

(11) *Número de Publicação:* **PT 101308 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)

C09B062/01 A C09B062/03 B
C09B062/09 B C09B062/25 B
D06P001/38 B D06P003/10 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.07.15	(73) <i>Titular(es):</i> SOC. CONSEILS RECH. APPL. SCI. (S.C.R.A.S.) 51/33 RUE DU DOCTEUR BLANCHIE 75016 PARIS FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1992.07.17 GB 9215274	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1994.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> PIERRE BRAQUET COLETTE BROQUET SERGE AUVIN FR FR FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 07/99 1999.07.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS N-DERIVADOS DE (FENILETIL-BETA-OL)-AMINAS

(57) *Resumo:*

DERIVADOS DE (FENILETIL)-AMINAS



Modalidade e n.º (11)	I.D.	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
101308		15 JUL 1993	

Requerente (71): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société Anonyme, francesa, industrial e comercial, com sede em 51/53 rue du Docteur Blanche, 75016 Paris França

Inventores (72): Serge Auvin, Pierre Braquet e Colette Broquet, residentes em França

Reivindicação de prioridade(s) (30)

Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido
----------------	----------------	---------------

17.07.1992	GB	9215274.3
------------	----	-----------

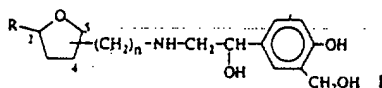
Figura (para interpretação do resumo)

Epigrafe: (54)

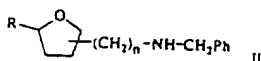
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS
N-DERIVADOS DE (FENILETIL- β -OL)-
-AMINAS"

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de N-[2,4- ou 2,5-(tetrahydrofuril10)-alquil]-N-(fenilet11- β -ol)-amina, na forma racémica ou na forma de um enantiómero de fórmula geral I



na qual R representa vários radicais e n tem um valor compreendido de 1 a 10, compreendendo o referido processo
- a condensação de uma benzilamina substituída de fórmula geral II



com 5-bromoacetil-salicilato de metilo III, em seguida a redução e finalmente a desbenzilação.



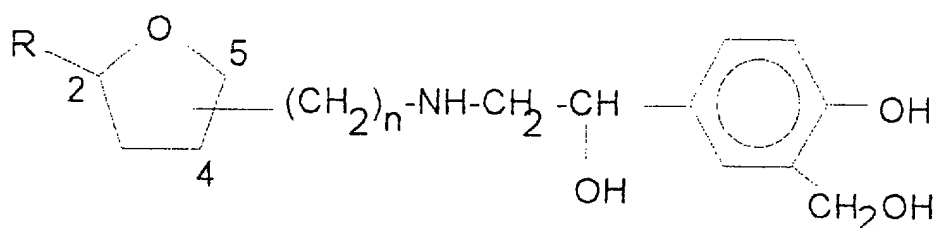
DESCRIÇÃO

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS N-DERIVADOS DE (FENILETIL- β -OL)-AMINAS

Descrição

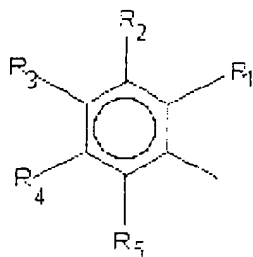
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação dos N-derivados de (feniletil- β -ol)-aminas. Estes produtos são agonistas de receptores β -adrenérgicos.

A invenção revela um processo para a preparação de um derivado de N-[2,4- ou 2,5-(tetrahydrofurilo dissustituído)-alquil]-N-(feniletil- β -ol)-amina, numa forma racêmica ou como enantiômero, de fórmula geral I



na qual

-R representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 10 átomos de carbono; um grupo heteroarilo, um radical fenilo ou um radical fenilo substituído de fórmula



na qual os radicais R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 , independentemente uns dos outros, representam um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um radical alcoxi contendo 1 a 5 átomos de carbono, ou um radical alquilsulfonilo contendo 1 a 5 átomos de carbono;

- n tem os valores 1 a 10;

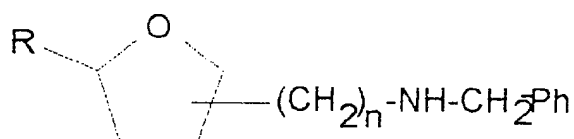
e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Estes sais são formados a partir de ácidos orgânicos ou minerais, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fumárico ou maleico.

