}) = 0.48$ $R_f(\text{trans}) = 0.55$ (CHCl₃/MeOH 80:20)
 Verbindung IIk: $R_f(\text{rac}) = 0.51$ (CHCl₃/MeOH 80:20)

50 C-2) Verfahren zur Herstellung der Verbindung II, worin R = Alkyl oder Heteroaryl

Die aufeinanderfolgenden Stufen zur Herstellung der Verbindungen 8, 9, 10, 11 bzw. II können, wie oben beschrieben (vergleiche C-1) durchgeführt werden

D) Verfahren zur Herstellung der in 2,5-Stellung disubstituierten Ausgangsverbindung II mit $n = 7$

D-1) Verfahren nach Reaktionsschema 5 zur Herstellung der Verbindung II, worin $R = \text{Aryl}$

5 2-(Bromhexyl-oxy)tetrahydropyran 13

Diese Verbindung wird durch Bromierung von 2-(Hydroxyhexyl-oxy)tetrahydropyran erhalten, das aus 1-6 Hexandiol und Dihydropyran erhalten werden kann.

^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), Hauptsignale:

10 4.6 (m, 1H, O-CH₂-O); 3.7 (m, 2H, 2H₂O); 3.3 (t, 4H, OCH₂ und CH₂Br); 1.9-1.3 (m, 14H, 7CH₂).

2-(3', 4', 5'-Trimethoxyphenyl)-5-[tetrahydropyran-2-oxyhexyl] tetrahydrofuran 14

Eine Mischung von Cu(I)I (0,7 mmol) und Verbindung 2_b (trans) in 20 ml trockenem THF wird unter Stickstoffatmosphäre bei -40 °C gekühlt. Das aus Verbindung 13 in THF zubereitete Grignard-Reagenz wird tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wird bei dieser Temperatur 30 min gerührt, auf Raumtemperatur gebracht und dann 6 h in Rückfluß gehalten. Nach üblichem Arbeitsablauf wird das Produkt chromatographiert (Eluiermittel AcOEt), wobei die Verbindung 14₁ trans (60 %) erhalten wird. $R_f(\text{trans}) = 0,51$ (AcOEt)

^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), Hauptsignale:

20 6.8 (s, 2H, Ø); 5 (m, 2H, H₂); 4.6 (m, 1H, O-CH₂-O); 4.2 (m, 1H, H₅); 3.9 (d, 9H, 3CH₃O); 3.3 (t, 2H, CH₂O); 2.6-1.7 (m, 16H, 2H₃, 2H₄, 6CH₂).

Die folgenden aufeinanderfolgenden Schritte zur Herstellung der Verbindungen 15 und II können, wie oben beschrieben (vergleiche Reaktionsschema 4) ausgeführt werden.

25 D-2) Verfahren zur Herstellung der Verbindung II, worin $R = \text{Alkyl oder Heteroaryl}$

Die aufeinanderfolgenden Stufen zur Herstellung der Verbindungen 12, 13, 14, 15 bzw. II können, wie oben (vergleiche D-1) ausgeführt werden.

30 E) Verfahren zur Herstellung der in 2,4-Stellung disubstituierten Ausgangsverbindung II mit $n = 1$

E-1) Verfahren nach Reaktionsschema 6 zur Herstellung der Verbindung II, worin $R = \text{Aryl}$

Gruppe von Ethyl 4-aryl-4-oxo-2-cyano-butyrate - Verbindungen 16

35

Einer Suspension von Natriumhydrid (1,1 Äquivalent) in wasserfreiem THF werden tropfenweise 5,8 g (52 mmol) Ethylcyanoacetat in 100 ml THF zugesetzt. Die Mischung wird 30 min gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und es wird eine Lösung von 52 mmol Brommethyl-aryl-ke-ton in 150 ml THF langsam zugesetzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann 1 h in Rückfluß gehalten. Eine Hydrolyse gefolgt von einer Extraktion mit Chloroform führt in üblicher Arbeitsweise zu einem Produkt. Eine Reinigung mittels Chromatographie an einer Silicagelsäule (Eluiermittel EP/AcOEt 60:40) ergibt die Verbindung 16.

Verbindung 16_m: $R_f = 0.5$ (EP/AcOEt 50:50)

Verbindung 16_n: $R_f = 0.62$ (EP/AcOEt 50:50)

45 IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{CN}} = 2240$;

$\nu_{\text{CO}_2\text{Et}} = 1730$;

50 $\nu_{\text{CO}} = 1680$.

^1H -NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), Hauptsignale:

4.3 (q, 2H, OCH₂CH₃); 4.1 (t, 1H, CH); 3.6 (m, 2H, COCH₂); 1.3 (t, 3H, CH₃).

Gruppe von 4-Aryl-2-cyano-1,4-diol-butan - Verbindungen 17

55

Die Verbindung 17 wird durch Reduzieren der Keton- und Esteranteile der Verbindung 16 mit LiBH₄ (2,2 Äquivalente) in THF bei Raumtemperatur erhalten. Nach den üblichen Verfahrensweisen ergibt eine Reinigung an einer Silicagelsäule (Eluiermittel AcOEt/EP 80:20, dann 90:10, dann AcOEt) das Diol 17

(Ausbeute = 75 %).

Verbindung 17_m: $R_f(\text{rac}) = 0.31$ (AcOEt)

Verbindung 17_n: $R_f(\text{rac}) = 0.39$ (AcOEt)

IR (cm⁻¹): $\nu_{\text{OH}} = 3400$; $\nu_{\text{CN}} = 2240$

5 ¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), Hauptsignale:

5.35 (t, 2H, CHOH); 3.8 (m, 2H, CH₂OH); 3.15 (m, 1H, CHCN); 2.7 (2H, 2OH austauschbar mit D₂O); 1.9 (m, 2H, CH₂CHCN)

Gruppe von 4-Aryl-2-cyano-tetrahydrofuran - Verbindungen 18

10

Eine Mischung von Diol 17 (28 mmol) und 0,2 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml wasserfreiem Benzol 5 h in einer mit einem Dean und Stark Abscheider ausgerüsteten Vorrichtung unter Rückfluß gehalten. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Eluiermittel EP/AcOEt 60:0) gereinigt, wobei die Verbindung 18 als cis-, trans-Isomere erhalten wird (Ausbeute 75-78 %).

15 $R_f(\text{cis}) = 0.36$ $R_f(\text{trans}) = 0.41$ (EP/AcOEt 50:50)

$R_f(\text{cis}) = 0.46$ $R_f(\text{trans}) = 0.58$ (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm⁻¹) $\nu_{\text{CN}} = 2240$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1010$

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

Trans Verbindung: 5 (t, 1H, H₂); 4.4 und 4.1 (2m, 2H, 2H₅); 3.3 (m, 1H, H₄); 2.6 und 2.2 (2m, 2H, H₃)

20 Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H₂); 4.3 und 4.1 (2m, 2H, 2H₅); 2.7 und 2.1 (2m, 2H, H₃).

Gruppe von 4-Aryl-2-aminomethyl-tetrahydrofuran - Verbindungen 19

Die Reduktion des Nitrils 18 mit LiAlH₄ führt zu dem Amin 19 (Ausbeute 89 %).

25 Verbindung 19_m: $R_f(\text{rac}) = 0.49$ (CHCl₃/MeOH/NH₃, 80:19:1)

Verbindung 19_n: $R_f(\text{rac}) = 0.51$ (CHCl₃/MeOH/NH₃, 80:19:1)

IR (cm⁻¹)

$\nu_{\text{NH}_2} = 3400$ und 3350

30

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) (Mischung):

4.85 (m, 1H, H₂); 4.3-3.6 (m, 4H, 2H₅, CH₂N); 2.7 (m, 1H, H₄); 2.4 und 2 (2m, 2H, H₃); 1.5 (2H, NH₂ austauschbar mit D₂O).

35

Gruppe von 4-Aryl-2-(N-benzyl-aminomethyl)-tetrahydrofuran - Verbindungen II

Das Amin 19 wird mit Benzoylchlorid kondensiert und das so erhaltene Amid wird mit LiAlH₄ reduziert. Das so erhaltene Produkt II wird an einer Silicagelsäule (Eluiermittel CHCl₃/MeOH 98:2, dann 95:5) gereinigt.

40

Verbindung II_m: $R_f(\text{rac}) = 0.38$ (CHCl₃/MeOH 98:2)

Verbindung II_n: $R_f(\text{rac}) = 0.40$ (CHCl₃/MeOH 98:2)

IR (cm⁻¹): $\nu_{\text{NH}} = 3300$

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ):

45 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 4.8 (m, 1H, H₂); 4.3-3.5 (m, 6H, 2H₅, CH₂NCH₂); 2.6 (1H, NH); 2.5-2 (2m, 2H, H₃).

E-2) Verfahren zur Herstellung der Verbindung II, worin R = Alkyl oder Heteroaryl.

Die aufeinanderfolgenden Stufen zur Herstellung der Verbindungen 16, 17, 18, 19 bzw. II können, wie oben beschrieben (vergleiche E-1) durchgeführt werden.

50

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

55 2-Phenyl-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, in welcher n = 1 und R = Phenyl

Stufe 1:

2-Phenyl-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran IV

- 5 Eine Lösung von Methyl-5-bromacetylsalicylat III (1,05 Äquivalente) in 100 ml wasserfreiem Acetonitril wird tropfenweise einer Lösung des entsprechenden Amins II (28 mmol) und Triethylamin (1,1 Äquivalente) in 120 ml Acetonitril zugesetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur noch 2,5 h gerührt, dann zur Trockne eingeeengt und in Chloroform aufgenommen. In üblicher Verfahrensweise wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (EP/AcOEt 90:10 bis 70:30) gereinigt, wobei die Verbindung IV (71 %) erhalten wird. M = 473 g TLC: $R_f(\text{rac}) = 0,47$ (EP/AcOEt 60:40)
- 10 IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3100$;

$$\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690 ;$$

15

$$\nu_{\text{CO}} = 1670$$

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_5); 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 6.9 (d, 1H, H_5); 4.8 (t, 1H, H_2); 4.4 (m, 1H, H_5); 3.85 (m, 7H, CO_2Me , NCH_2CO , $\text{NCH}_2\emptyset$); 2.8 (d, 2H, CH_2N).

- 20 Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H_5); 2.9 (d, 2H, CH_2N).

Stufe 2:

2-Phenyl-5-[[N-benzyl-N- $[\beta$ -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

25

Einer Suspension von LiAlH_4 (3 Äquivalente) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) wird bei Kühlung auf 0°C unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise eine Lösung der oben erhaltenen Verbindung IV (16 mmol) in 100 ml THF zugesetzt.

- 30 Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 1,5 h gerührt. Die Reaktion wird in basischem Medium gelöscht. Nach Extrahieren mit Chloroform und üblicher Verfahrensweise wird durch Chromatographie (AcOEt/EP 80:20, dann AcOEt) der Rückstand gereinigt, wobei Verbindung V erhalten wird (77 %), M = 447 g

TLC: $R_f(\text{rac}) = 0,24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.5 (m, 3H, H_5 und CH_2OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH_2NCH_2).

Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H_2 , H_5 und CH_2OH).

Stufe 3:

40

2-Phenyl-5-[N- $[\beta$ -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

Die Verbindung I wird durch Hydrogenolyse der oben erhaltenen Verbindung V in Methanol in Gegenwart von Pd/C 10 %, unter einem Druck von 2,7 bar in 2-4 h erhalten. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel beseitigt. Das Produkt wird durch Chromatographie an einer Silicagelsäule (Eluiermittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5, dann 90:10) gereinigt, wobei die Verbindung I (73 %) als Ausbeute erhalten wird. Die Reinheit wird mittels Dünnschichtchromatographie (TLC) und HPLC überprüft. M = 343 g

- 45 TLC: $R_f(\text{rac}) = 0,16$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20).

HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4,6 mm:

- 50 $T_{\text{Rmin}} = 12,5$ (Eluiermittel $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0,5 Promille - Durchflußmenge 1 ml/min)

IR (cm^{-1}), allgemeine Absorptionsbanden:

$$\nu_{\text{OH}} \text{ und } \nu_{\text{NH}} = 3400\text{-}3300; \nu_{\emptyset} = 1590; \nu_{\text{C OH}} = 1220; \nu_{\text{C-O-C}} = 1040$$

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird durch Erwärmen 5 min lang unter Rückfluß einer äquimolaren Mischung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure in absolutem Äthanol hergestellt.

- 55 Schmelzpunkt ($^\circ\text{C}$): Fp (rac) = 98

Beispiel 2

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

5

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstituion, in der n = 1 und R = 3, 4, 5-Trimethoxyphenyl

Stufe 1:

10 2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl tetrahydrofuran IV

Die Verbindung IV wird nach den oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (71 %) ausgegangen wird.

15 M = 549 g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.42$ $R_f(\text{trans}) = 0.38$ (EP/AcOEt 60:40)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3100$;

20

$$\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690 ;$$

$$\nu_{\text{CO}} = 1670$$

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 6.9 (d, 1H, H_5); 4.8 (t, 1H, H_2); 4.4 (m, 1H, H_5); 3.85 (m, 7H, CO_2Me , NCH_2CO , $\text{NCH}_2\emptyset$); 2.8 (d, 2H, CH_2N).

25

Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H_5); 2.9 (d, 2H, CH_2N).

Stufe 2:

30 2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[[N-benzyl-N-[β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

Die Verbindung V wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) erhalten, wobei von der oben erhaltenen Verbindung IV (77 %) ausgegangen wird.

35 M = 523 g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.41$ $R_f(\text{trans}) = 0.43$ (AcOEt)

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.5 (m, 3H, H_5 und CH_2OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH_2NCH_2).

Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H_2 , H_5 und CH_2OH).

40

Stufe 3:

45 2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der oben erhaltenen Verbindung V (71 %) ausgegangen wird.

M = 433 g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.25$ $R_f(\text{trans}) = 0.21$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

50 HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

$T_{\text{Rmin}}(\text{cis}) = 12.4$; $T_{\text{Rmin}}(\text{trans}) = 7.2$ (Eluiermittel $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 50:50:0.5 Promille - Fließgeschwindigkeit 0.5 ml/min)

IR (cm^{-1}), Hauptabsorptionsbanden:

ν_{OH} und $\nu_{\text{NH}} = 3400\text{-}3300$; $\nu_{\emptyset} = 1590$; $\nu_{\text{C OH}} = 1220$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1040$;

55

$$\nu_{\text{OCH}_3} = 1130$$

¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Verbindung I trans(+) $[\alpha]_D^{23} = +32.147$ (CHCl₃, 0.871 g/100 ml)

Verbindung I trans(-) $[\alpha]_D^{23} = -34.2$ (CHCl₃, 0.92 g/100 ml)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt.

5 Schmelzpunkte (°C): Fp(cis) = 111-113 Fp/trans = 124

Beispiel 3

10 2-(2',3',4'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = 2,3,4-Trimethoxyphenyl

Stufe 1:

15

2-(2',3',4'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran IV

20 Die Verbindung IV wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (76 %) ausgegangen wird.

M = 549 g

TLC: R_f(rac) = 0.25 (EP/AcOEt 70:30)

IR (cm⁻¹): $\nu_{OH} = 3100$;

25

$\nu_{CO_2Me} = 1690$;

$\nu_{CO} = 1670$

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

30 Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H₂); 8.1 (2d, 1H, H₆); 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 6.9 (d, 1H, H₅); 4.8 (t, 1H, H₂); 4.4 (m, 1H, H₅); 3.85 (m, 7H, CO₂Me, NCH₂CO, NCH₂ $\emptyset$); 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H₅); 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Stufe 2:

35

2-(2',3',4'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-benzyl-N-[β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

40 Die Verbindung V wird nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2), wobei von der oben erhaltenen Verbindung IV (80 %) ausgegangen wird.

M = 523 g

TLC: R_f(rac) = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 10:90)

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H₂); 4.5 (m, 3H, H₅ und CH₂OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

45 Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ und CH₂OH).

Stufe 3:

50 2-(2',3',4'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der oben erhaltenen Verbindung V ausgegangen wird. Die cis- und trans-Isomere werden mittels präparativer HPLC (70 %) getrennt.

55 M = 433 g

TLC: R_f(cis) = 0,37 R_f(trans) = 0,32 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4,6 mm: T_Rmin(cis) = 47; T_Rmin(trans) = 45 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Durchflußmenge 1 ml/min)

IR (cm^{-1}), allgemeine Absorptionsbanden:

ν_{OH} und ν_{NH} = 3400-3300; ν_{O} = 1590; ν_{COH} = 1220; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1040;

ν_{OCH_3} = 1130

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt.
Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$): Fp(trans) = 145

Beispiel 4

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 1$ und $R = 2$ Chlorphenyl

Stufe 1:

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran
IV

Die Verbindung IV wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (69 %) ausgegangen wird.

$M = 493.5 \text{ g}$

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.26$ $R_f(\text{trans}) = 0.21$ (EP/AcOEt 80:20)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3100$;

$\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690$;

$\nu_{\text{CO}} = 1670$

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (m, 5H, O); 6.9 (d, 1H, H_5); 4.8 (t, 1H, H_2); 4.4 (m, 1H, H_5); 3.85 (m, 7H, CO_2Me , NCH_2CO , NCH_2O); 2.8 (d, 2H, CH_2N).

Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H_5); 2.9 (d, 2H, CH_2N).

Stufe 2

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[[N-benzyl-N- β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxyphenyl) ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

Die Verbindung V wird nach dem Verfahren, wie oben beschrieben, erhalten (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2), wobei von der Verbindung IV, wie oben erhalten, (75 %) ausgegangen wird.

$M = 467.5 \text{ g}$

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.41$ $R_f(\text{trans}) = 0.44$ (EP/AcOEt 10:90)

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.5 (m, 3H, H_5 und CH_2OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH_2NCH_2).

Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H_2 , H_5 und CH_2OH).

Stufe 3

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxymethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3), wobei von der Verbindung V, wie oben in Gegenwart von PtO_2 anstelle von Pt/C (73 %) erhalten, ausgegangen wird. $M = 377.5 \text{ g}$

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.18$ $R_f(\text{trans}) = 0.15$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

$T_{R\text{min}}(\text{Cis}) = 38$; $T_{R\text{min}}(\text{Trans}) = 35$ (Eluiermittel $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 13:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

5 IR (cm^{-1}), Hauptabsorptionsbanden:

ν_{OH} und $\nu_{\text{NH}} = 3400\text{--}3300$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1590$; $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}} = 1220$; $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}} = 1040$

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$): $\text{Fp}(\text{cis}) = 90$ $\text{Fp}(\text{trans}) = 80$

10

Beispiel 5

2-(3'-Chlor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

15

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 1$ und $R = 3\text{-Chlorphenyl}$

Stufe 1:

20 2-(3'-Chlor-phenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran
IV

Die Verbindung IV wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (79 %) ausgegangen wird.

25 $M = 493.5$ g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.23$ $R_f(\text{trans}) = 0.29$ (EP/AcOEt 80:20)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3100$;

30

$\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690$;

$\nu_{\text{CO}} = 1670$

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

35 Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 6.9 (d, 1H, H_5); 4.8 (t, 1H, H_2); 4.4 (m, 1H, H_5); 3.85 (m, 7H, CO_2Me , NCH_2CO , $\text{NCH}_2\emptyset$); 2.8 (d, 2H, CH_2N).

Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H_5); 2.9 (d, 2H, CH_2N).

Stufe 2:

40 2-(3'-Chlor-phenyl)-5-[[N-benzyl-N- β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

Die Verbindung V wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) erhalten, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV ausgegangen wird. $M = 467,5$ g

45 TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.35$ $R_f(\text{trans}) = 0.33$ (EP/AcOEt 20:80)

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.5 (m, 3H, H_5 und CH_2OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH_2NCH_2).

Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H_2 , H_5 und CH_2OH).

50 Stufe 3:

2-(3'-Chlor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxyethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

55 Die Verbindung I wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der wie oben in Gegenwart von PtO_2 anstatt von Pd/C (73 %) erhaltenen Verbindung V ausgegangen wird. $M = 377,5$ g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.17$ $R_f(\text{trans}) = 0.14$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

T_Rmin(cis) = 35; T_Rmin(trans) = 32.5 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

IR (cm⁻¹), Hauptabsorptionsbanden:

5 ν_{OH} und ν_{NH} = 3400-3300; $\nu_{\emptyset}$ = 1590; ν_{C-OH} = 1220; ν_{C-O-C} = 1040

¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp (cis) = 72 Fp (trans) = 84

10 Beispiel 6

2-(2'-Fluor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

15 Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = 2-Fluorphenyl

Stufe 1:

2-(2'-Fluor-phenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran

20 IV

Die Verbindung IV wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (78 %) ausgegangen wird.