O estado da técnica actual pode ser ilustrado pelo pedido de patente britânica nº 2 230 775, pedido de patente britânica nº 2 140 800 e pedido de patente europeia nº 422 889; os pedidos de patente citados referem-se a compostos de tipo éter, com uma ligação éter em vez da cadeia $-(CH_2)_n-$ dos compostos da presente invenção.

De acordo com a invenção o processo para a preparação de um composto de fórmula I compreende os seguintes passos:

- condensação de uma benzilamina substituída de fórmula geral

II

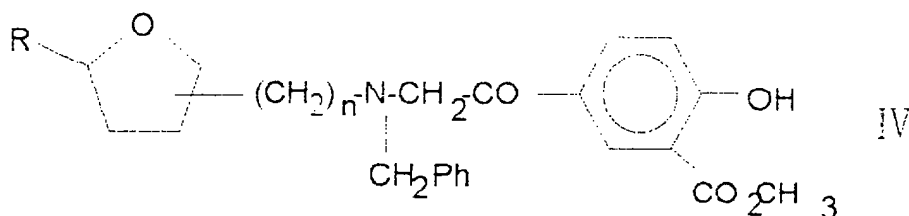


II

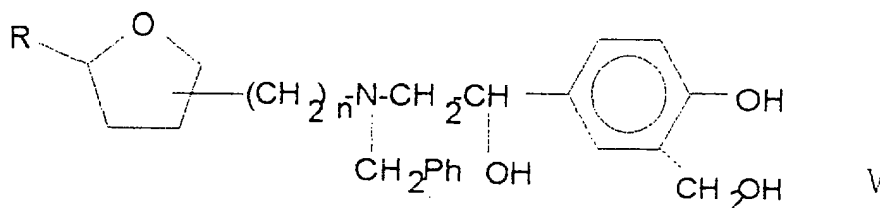
com 5-bromoacetil-salicilato de metilo III, num dissolvente prótico ou acetonitrilo, na presença de trietilamina, a uma temperatura compreendida desde a temperatura ambiente até ao ponto de ebulição da mistura reactiva, durante 2 a 18 horas,

- em seguida a redução, sob atmosfera inerte, com um hidreto

como agente redutor, num dissolvente de tipo éter, durante 2 a 8 horas, a uma temperatura compreendida desde 0°C até à temperatura ambiente, do composto IV assim obtido de fórmula

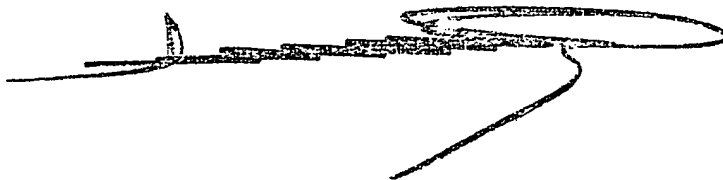


- e finalmente, a desbenzilação do composto V de fórmula



por hidrogenação na presença de um catalisador apropriado, a uma pressão de 2 a $5,5 \times 10^2$ kPa, a uma temperatura compreendida desde a temperatura ambiente até 40°C, durante 10 minutos até 5 horas.