M = 477.5 g

25 TLC: Rf(rac) = 0.34 (EP/AcOEt 80:20)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3100;

ν_{CO_2Me} = 1690 ;

30

ν_{CO} = 1670

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H₂); 8.1 (2d, 1H, H₆); 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 6.9 (d, 1H, H₅); 4.8 (t, 1H, H₂); 4.4 (m, 1H, H₅); 3.85 (m, 7H, CO₂ Me, NCH₂CO, NCH₂ $\emptyset$); 2.8 (d, 2H, CH₂N).

35 Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H₅); 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Stufe 2:

2-(2'-Fluor-phenyl)-5-[[N-benzyl-N- β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxyphenyl) ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

40

Die Verbindung V wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) erhalten, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV (78 %) ausgegangen wird.

M = 451 g

45 TLC: Rf(rac) = 0.46 (EP/AcOEt 10:90)

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H₂); 4.5 (m, 3H, H₅ und CH₂OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ und CH₂OH).

50 Stufe 3:

2-(2'-Fluor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

55 Die Verbindung I wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der wie oben in Gegenwart von PtO₂ anstatt von Pd/C erhaltenen Verbindung V (75 %) ausgegangen wird. M = 361 g

TLC: Rf(rac) = 0.16 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

T_Rmin(rac) = 16.5 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:25:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min) IR- (cm⁻¹), Hauptabsorptionsbanden:

ν_{OH} and ν_{NH} = 3400-3300; $\nu_{\emptyset}$ = 1590; ν_{C-OH} = 1220; ν_{C-O-C} = 1040; ν_{C-F} = 1230

5 ¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp(rac) = 170

Beispiel 7

10

2-(3'-Methoxy-4'-propyloxy-5'-methylsulfonyl-phenyl)-5-[N-[\beta-(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-\beta-hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = 3-Methoxy-4-propyloxy-5-methylsulfonylphenyl.

15

Stufe 1:

20 2-(3'-Methoxy-4'-propyloxy-5'-methylsulfonyl-phenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran IV

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (74 %) ausgegangen wird.

M = 625 g

25 TLC: Rf(rac) = 0.33 (CH₂Cl₂)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3100;

ν_{CO_2Me} = 1690 ;

30

ν_{CO} = 1670

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H₂); 8.1 (2d, 1H, H₆); 7.3 (m, 5H, $\emptyset$); 6.9 (d, 1H, H₅); 4.8 (t, 1H, H₂); 4.4 (m, 1H, H₅); 3.85 (m, 7H, CO₂Me, NCH₂CO, NCH₂ $\emptyset$); 2.8 (d, 2H, CH₂N).

35 Cis Verbindung: 4.2 (m, 1H, H₅); 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Stufe 2:

40 2-(3'-Methoxy-4'-propyloxy-5'-methylsulfonyl-phenyl)-5-[[N-benzyl-N-[\beta-hydroxy-\beta-(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) erhalten, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV (76 %) ausgegangen wird.

M = 599 g

45 TLC: Rf(rac) = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5)

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

Trans Verbindung: 11.1 (1H, OH); 4.9 (t, 1H, H₂); 4.5 (m, 3H, H₅ und CH₂OH); 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Cis Verbindung: 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ und CH₂OH).

50 Stufe 3:

2-(3'-Methoxy-4'-propyloxy-5'-methylsulfonyl-phenyl)-5-[N-[\beta-(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-\beta-hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

55 Die Verbindung wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung V (75 %) ausgegangen wird. Die cis- und trans-Isomere werden mittels präparativer HPLC getrennt. M = 509 g

TLC: Rf(cis) = 0.23 Rf(trans) = 0.19 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

T_Rmin(cis) = 23; T_Rmin (trans) = 19 (Eluiermittel H₂O/MeOH/TFA 60:40:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 0,6 ml/min)

IR (cm⁻¹), Hauptabsorptionsbanden:

5 ν_{OH} and ν_{NH} = 3400-3300 ; ν_O = 1590; ν_{C-OH} = 1220; ν_{C-O-C} = 1040;

ν_{SO_2Me} = 1305 ;

10

ν_{OCH_3} = 1140

¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

15 Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp(cis) = 156 Fp(trans) = 126

Beispiel 8

20 2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = 3,4-Dimethoxyphenyl.

Die Stufen 1 bis 3 werden wie oben beschrieben, ausgeführt (vergleiche Beispiel 1, Stufen 1 bis 3), um die entsprechende Verbindung zu erhalten. M = 403 g

TLC: R_f(cis) = 0.27; R_f(trans) = 0.22 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

T_Rmin (cis) = 13.6; T_Rmin (trans) = 6.5 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 50:50:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 0,5 ml/min)

30 ¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp(cis) = 118 Fp(trans) = 129

Beispiel 9

35

2-(4'-Methoxyphenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxyethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = 4 Methoxyphenyl.

40 Die Stufen 1 bis 3 werden wie oben beschrieben ausgeführt (vergleiche Beispiel 1, Stufen 1 bis 3), um die entsprechende Verbindung zu erhalten. M = 373 g

TLC: R_f(cis) = 0.22; R_f(trans) = 0.19 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

45 T_Rmin(cis) = 45; T_Rmin(trans) = 41 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp(cis) = 101 Fp(trans) = 112

50 Beispiel 10

2-(2',6'-Dichlor-phenyl)-5-[N- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]aminomethyl]-tetrahydrofuran

55 Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = 2,6-Dichlorphenyl.

Die Stufen 1 bis 3 werden wie oben beschrieben, ausgeführt (vergleiche Beispiel 4, Stufen 1 bis 3), um die entsprechende Verbindung zu erhalten. M = 412 g

TLC: R_f(rac) = 0.19 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

T_{Rmin} = 39 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min) ¹H-NMR: δ - (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp (rac) = 92

Beispiel 11

2-Propyl-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxyphenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

10

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin n = 1 und R = Propyl.

Die Stufen 1 bis 3 werden wie oben beschrieben (vergleiche Beispiel 1, Stufen 1 bis 3) ausgeführt, um die entsprechende Verbindung zu erhalten. M = 309 g

TLC: R_f(rac) = 0.12 (CHCl₃/MeOH 80:20)

15 HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

T_{Rmin} = 8.3 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min) ¹H-NMR: δ - (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung, der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt (°C): Fp(rac) = 127

20

Beispiel 12

2-(4'-Pyridyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

25 Verbindung I mit einer 2,5 -Disubstitution, worin n = 1 und R = 4'-Pyridyl.

Stufe 1:

2-(4'-Pyridyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl-tetrahydrofuran IV

30

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Ausgangsverbindung II (69 %) ausgegangen wird.

M = 474 g.

TLC: R_f(rac) = 0.25 (CHCl₃/MeOH 90:10).

35

Stufe 2:

2-(4'-Pyridyl)-5-[[N-benzyl-N-[β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

40

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) erhalten, wobei von der entsprechenden Verbindung IV (78 %) ausgegangen wird.

M = 448 g

TLC: R_f(rac) = 0.20 (CHCl₃/MeOH 80:20)

45

Stufe 3:

2-(4'-Pyridyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

50

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der entsprechenden Verbindung V in Gegenwart von PtO₂ anstatt von Pd/C (72 %) ausgegangen wird. M = 344 g

TLC: R_f(rac) = 0.18 (CHCl₃/MeOH 60:40)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386; 150 x 4.6 mm:

55 T_{Rmin}(rac) = 12 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 15:85:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 0,6 ml/min IR (cm⁻¹), Hauptabsorptionsbanden:

ν_{OH} and ν_{NH} = 3400-3300; $\nu_{\emptyset}$ = 1590; ν_{C-OH} = 1220; ν_{C-O-C} = 1040;

$\nu_{pyridine}$ = 1600 and 1560

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (vgl. Tabelle 1)

Beispiel 13

5 2-Phenyl-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminoethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 2$ und $R = \text{Phenyl}$

Stufe 1:

10

2-Phenyl-5-[[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminoethyl]-tetrahydrofuran IV

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Verbindung II (73 %) ausgegangen wird.

15 TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.47$ $R_f(\text{trans}) = 0.43$ (EP/AcOEt 60:40)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690$; $\nu_{\text{CO}} = 1675$

$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (s, 5H, OCH_2); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.2 (m, 1H, H_5); 4.1 (s, 5H, NCH_2CO und CO_2Me); 3.8 (2H, NCH_2O); 2.7 (t, 2H, CH_2N); 2.4-1.5 (m, 8H, H_3 , H_4 ,

20 2CH_2 der Kette)

Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H_2).

Stufe 2:

25 2-Phenyl-5-[[N-benzyl-N-(β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl) ethyl)-aminoethyl]-tetrahydrofuran V

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) erhalten, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV (70 %) ausgegangen wird.

30 $M = 445$ g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.24$ $R_f(\text{trans}) = 0.28$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3400$

$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H_2); 4.7 (s, 2H, CH_2OH); 4.6 (m, 1H, H_5); 4.15 (m, 1H, CHOH); 3.9 nd 3.5 (2d, 35 2H, NCH_2O)

Cis Verbindung: 4.7 (m, 4H, H_5 , H_2 und CH_2OH).

Stufe 3:

40 2-Phenyl-5-[[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminoethyl]-tetrahydrofuran I

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung V ausgegangen wird (71 %).

$M = 355$ g

45 TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.48$ $R_f(\text{trans}) = 0.40$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150 x 4.6 mm:

$T_{R\text{min}}(\text{cis}) = 52$; $T_{R\text{min}}(\text{trans}) = 48$ (Eluiermittel: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (vgl. Tabelle 2)

50 Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$): $\text{Fp}(\text{cis}) = 145$ $\text{Fp}(\text{trans}) = 130$

Beispiel 14

55 2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminoethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 2$ und $R = 3,4,5\text{-Trimethoxyphenyl}$

Stufe 1:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminoethyl]-tetrahydrofuran IV

5

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) erhalten, wobei von der entsprechenden Verbindung II ausgegangen wird.

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.40$ $R_f(\text{trans}) = 0.28$ (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690$; $\nu_{\text{CO}} = 1675$

10 ^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (s, 5H, OCH_2); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.2 (m, 1H, H_5); 4.1 (s, 5H, NCH_2CO and CO_2Me); 3.8 (2H, NCH_2O); 2.7 (t, 2H, CH_2N); 2.4-1.5 (m, 8H, H_3 , H_4 , 2CH_2 der Kette)

Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H_2).

15

Stufe 2:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[[N-benzyl-N-[β -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl) ethyl]-aminoethyl]-tetrahydrofuran V

20

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren erhalten (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2), wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV (72 %) ausgegangen wird.

M = 535 g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.60$ $R_f(\text{trans}) = 0.65$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

25 IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3400$

^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H_2); 4.7 (s, 2H, CH_2OH); 4.6 (m, 1H, H_5); 4.15 (m, 1H, CHOH); 3.9 und 3.5 (2d, 2H, NCH_2O)

Cis Verbindung: 4.7 (m, 4H, H_5 , H_2 und CH_2OH)

30

Stufe 3:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminoethyl]-tetrahydrofuran I

35

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) erhalten, wobei von der erhaltenen Verbindung V (74 %) ausgegangen wird.

M = 455 g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.18$ $R_f(\text{trans}) = 0.13$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

40 HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150 x 4.6 mm:

$T_{\text{Rmin}}(\text{cis}) = 24$; $T_{\text{Rmin}}(\text{trans}) = 19.5$ (Eluiermittel: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

^1H -NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 2)

45 Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$): $\text{Fp}(\text{cis}) = 180$ $\text{Fp}(\text{trans}) = 220$

Beispiel 15

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminopropyl]-tetrahydrofuran

50

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 3$ und $R = 3,4,5$ -Trimethoxyphenyl

55

Stufe 1:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)-aminopropyl]-tetrahydrofuran IV

5

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) hergestellt, wobei von der entsprechenden Verbindung II (75 %) ausgegangen wird.

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.38$ $R_f(\text{trans}) = 0.26$ (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690$; $\nu_{\text{CO}} = 1675$

10 ^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (s, 5H, OCH_2); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.2 (m, 1H, H_5); 4.1 (s, 5H, NCH_2CO und CO_2Me); 3.8 (2H, NCH_2O); 2.7 (t, 2H, CH_2N); 2.4-1.5 (m, 8H, H_3 , H_4 , 2CH_2 der Kette)

Cis Verbindung: 4.8 (t, 1H, H_2).

15

Stufe 2:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[[N-benzyl-N- $[\beta$ -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl) ethyl]-aminopropyl]-tetrahydrofuran V

20

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) hergestellt, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV (78 %) ausgegangen wird.

$M = 547$ g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.36$ $R_f(\text{trans}) = 0.38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:10)

25 IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3400$

^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H_2); 4.7 (s, 2H, CH_2OH); 4.6 (m, 1H, H_5); 4.15 (m, 1H, CHOH); 3.9 und 3.5 (2d, 2H, NCH_2O)

Cis Verbindung: 4.7 (m, 4H, H_5 , H_2 und CH_2OH).

30

Stufe 3:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[-N- $[\beta$ -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminopropyl]-tetrahydrofuran I

35

Die Verbindung I wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) hergestellt, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung V (72 %) ausgegangen wird.

$M = 457$ g

TLC: $R_f(\text{cis}) = 0.18$ $R_f(\text{trans}) = 0.15$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

40 HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150 x 4.6 mm:

$T_{R\text{min}}(\text{cis}) = 38$; $T_{R\text{min}}(\text{trans}) = 30$ (Eluiermittel: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

^1H -NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 3)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure

45 hergestellt. Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$): $\text{Fp}(\text{cis}) = 205$ $\text{Fp}(\text{trans}) = 162$

Beispiel 16

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[N- $[\beta$ -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminopropyl]-tetrahydrofuran

50

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 3$ und $R = 2\text{-Chlorphenyl}$

55

Stufe 1:

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)-aminopropyl]-tetrahydrofuran IV

5

Die Verbindung IV wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) hergestellt, wobei von der entsprechenden Verbindung II (75 %) ausgegangen wird.

TLC: $R_f(\text{rac}) = 0.40$ (EP/AcOEt 70:30)

IR (cm^{-1}):

10

$\nu_{\text{CO}_2\text{Me}} = 1690$;

$\nu_{\text{CO}} = 1675$

15 $^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 11.2 (1H, OH); 8.5 (d, 1H, H_2); 8.1 (2d, 1H, H_6); 7.3 (s, 5H, OCH_2); 4.9 (t, 1H, H_2); 4.2 (m, 1H, H_5); 4.1 (s, 5H, NCH_2CO und CO_2Me); 3.8 (2H, NCH_2O); 2.7 (t, 2H, CH_2N); 2.4-1.5 (m, 8H, H_3 , H_4 , 2CH_2 der Kette)

Cis Verbindung 4.8 (t, 1H, H_2).

20

Stufe 2:

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[[N-benzyl-N- $[\beta$ -hydroxy- β -(3'-hydroxymethyl)-4'-hydroxy-phenyl) ethyl]-aminopropyl]-tetrahydrofuran V

25

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) hergestellt, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV (79 %) ausgegangen wird.

M = 491.5 g

TLC: $R_f(\text{rac}) = 0.42$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5)

30 IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3400$

$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) Hauptsignale:

Trans Verbindung: 4.9 (t, 1H, H_2); 4.7 (s, 2H, CH_2OH); 4.6 (m, 1H, H_5); 4.15 (m, 1H, CHOH); 3.9 und 3.5 (2d, 2H, NCH_2O)

Cis Verbindung: 4.7 (m, 4H, H_5 , H_2 und CH_2OH).

35

Stufe 3:

2-(2'-Chlor-phenyl)-5-[N- $[\beta$ -(3'-hydroxymethyl)-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminopropyl]-tetrahydrofuran I

40

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) hergestellt, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung V in Gegenwart von PtO_2 anstatt von Pd/C ausgegangen wird (73 %). M = 401,5 g

TLC: $R_f(\text{rac}) = 0.14$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

45 HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150 x 4.6 mm:

$T_{\text{Rmin}}(\text{rac}) = 19.4$ (Eluiermittel: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (vgl. Tabelle 3)

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt. Schmelzpunkt ($^{\circ}\text{C}$): $\text{Fp}(\text{rac}) = 210$

50

Beispiel 17

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5-[N- $[\beta$ -3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminoheptyl-tetrahydrofuran

55

Verbindung I mit einer 2,5-Disubstitution, worin $n = 7$ und $R = 3,4,5$ -Trimethoxyphenyl.

Die Stufen 1 bis 3 werden wie oben beschrieben, ausgeführt (vergleiche Beispiel 1, Stufen 1 bis 3), um die entsprechende Verbindung zu erhalten. M = 513 g

TLC: Rf(trans) = 0.19 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5μ, Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150 x 4.6 mm:

T_Rmin(trans) = 35 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min)

¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 4)

- 5 Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt.

Schmelzpunkt (°C): Fp(trans) = 156

Beispiel 18

10

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-[N-β-(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-β-hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

Verbindung I mit einer 2,4-Disubstitution, worin n = 1 und R = 3,4,5-Trimethoxyphenyl

15

Stufe 1:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)-aminomethyl]-tetrahydrofuran IV

20

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1) hergestellt, wobei von dem entsprechenden Amin II ausgegangen wird (Ausbeute 69 %).

TLC: Rf(rac) = 0.42 (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm⁻¹): ν_{CO} (Ester und Ketone) = 1690

- 25 ¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) charakteristische Signale:

4.7 (m, 1H, H₂); 4,2-3.5 (m, 16H, 4CH₃O, NCH₂CO, NCH₂Ø); 2.7-1.7 (m, 5H, 2H₃, 1H₄ und CH₂N).

Stufe 2:

- 30 2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-[N-benzyl-N-[β-(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-β-hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

Die Verbindung V wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) hergestellt, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV ausgegangen wird (Ausbeute 70 %).

- 35 TLC: Rf(rac) = 0.27 (CHCl₃/MeOH 85:15)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3450-3300

¹H NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), charakteristische Signale:

11 (Phenol OH); 7.3-6.8 (m, 8H, Ø und H₉, H₁₀, H₁₁); 6.5 (d, 2H, Ø); 4.8 (m, 3H, OH, H₂ und H₁₂); 3.8 (m, 14H, 3CH₃O, 2H₅, NCH₂Ø und H₈); 2.6-1.9 (m, 8H, 3OH, H₆, H₇ und H₄).

40

Stufe 3:

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-[N-β-(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)-β-hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

45

Nach Hydrogenolyse der Verbindung V wird die so erhaltene Verbindung I mittels Chromatographie an einer Silicasäule (Eluiermittel CHCl₃/MeOH 95:5, 90:10, dann 70:30) gereinigt wird (74 %). M = 433 g

TLC: Rf(rac) = 0.23 (CHCl₃/MeOH 80:20)

¹H-NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 5)

- 50 HPLC: Reversphasensäule C₁₈-5μ, Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150 x 4.6 mm:

T_Rmin = 7.5 (Eluiermittel MeOH/H₂O/TFA 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min).

Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt.

M = 549 g; Schmelzpunkt (°C): 118°C

55

Beispiel 19

2-(2'-Chlor-phenyl)-4-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran

5

Verbindung I mit einer 2,4-Disubstitution, worin $n = 1$ und $R = 2$ -Chlorphenyl

Stufe 1:

10 2-(2'-Chlor-phenyl)-4-[N-benzyl-N-(3'-methoxycarbonyl-4'-hydroxy-phenacyl)]-aminomethyl]-tetrahydrofuran
IV

Die Verbindung IV wird nach dem wie oben beschriebenen Verfahren hergestellt (vergleiche Beispiel 1, Stufe 1), wobei von der entsprechenden Verbindung II ausgegangen wird (Ausbeute 67 %).

15 TLC: $R_f(\text{rac}) = 0.46$ (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm^{-1}): ν_{CO} (Ester und Ketone) = 1690

^1H NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) charakteristische Signale:

4.7 (m, 1H, H_2); 4.2-3.5 (m, 7H, CH_3O , NCH_2CO , NCH_2O); 2.7-1.7 (m, 5H, 2H_3 , 1H_4 und CH_2N).

20 Stufe 2:

2-(2'-Chlorphenyl)-4-[N-benzyl-N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxyphenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran V

25 Die Verbindung V wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 2) hergestellt, wobei von der wie oben erhaltenen Verbindung IV ausgegangen wird (Ausbeute 71 %).

TLC: $R_f(\text{rac}) = 0.29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 85:15)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{OH}} = 3450-3300$

^1H -NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) charakteristische Signale:

30 11 (Phenol OH); 7.3-6.8 (m, 8H, O und H_9 , H_{10} , H_{11}); 4.8 (m, 3H, OH, H_2 und H_{12}); 3.8 (m, 5H, 2H_5 , NCH_2O und H_8); 2.6-1.9 (m, 8H, 3OH , H_6 , H_7 und H_4).

Stufe 3:

35 2-(2'-Chlor-phenyl)-4-[N-[β -(3'-hydroxymethyl-4'-hydroxy-phenyl)- β -hydroxy-ethyl]-aminomethyl]-tetrahydrofuran I

Die Verbindung I wird nach dem oben beschriebenen Verfahren (vergleiche Beispiel 1, Stufe 3) hergestellt, wobei von der oben erhaltenen Verbindung V in Gegenwart von PtO_2 anstelle Pd ausgegangen wird.