De acordo com a invenção a reacção de condensação pode ser realizada num dissolvente prótico tal como, por exemplo, sulfóxido de dimetilo. Na reacção de redução o agente redutor usado pode ser de preferência um hidreto, tal como por exemplo LiAlH_4 ; a reacção pode ser realizada num dissolvente de tipo éter, tal como por exemplo tetrahydrofurano ou éter dietílico. Na reacção de desbenzilação o catalisador apropriado pode ser escolhido de entre Pd/C ou PtO_2 . Numa forma de realização preferida, quando R representa um grupo heteroarilo ou um radical fenilo substituído por um ou mais átomos de halogéneo, a desbenzilação pode ser realizada com o catalisador PtO_2 , à temperatura ambiente, durante 10 a 30 minutos e a uma pressão de 4 a $5,5 \times 10^2$ kPa. Numa outra forma de realização preferida, quando R representa um grupo alquilo ou um radical fenilo eventualmente substituído por um ou mais radicais alcoxi ou alquilsulfonilo, a desbenzilação pode ser realizada



com Pd/C (a 10%) a uma pressão de $2 - 3,5 \times 10^2$ kPa.

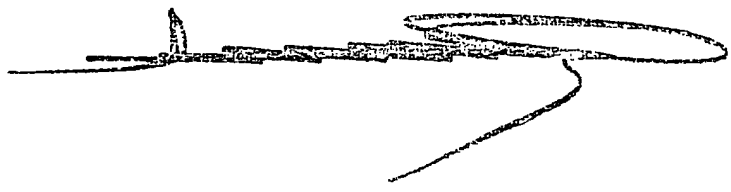
O processo de preparação anterior pode ser ilustrado pelo esquema de reacções 1. Os isómeros cis e trans dos compostos de fórmula I podem ser obtidos quer por HPLC preparativa dos compostos racémicos, ou a partir dos isómeros cis/trans de compostos intermediários. Estes compostos podem ser separados em diferentes fases da síntese, particularmente quando R representa um radical arilo. Cada um dos compostos cis e trans é uma mistura de dois enantiómeros que podem ser obtidos por síntese assimétrica.

A bromocetona de fórmula III pode ser obtida por um rearranjo de Fries do éster fenólico do salicilato de metilo, seguido pela bromação da metilcetona.

Os compostos de partida de fórmula II são compostos novos e podem ser obtidos por várias vias de acordo com as posições dos substituintes e do número de átomos de carbono n na cadeia de alquilo. A benzilamina pode ser condensada com um composto heterocíclico de ciclopentilo substituído por um halogenoalquilo, ou um correspondente mesilato do álcool.

Os vários processos para a preparação dos compostos de partida de fórmula II podem ser ilustrados pelos esquemas de reacções 2 a 6 anexos; os esquemas de reacções 2, 3, 4 e 5 ilustram a síntese do composto de partida de fórmula II com uma dissustituição nas posições 2,5, representando R um grupo fenilo eventualmente substituído e sendo n = 1, 2, 3 e n >3, respectivamente; para além disso, o esquema de reacção 6 descreve a síntese do composto de partida de fórmula II com uma dissustituição em posição 2,4 e no qual R representa um grupo fenilo eventualmente substituído e n = 1. Obviamente, quando R representa um heteroarilo ou um grupo alquilo, os esquemas de reacção podem ser idênticos aos descritos nos esquemas de reacção 2 a 6 anteriores.

Na descrição do processo de preparação de qualquer dos compostos de partida de fórmula II tal como são ilustrados adiante e mais especificamente quando R representa um radical fenilo substituído, adiciona-se uma letra como índice ao número do composto para simplificar e distinguir os diferentes substituintes para um determinado valor de n. Esta convenção, válida para toda a presente especificação, é a seguinte :



Substituição	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	Índice
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) Processo para a preparação do composto de partida de fórmula II dissustituído na posição 2,5 com n = 1

A-1) Processo de acordo com o esquema de reacção 2 para a preparação do composto de fórmula II no qual R = arilo

Compostos com o grupo 5-aril-5-hidroxi-penteno - 1

Os aldeídos usados são em geral compostos comerciais. Para a preparação do composto 1g o aldeído foi obtido a partir de iodovanilina, de acordo com o método de A. S. Thomson (Tetrahedron Letters, vol. 31, pág. 6953, 1990).