40 TLC: $R_f(\text{rac}) = 0.19$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC: Reversphasensäule C_{18} -5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386, 150×4.6 mm:

$T_{\text{Rmin}} = 38$ (Eluiermittel $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0,5 Promille - Fließgeschwindigkeit 1 ml/min).

^1H -NMR: δ (ppm) (vgl. Tabelle 5)

45 Das Fumaratsalz wird unter Verwendung der wie oben erhaltenen Verbindung I und Fumarsäure hergestellt.

$M = 493,5$ g; Schmelzpunkt ($^\circ\text{C}$): 79°C .

50

55

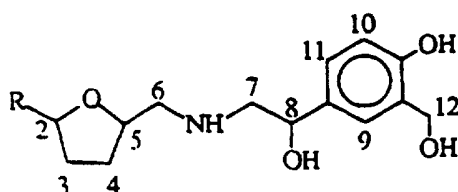
Tabelle 1

5 ^1H -NMR (100 MHz, CD_3OD , TMS, δ):

Die austauschbaren Protonen sind nicht sichtbar. δ (ppm)
gemäß der folgenden Formel:

10

15



20

Beispiel 1 : Racemic : 7.3 (s, 5H) ; 7.1-6.6 (m, 3H, H_9 , H_{10} , H_{11}) ; 4.9 (m, 1H, H_2) ; 4.6 (s, 2H, H_{12}) ; 4.4 (m, 2H, H_5 und H_8) ; 2.8 (m, 4H, H_6 und H_7) ; 2.3-1.7 (m, 4H, H_3 und H_4)

25

Beispiel 2 : Trans : 7.4-6.9 (m, 3H, H_9 , H_{10} , H_{11}) ; 6.8 (s, 2H, $\emptyset$) ; 5.2 (m, 3H, H_2 und H_{12}) ; 4.7 (m, 2H, H_5 und H_8) ; 3.9 (d, 9H, $3\text{CH}_3\text{O}$) ; 3.15 (m, 4H, H_6 und H_7) ; 2.5-1.9 (m, 4H, H_3 und H_4)

30

Cis : 5 (m, 3H, H_2 und H_{12}) ; 4.5 (m, 1H, H_5)

35

40

45

50

55

- Beispiel 3 : Trans : 7.2-6.9 (2m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁ und Ø) ; 5.3 (m, 1H, H₂) ;
 5.1 (s, 2H, H₁₂) ; 4.9 (m, 1H, H₅) ; 4.7 (m, 1H, H₈) ; 3.9 (d, 9H,
 5 3CH₃O) ; 3.15 (m, 4H, H₆ und H₇) ; 2.5-1.9 (m, 4H, H₃ und H₄)
Cis : 4.5 (m, 1H, H₅)
- Beispiel 4 : Trans : 7.6-7.3 (m, 6H, H₉, H₁₁ und Ø) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 5.5 (t,
 10 1H, H₂) ; 4.9 (m, 3H, H₁₂ und H₈) ; 4.7 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 4H,
 H₆ und H₇) ; 2.6-1.9 (m, 4H, H₃ und H₄)
Cis : 5.4 (t, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅) ; 3.3 (m, 4H, H₆ und H₇)
- Beispiel 5 : Trans : 7.6-7.3 (m, 6H, H₉, H₁₁ und Ø) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 5.3 (t,
 1H, H₂) ; 4.8 (m, 4H, H₁₂, H₈ und H₅) ; 3.1 (m, 4H, H₆ und H₇) ;
 20 2.6-1.7 (m, 4H, H₃ und H₄)
Cis : 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.3 (m, 4H, H₆ und H₇)
- Beispiel 6 : Racemic : 7.5-7 (m, 6H, H₉, H₁₁ und Ø) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ;
 25 5.4 (m, 1H, H₂) ; 4.7 (m, 3H, H₈ und H₁₂) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ;
 3.1 (m, 4H, H₆ und H₇) ; 2.6-1.7 (m, 4H, H₃ und H₄)
- Beispiel 7 : Trans : 7.6-7 (m, 4H, H₉, H₁₁ und Ø) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 4.9 (m,
 1H, H₂) ; 4.7 (m, 3H, H₁₂ und H₈) ; 4.5 (m, 1H, H₅) ; 4 (t, 2H,
 30 OCH₂) ; 3.8 (s, 3H, OCH₃) ; 3.2 (l, 3H, SO₂CH₃) ; 3 (m, 4H, H₆
 und H₇) ; 2.6-1.6 (m, 6H, CH₂, H₃ und H₄) ; 0.9 (t, 3H, CH₃)
 35 Cis : 4.7 (m, 1H, H₂) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 7H, SO₂CH₃, H₆
 und H₇)
- Beispiel 8 : Trans : 7.4-7 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁) ; 6.8 (m, 3H, Ø) ; 5.2 (m, 3H,
 H₂ und H₁₂) ; 4.7 (m, 2H, H₅ und H₈) ; 3.8 (s, 6H, 2CH₃O) ;
 3.2 (m, 4H, H₆ und H₈) ; 2.5-1.9 (m, 4H, H₃ und H₄)
 45 Cis : 5 (m, 3H, H₂ und H₁₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅)

Beispiel 9 : Trans : 7.4-7 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, Ø); 6.8 (d, 2H, H in α of OMe); 5.2 (m, 3H, H₂ und H₁₂); 4.7 (m, 2H, H₅ und H₈); 3.8 (s, 3H, OCH₃); 3.15 (m, 4H, H₆ und H₇); 2.15-1.9 (m, 4H, H₃ und H₄)

Cis : 5 (m, 3H, H₂ und H₁₂); 4.5 (m, 1H, H₅)

Beispiel 10 : Racemic : 7.5-6.9 (m, 6H, H₉, H₁₀, H₁₁, Ø); 5.5 (t, 1H, H₂); 4.9 (m, 3H, H₁₂ und H₈); 4.6 (m, 1H, H₅); 3.2 (m, 4H, H₆ und H₇); 2.6-1.9 (m, 4H, H₃ und H₄)

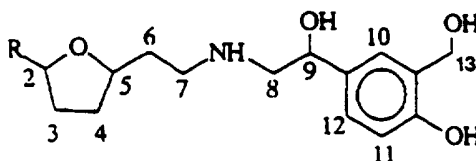
Beispiel 11 : Racemic : 7-6.6 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁); 5 (s, 2H, H₁₂); 4.8 (m, 1H, H₈); 4.1-3.9 (m, 2H, H₂ und H₅); 3.2 (m, 4H, H₆ und H₇); 2.3-1.4 (m, 8H, 4CH₂); 0.9 (t, 3H, CH₃)

Beispiel 12 : Racemic : 8.5 (m, 2H, 2H_N); 7.4-6.9 (m, 5H, 2H Pyridin, H₉, H₁₀, H₁₁); 5 (m, 1H, H₂); 4.8-4.5 (m, 4H, H₅, H₈ und 2H₁₂); 3.1 (m, 4H, H₆ und H₇); 2.6-1.9 (m, 4H, H₃ und H₄)

Tabelle 2

¹H-NMR (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ), charakteristische Signale:

δ (ppm) gemäß der folgenden Formel:



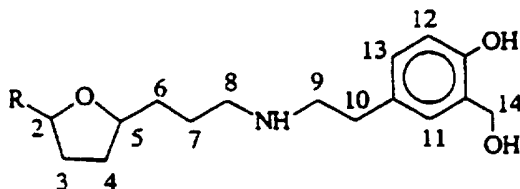
Beispiel 13 : Trans : 7.3 (s, 5H); 7.1-6.6 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂); 5.1 (s, 2H, H₁₃); 5 (m, 2H, H₂ und H₉); 4.1 (m, 1H, H₅); 3.2 (m, 2H, H₈); 2.75 (m, 2H, H₇); 2-1.4 (m, 6H, H₃, H₄ und H₆)

Cis : 4.9 (m, 2H, H₂ und H₉); 3.9 (m, 1H, H₅)

Beispiel 14 : Trans : 7.4-6.9 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ; 6.8 (s, 2H, Ø) ; 5.2 (s, 2H, H₁₃) ; 5 (m, 1H, H₂) ; 4.8 (m, 1H, H₉) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 3.9 (d, 9H, 3CH₃O) ; 3.2 (m, 2H, H₈) ; 2.5 (m, 2H, H₇) ; 2.2-1.7 (m, 6H, H₃, H₄, H₆)
Cis : 4.8 (m, 1H, H₈) ; 4.3 (m, 1H, H₅)

Tabelle 3

¹H-NMR (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ), charakteristische Signale:
 δ (ppm) gemäß der folgenden Formel:

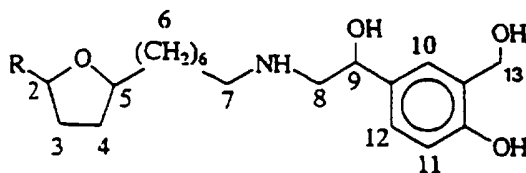


Beispiel 15 : Trans : 7.5-6.9 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃) ; 6.7 (s, 2H, Ø) ; 5.1 (m, 2H, H₂ und H₁₀) ; 4.9 (s, 2H, H₁₄) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.9 (d, 9H, 3CH₃O) ; 3.2 (m, 4H, H₈ und H₉) ; 2.6-1.7 (m, 8H, H₆, H₇, H₃ und H₄)
Cis : 5 (m, 4H, H₂, H₁₀ und H₁₄) ; 4.1 (m, 1H, H₅)

Beispiel 16 : Racemic : 7.7-6.8 (m, 7H, H₁₁, H₁₂, H₁₃ und Ø) ; 5.4 (m, 1H, H₂) ; 5.1 (s, 2H, H₁₄) ; 4.9 (m, 1H, H₁₀) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 4H, H₈ und H₉) ; 2.2-1.3 (m, 8H, H₆, H₇, H₃ und H₄)

Tabelle 4

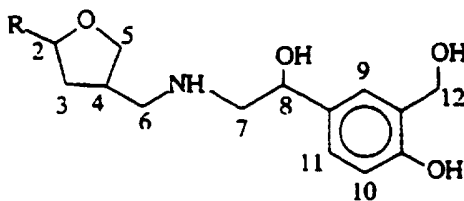
¹H-NMR (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ), charakteristische Signale:
 δ (ppm) gemäß der folgenden Formel:



Beispiel 17 : Trans : 7.4-6.9 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ; 6.7 (s, 2H, Ø) ; 5.1 (m, 2H, H₂ und H₉) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.9 (d, 9H, 3CH₃O) ; 3.2 (m, 4H, H₇ und H₈) ; 2.6-1.7 (m, 16H, H₃, H₄ und 6CH₂)

Tabelle 5

¹H NMR (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ) charakteristische Signale:
 δ (ppm) gemäß der folgenden Formel:



Beispiel 18 : 7.5-6.8 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁) ; 6.7 (d, 2H, Ø) ; 4.8 (m, 3H, H₂ und H₁₂) ; 4.3 (m, 1H, H₈) ; 3.8 (m, 11H, 3CH₃O und 2H₅) ; 2.8 (m, 4H, H₆ und H₇) ; 2.3 (m, 3H, H₃ und H₄).

Beispiel 19 : 7.5-6.8 (m, 6H, H₉, H₁₁ und Ø) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 5 (m, 3H, H₂ und H₁₂) ; 4.4 (m, 1H, H₈) ; 3.8 (m, 2H, 2H₅) ; 2.8 (m, 4H, H₆ und H₇) ; 2.3 (m, 3H, 2H₃ und H₄).

Toxikologie

Es wird keine Toxizität für irgendeine der erfindungsgemäßen Verbindungen festgestellt, bei Verabreichung per se in Dosen bis zu 50 mg/kg an Ratten und Mäusen. Intraperitoneal verabreicht wird bei 30 mg/kg bei den gleichen Tieren keine Sterblichkeit festgestellt.

Pharmakologie

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirksame β_2 Adrenoceptoragonisten mit langer Wirkungs-
dauer auf glatte Muskeln der Atemwege und wirken als Bronchodilatoren in vivo.

5 In vitro zeigten radiologische Untersuchungen der Ligandenbindung in der Lungenmembran, daß einige
Verbindungen eine bessere Affinität für β Adrenoceptoren als Salbutamol, das als Standardsubstanz
verwendet wird, haben. Die Ergebnisse sind in Tabelle A zusammengestellt. Im allgemeinen ist die
Wirksamkeit des trans-Isomers besser als die des cis-Isomers.

10 In vivo

Die verschiedenen Verbindungen zeigten einen bronchodilatatorischen Effekt mit besserer Wirkungs-
dauer als Salbutamol hinsichtlich der Inhibierung von Acetylcholin induzierter Bronchoconstriction.

15 Methode:

Männliche Hartley Meerschweinchen (450-500 g) werden mit Ethylcarbamat anästhesiert und zur
Aufzeichnung der Bronchoconstriction nach der Methode von Konzett und Rossler (Naunym Schmiedeberg-
Arch. Exp. Path. Pharmacol. (1940) 195, 71) vorbereitet. Zur Aufhebung spontaner Atmung wird
20 Vecuroniumbromid (2 mg/kg) intravenös injiziert. Nach Induzierung von Bronchoconstriction durch intraven-
öses Injizieren von Acetylcholin erhielten die Tiere 5 min später eine Dosis von β_2 Agonistverbindung
(intravenös). Die Ergebnisse sind mit Salbutamol als Standardsubstanz angegeben und in Tabelle B
zusammengestellt.

Überdies zeigt das Beispiel 2 (cis) eine α -antagonistische Wirksamkeit (Bindung α , Receptor K_i = 61
25 nM) und ist ein Inhibitor isolierter Aorta-Kontraktion, induziert durch Phenylephrin (pA_2 :7,75).

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, verglichen mit Salbutamol sind nicht wirksamer, doch ihre
Wirksamkeit hält längere Zeit an, was ein sehr bedeutender Vorteil ist.

Verabreichung-Posologie

30

In der Human-Therapie beträgt eine tägliche Dosis 0,01 bis 50 mg; zur oralen Verabreichung kann die
pharmazeutische Masse, beispielsweise die Form von Tabletten oder Kapseln haben; dabei sind die
geeigneten Dosen 0,01 mg bis 50 mg. Bei intraperitonealer Verabreichung sind die entsprechenden
täglichen Dosen 0,01 mg bis 20 mg.

35

40

45

50

55

Tabelle A

	BINDUNGS-AFFINITÄT (K _i , nM)
5	Salbutamol 2500
	Beispiel 1 410
	Beispiel 2 (trans) 80
	Beispiel 2 (cis) 410
	Beispiel 2 (trans) (+) 50
10	Beispiel 2 (trans) (-) 350
	Beispiel 3 (trans) 1600
	Beispiel 4 (trans) 400
	Beispiel 4 (cis) 347
	Beispiel 5 (trans) 750
15	Beispiel 5 (cis) 760
	Beispiel 6 1800
	Beispiel 8 (trans) 1050
	Beispiel 8 (cis) 1100
	Beispiel 9 (trans) 590
20	Beispiel 9 (cis) 810
	Beispiel 11 520
	Beispiel 12 350
	Beispiel 14 (cis) 1900
	Beispiel 15 (trans) 760
25	Beispiel 15 (cis) 1900
	Beispiel 16 570
	Beispiel 18 1600

30

35

40

45

50

55

Tabelle B

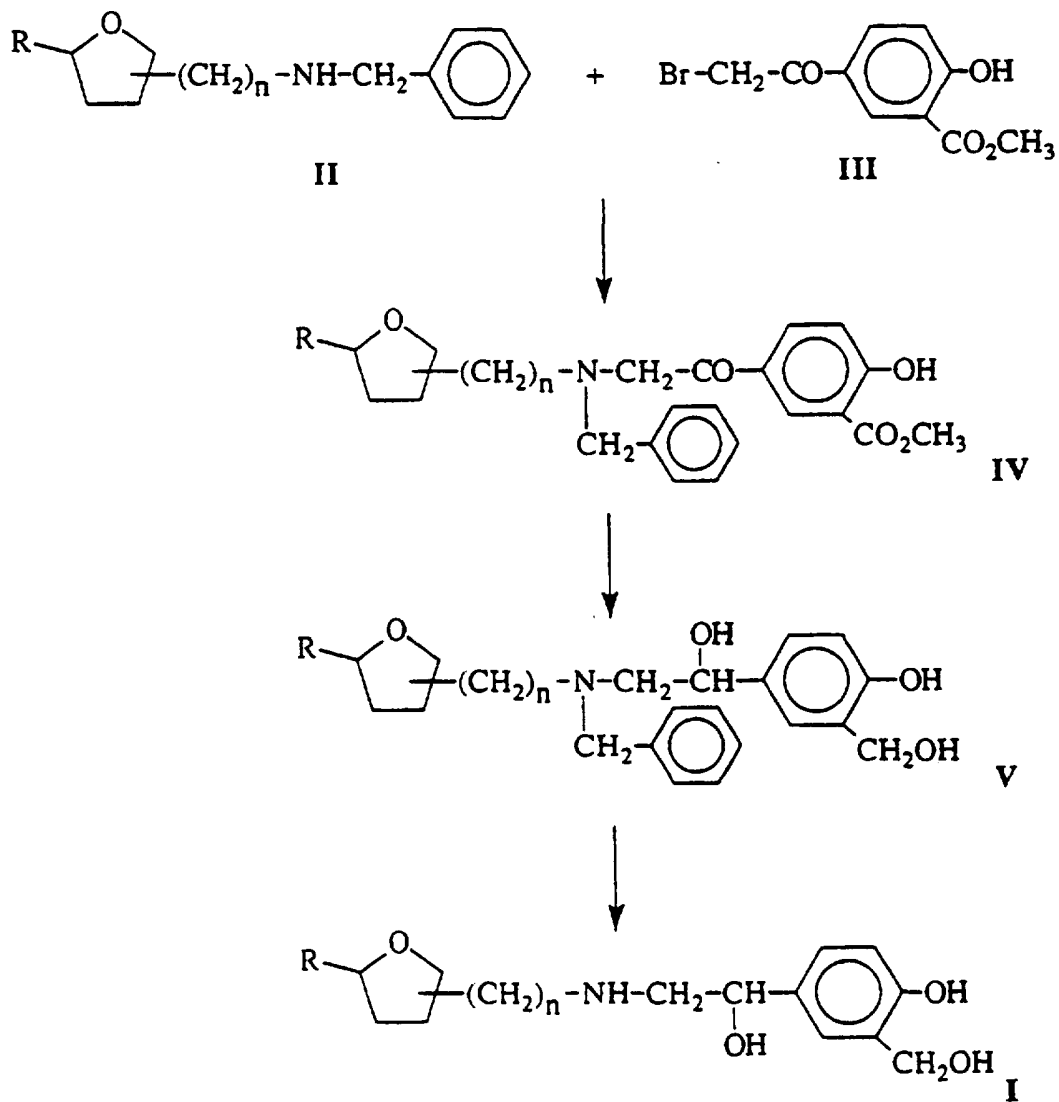
Verbindungen	Dosis $\mu\text{mol/kg, iv.}$	Bronchoconstrictionsschutz			
		Wirksamkeits- dauer (min)	Punkte		
			5 min	15 min	30 min
Salbutamol	0.13	10	+++	0	0
	0.42	30	+++	+++	0
Beispiel 1	4.8	0	0	0	0
Beispiel 2 (trans)	0.13	30	+++	++	+
	0.42	> 50	+++	+++	+++
Beispiel 2 (cis)	4.6	5	+	0	0
Beispiel 3 (trans)	1.53	5	+	0	0
	3.6	30	++	+	+
Beispiel 4 (trans)	0.46	10	+++	0	0
	1.48	> 25	+++	++	++
Beispiel 4 (cis)	0.46	10	++	0	0
	1.5	< 40	++	++	+
Beispiel 5 (trans)	0.46	> 20	++	+	+
Beispiel 5 (cis)	0.47	< 10	+	0	0
Beispiel 6	0.47	< 30	++	+	+
Beispiel 8 (trans)	0.13	30	++	+	+
	0.46	> 30	++	++	+
Beispiel 8 (cis)	0.48	< 30	++	+	0
Beispiel 9 (trans)	0.46	> 30	+++	++	+
Beispiel 9 (cis)	0.46	20	++	+	0
Beispiel 12	0.13	> 30	++	+	+
	0.42	> 30	++	++	+
Beispiel 14 (cis)	1.50	30	+++	+	+
Beispiel 15 (trans)	0.42	20	+++	++	0
	4.18	> 50	+++	+++	++
Beispiel 16	1.6	> 15	+	+	0
Beispiel 18	1.6	30	++	+	+

Die Punktelegenden sind wie folgt:

Punkte 0 : Inhibierung = < 20 % Punkte + : Inhibierung = 20-50 %

Punkte ++ : Inhibierung = 50-75 % Punkte +++ : Inhibierung > 75 %.