A reacção foi realizada sob atmosfera de argon. Adicionou-se ao reagente de Grignard obtido a partir de 11 g (80 mmol) de 4-bromobuteno e 2 g (80 mmol) de magnésio em tetrahidrofurano (THF), 50 mmol do aldeído apropriado em 100 ml de THF, à temperatura ambiente. Manteve-se a agitação durante 1 hora. A

mistura reactiva foi abafada com uma solução aquosa a 10% de cloreto de amônio e foi extraída com clorofórmio. Depois do tratamento pós-reactivo habitual o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (éter de petróleo/acetato de etilo 80:20, depois 70:30) obtendo-se o álcool 1 como um produto viscoso.

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

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

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

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

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

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

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

Todos os álcoois apresentam em espectroscopia de ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) os seguintes sinais:

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

Compostos com o grupo 2-aril-5-iodometil-tetrahidrofurano - 2

Uma solução homogeneizada do álcool 1 (71 mmol) em 250 ml de éter e 70 ml de água foi arrefecida a 0°C. Adicionaram-se-lhe em pequenas porções 8,9 g (1,5 equivalentes) de bicarbonato de sódio (NaHCO₃). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 noite. Adicionou-se-lhe uma solução de tiosulfato de sódio (a 10%). Após a decantação e lavagem a fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia instantânea (éter de petróleo/acetato de etilo 80:20, depois 30:70) obtendo-se o composto 2 na forma de uma mistura (rendimento cerca de 80 - 85%). Em alguns casos podem ser isolados os isómeros cis e trans.

Composto 2_a: R_f(cis) = 0.25 R_f(trans) = 0.31 (EP/AcOEt 95:5)

Composto 2_b: R_f(cis) = 0.29 R_f(trans) = 0.35 (EP/AcOEt 70:30)

Composto 2_c: R_f(rac) = 0.39 (EP/AcOEt 08:20)

Composto 2_d: R_f(rac) = 0.70 (EP/AcOEt 95:5)

Composto 2_e: R_f(cis) = 0.36 R_f(trans) = 0.45 (EP/AcOEt 90:10)

Composto 2_f: R_f(rac) = 0.48 (EP/AcOEt 95:5)

IR (cm⁻¹): ν_{C-O-C} = 1600, ν_{OCH₃} = 1120

¹H-NMR (100 Mhz, CDCl₃ TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans: 5.0 (m, 1H, H₂); 4.3 (m, 1H, H₅); 3.3 (m, 2H CH₂l); 2.5-1.7 (m, 4H, CH₂-CH₂)

Composto cis: 4.9 (m, 1H, H₂); 4.1 (m, 1H, H₅).

Quando o radical fenilo é substituído por um ou mais grupos alquilsulfonilo a síntese do composto de fórmula II pode ser realizada através dos compostos intermediários 3 e 4, como se mostra no esquema de reacção 2.

2-(3'-metoxi-4'-propiloxi-5'-metilsulfonil-fenil)-5-hidroxi-metil-tetra-hidrofurano 3

Uma solução de ácido m-cloroperbenzoico anidro (m-CPBA)(14,7 g, 85,2 mmol) em 100 ml de diclorometano anidro foi adicionada lentamente a 0°C a uma solução de 6,3 g (21,3 mmol) do álcool 1g em 200 ml de diclorometano anidro. Manteve-se a agitação à temperatura ambiente durante uma noite, em seguida adicionou-se uma solução saturada de tiosulfato de sódio. Após decantação a fase orgânica foi lavada com uma solução 1 N de hidróxido de sódio, em seguida com água, e secou-se. Após a eliminação do dissolvente o resíduo assim obtido foi purificado através de uma coluna de sílica-gel (eluente CH₂Cl₂/MeOH 98:2), obtendo-se um produto viscoso (5,12 g, rendimento 70%).