Reaktionsschema 1



Reaktionsschema 2

5

10

15

20

25

30

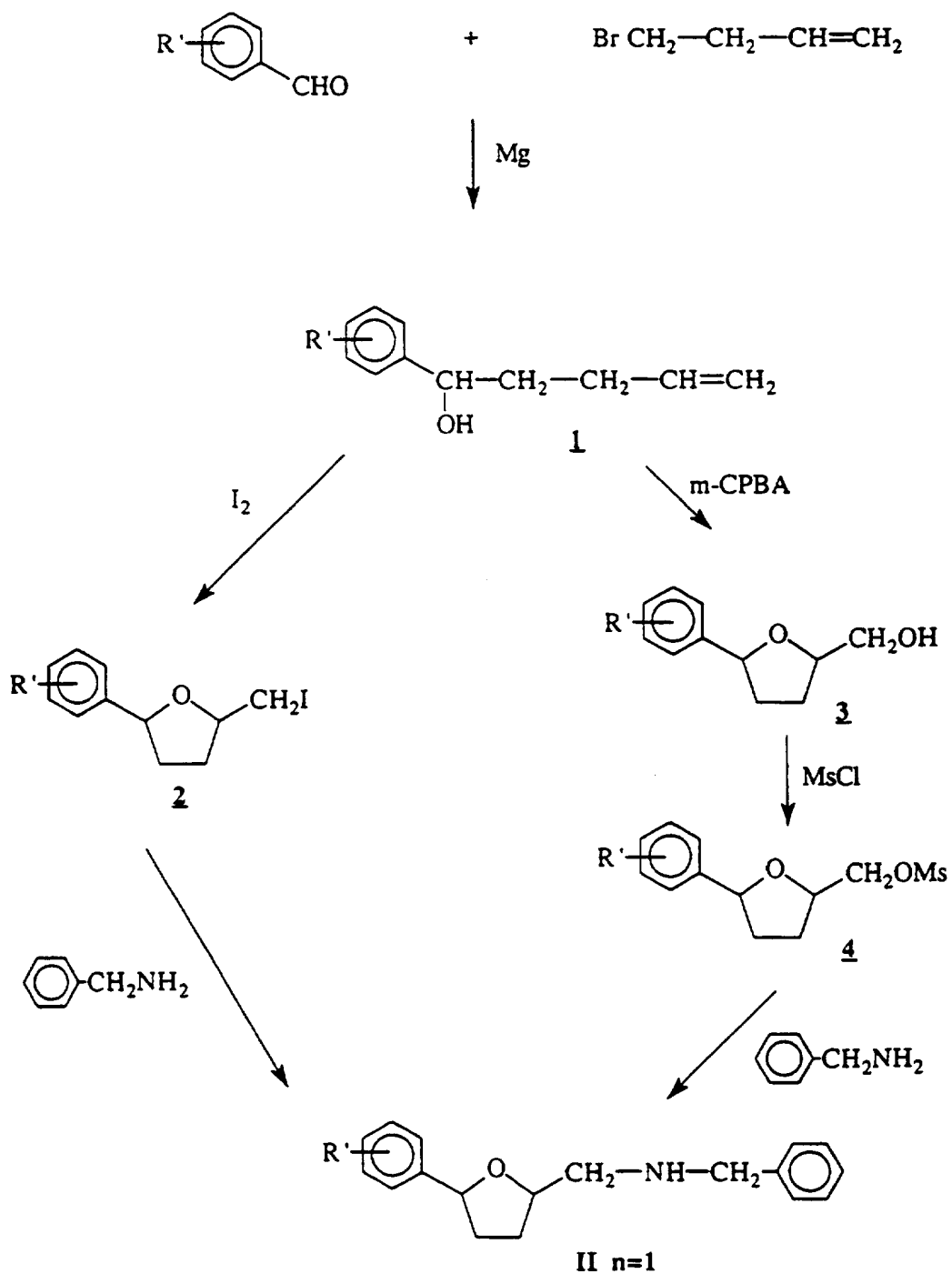
35

40

45

50

55



Reaktionsschema 3

5

10

15

20

25

30

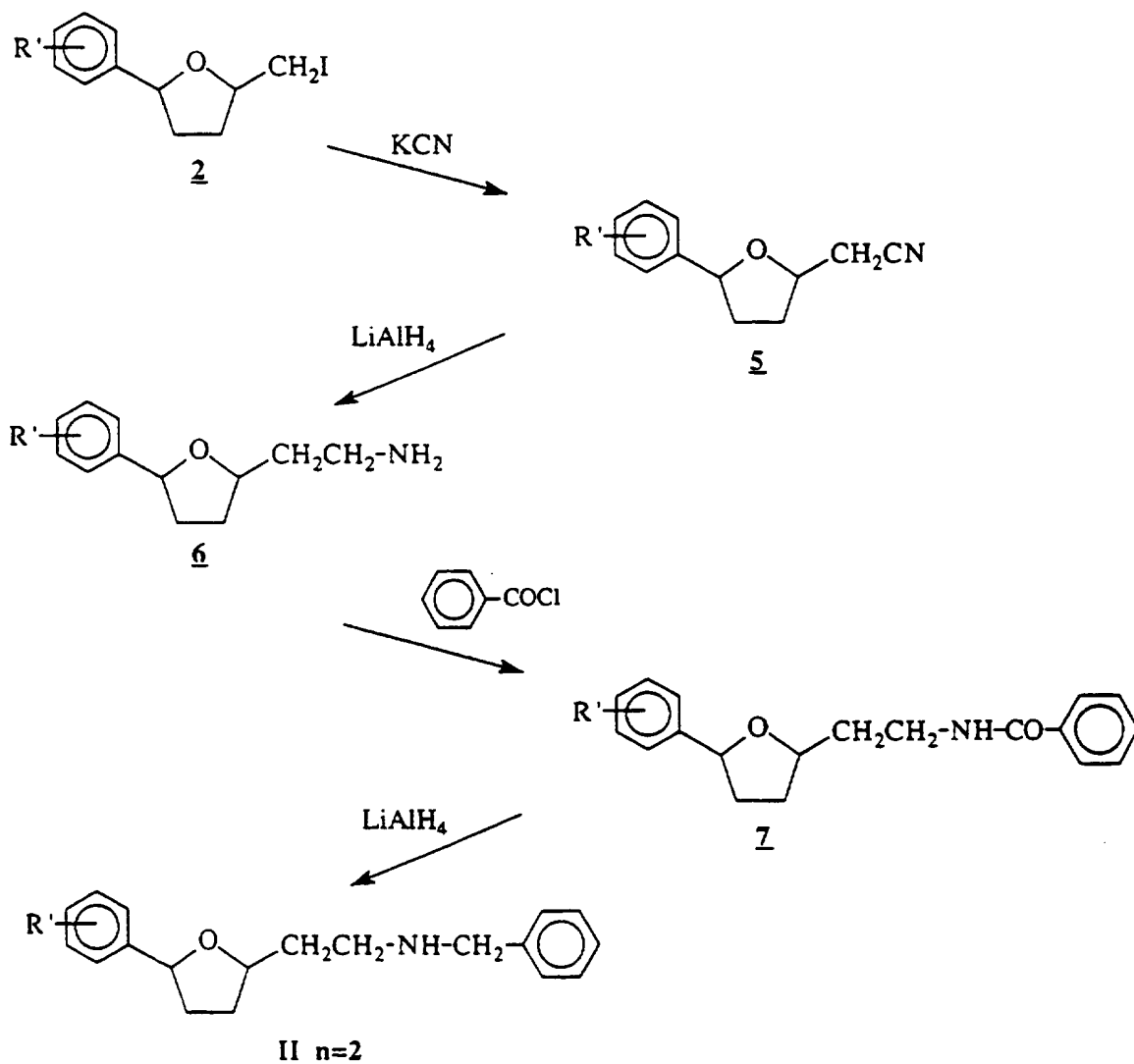
35

40

45

50

55



Reaktionsschema 4

5

10

15

20

25

30

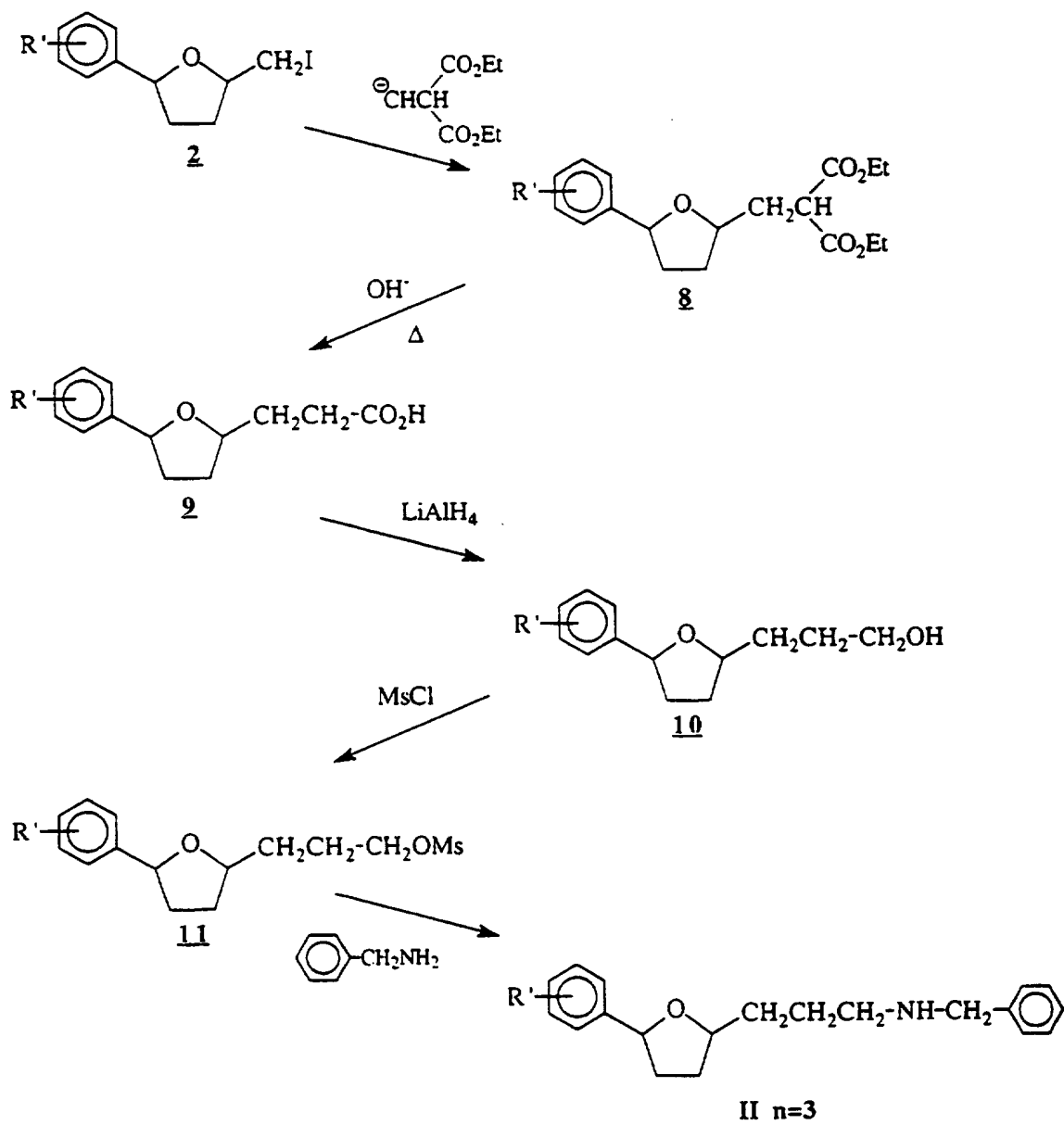
35

40

45

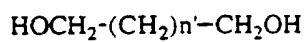
50

55



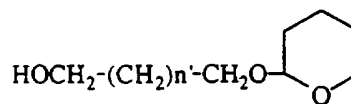
Reaktionsschema 5

5

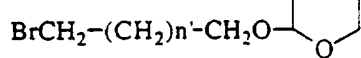


10

dihydropyran

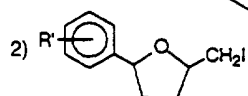
**12**

15

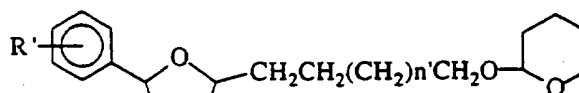
 $\text{Br}_2, \text{P}(\text{Ph})_3$ **13**

20

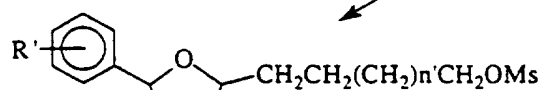
1) Mg



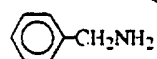
25

**14**

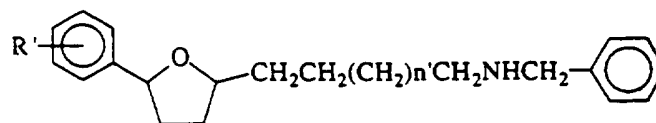
30

**15**

35



40

**II** $n > 3$

45

50

55

Reaktionsschema 6

5

10

15

20

25

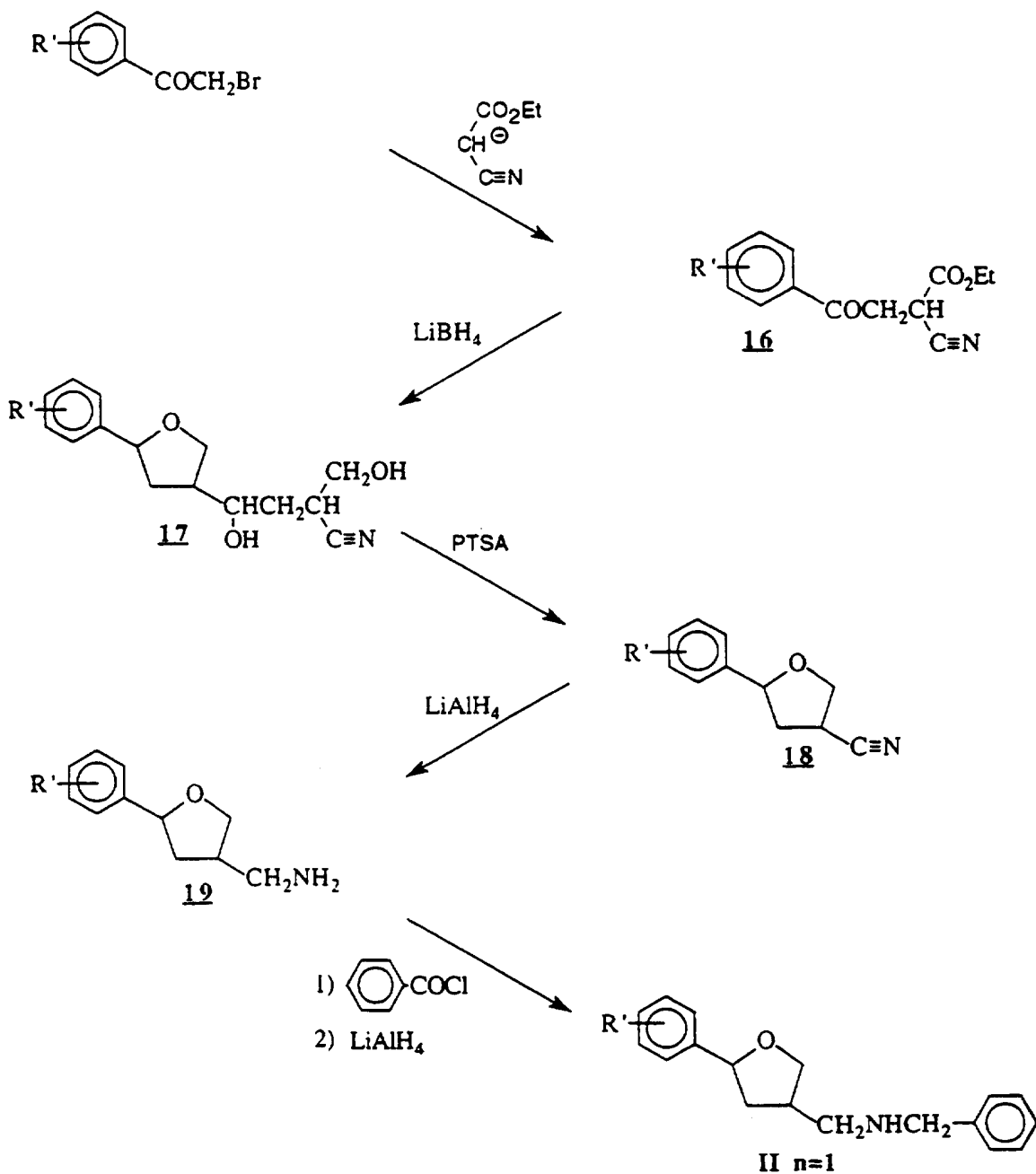
30

35

40

45

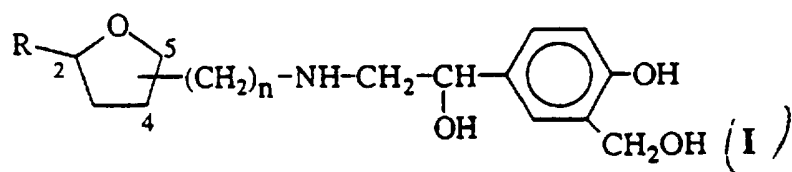
50



Patentansprüche

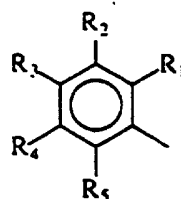
55

1. N-(2,4- oder 2,5-disubstituiertes Tetrahydrofurylalkyl)-N-(phenylethyl- β -ol)aminderivat in racemischer oder enantiomerer Form der allgemeinen Formel I



10 worin

- R bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Heteroarylgruppe, einen Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest der Formel



20

worin die Reste R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkylsulfonylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen;

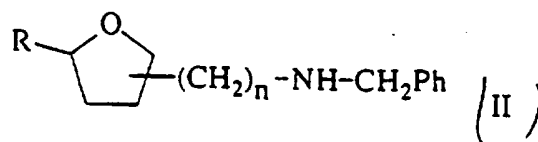
- n ist 1 bis 10;

oder pharmazeutisch zulässige Salze hiervon.

30

2. Verfahren zur Herstellung eines Derivates nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

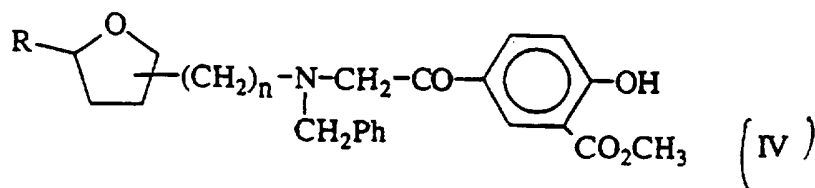
- Kondensation eines substituierten Benzylamins der allgemeinen Formel II



40

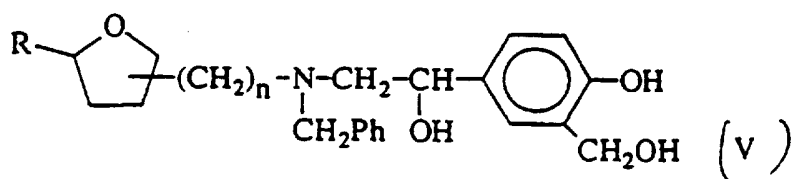
mit Methyl-5-bromacetylsalicylat (III), in einem protischen Lösungsmittel oder Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis Siedepunkt der Reaktionsmischung in 2 bis 18 h,

- darauffolgender Reduktion in inerter Atmosphäre mit einem Hydrid als Reduktionsmittel in einem ätherischen Lösungsmittel in 2 bis 8 h bei einer Temperatur von 0 °C bis Raumtemperatur der so erhaltenen Verbindung IV der Formel



55

- und schließlich Debenzylierung der Verbindung V der Formel



10 durch Hydrogenierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators bei 2-5,5 bar, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 40 ° C in 10 min bis 5 h.

- 15 3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Katalysator in der letzten Stufe aus Pd/C und PtO₂ ausgewählt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Debenzylierung mit PtO₂ bei Raumtemperatur in 10 bis 30 min bei 4-5,5 bar ausgeführt wird, wenn R für eine Heteroarylgruppe oder einen durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest steht.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Debenzylierung mit Pd/C bei 2-3,5 bar ausgeführt wird, wenn R für eine Alkylgruppe oder einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Alkoxy- oder Alkylsulfonylreste substituierten Phenylrest steht.
- 25 6. Pharmazeutische Masse, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie ein Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz eines solchen Derivates in Mischung mit einem pharmazeutisch zulässigen Verdünnungsmittel oder Träger enthält.