TLC : R_f = 0.43 (CHCl₃/MeOH 95:5)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3500; ν_{CH₃SO₂} = 1310

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

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

Mesilato de 2-(3'-metoxi-4'-propiloxi-5'-metilsulfonil-fenil)-5-hidroxi-metil-tetra-hidrofurano 4

O mesilato 4 foi obtido por acção de cloreto de mesilo (MeSO₂Cl) sobre o composto 3 e foi usado sem qualquer purificação adicional no passo seguinte.

TLC : R_f = 0.54 (CHCl₃/MeOH 95:5)

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

Compostos com o grupo 2-aril-5-benzilaminometil-tetrahidrofurano - II

Uma solução de benzilamina (4 equivalentes) e ou do diodeto 2 (42 mmol) ou do mesilato 4 em 200 ml de acetonitrilo anidro foi aquecida ao refluxo durante 5 horas, depois foi evaporada até à secura e o resíduo foi tomado em 250 ml de clorofórmio. Depois da lavagem com água e secagem eliminou-se o dissolvente. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia instantânea (eluente CHCl₃ em seguida CHCl₃/MeOH 95:5). Foi obtida a amina com um rendimento de cerca de 70

- 75%.

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

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

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

Composto II_d: $R_f(\text{rac}) = 0.42$ (CHCl₃/MeOH 90:10)

Composto II_e: $R_f(\text{cis}) = 0.26$ $R_f(\text{trans}) = 0.25$ (CHCl₃/MeOH 96:4)

Composto II_f: $R_f(\text{rac}) = 0.25$ (AcOEt)

Composto II_g: $R_f(\text{rac}) = 0.25$ (CHCl₃/MeOH 95:5)

IR (cm⁻¹): $\nu_{\text{NH}} = 3300$

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans: 4,9 (t, 1H, H₂); 4,3 (m, 1H, H₅); 3,8 (d, 2H, NCH₂⊖); 2,7 (d, 2H, CH₂N).

Composto cis: 4,1 (m, 1H, H₅); 2,8 (d, 2H, CH₂N).

Os enantiómeros do composto II(cis) e do composto II(trans) podem ser obtidos separadamente a partir dos correspondentes enantiómeros 2(cis) e 2(trans), respectivamente, ou 3(cis) e 3(trans) respectivamente, de acordo com o processo descrito anteriormente (ver A-1) Preparação do composto II).

Os referidos enantiómeros dos compostos 2 ou 3 podem ser obtidos por oxidação do correspondente álcool 1 seguida por redução assimétrica e ciclização. A síntese dos referidos enantiómeros é ilustrada adiante para o composto II_b de acordo com os seguintes passos sucessivos 1' e 2'.

Passo 1': 2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-pentanona

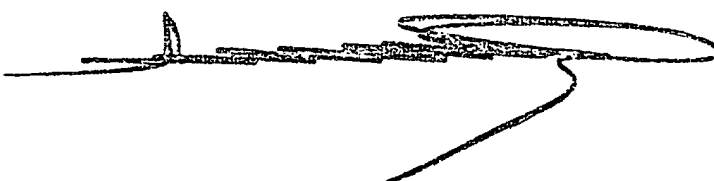
Uma solução do álcool 1_b (4 mmol) em CH₂Cl₂ (3 ml) foi adicionada gota a gota a uma mistura de clorocromato de piridínio (1,5 equivalentes), acetato de sódio (0,04 equivalentes) e celite (1,5 g) em CH₂Cl₂ anidro (8 ml) a 0°C sob atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura reactiva aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante cerca de 4 horas (acompanhamento por TLC). Os insolúveis foram eliminados por filtração. O filtrado foi evaporado e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia instantânea (EP/AcOEt 70:30), obtendo-se a cetona na forma de um sólido branco (rendimento 81%).

Ponto de fusão: p.f. = 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, ⊖) ; 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=)

Passo 2': 2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-(-)-hidroxipenteno

Este passo foi realizado de acordo com Brown H. C., J. Org. Chem. 50, 5446 (1985).

Adicionou-se gota a gota uma solução de (-) cloreto de DIP (β -clorodiiso-pinocanfocil-borano) (1,4 equivalentes) em THF anidro (4,5 ml) a uma solução da cetona (31,8 mM) em THF anidro (45 ml) a 0°C sob agitação. Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante uma noite. O dissolvente foi evaporado e o residuo assim obtido foi tomado em éter dietílico e adicionou-se-lhe dietil-etanolamina (2,2 equivalentes). Decorridos 30 minutos os insolúveis foram eliminados por filtração e lavou-se com pentano. A eliminação do filtrado produziu um produto viscoso que foi purificado por cromatografia instantânea (EP/AcOEt 3:1) obtendo-se o álcool (-) (65%).

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

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

O álcool (+) pode ser obtido de acordo com o processo descrito acima mas utilizando (+) DIPCl em vez de (-) DIPCl.

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

Os compostos 2_b(+)trans e 2_b(-)trans podem ser obtidos de acordo com o processo descrito acima (A-1) Preparação do composto 2) partindo-se dos álcoois apropriados 1_b(+)trans e 1_b(-)trans respectivamente.

Composto 2_b(+) trans: $[\alpha]_D^{23} = +47.05$ (CHCl₃, 1.27 g/100 ml)

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

Os compostos II_b(+)trans e II_b(-)trans podem ser obtidos de acordo com o processo descrito acima (ver A-1: Preparação do composto II), a partir dos compostos apropriados 2_b(+)trans e 2_b(-)trans, respectivamente.

Composto II_b(+) trans: $[\alpha]_D^{23} = +34.545$ (CHCl₃, 2.2 g/100 ml)

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

A-2) Processo para a preparação do composto II no qual R = heteroarilo

2-(4'-piridil)-5-hidroxi-penteno 1

O composto 1 foi obtido como se descreve acima e purificado por cromatografia instantânea (eluente: AcOEt) produzindo-se um óleo castanho (60%)

TLC : $R_f = 0.19$ (AcOEt)

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{piridina}} = 1620$ e 1590 .

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) : 8.5 (m, 2H, $\text{H}_{\alpha}\text{N}$) ; 7.3 (m, 2H, H aromático) ; 5.8 (m, 1H, HC=) ; 5 (m, 2H, C=CH_2) ; 4.7 (t, 1H, CHOH) ; 1.9-2.2 (m, 5H, OH e 2CH_2).

2-(4'-piridil)-5-iodometil-tetrahidrofurano 2

Este composto foi obtido a partir do correspondente álcool 1, como se descreve acima, e foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EP/AcOEt 30:70 e depois 20:80) (70%).

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

IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{piridina}} = 1600$ e 1460 ; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1050$

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS, δ) : 8.5 (m, 2H, $\text{H}_{\alpha}\text{N}$) ; 7.3 (m, 2H, 2H aromático) ; 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'-piridil)-5-benzilaminometil-tetrahidrofurano II

Esta amina foi obtida a partir do correspondente composto 2, como se descreve acima, e foi purificada por cromatografia instantânea (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:10 e depois 80:20 e 70:30).

TLC: $R_f = 0.40$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 70:30).

A-3) Composto de partida II no qual R = alquilo

Os passos sucessivos para a preparação dos compostos 1, 2 e II respectivamente, são realizados nas mesmas condições que foram descritas acima (ver A-1).

B) Processo para a preparação do composto de partida II dissustituído nas posições 2,5, com $n = 2$

B-1) Processo de acordo com o esquema de reacção 3 para a preparação do composto II no qual R = arilo

Compostos com o grupo 2-aril-5-cianometil-tetrahidrofurano 5

Uma mistura de 2-aril-5-iodometil-tetrahydrofurano 2 e cianeto de potássio (1,5 equivalentes) em 20 ml de sulfóxido de dimetilo foi aquecida a 80°C durante 3 horas. Depois do arrefecimento adicionaram-se-lhe 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio e o produto foi extraído com éter. A eliminação do dissolvente deixa um residuo que cristalizou ou que foi purificado por cromatografia através de uma coluna de sílica-gel (eluente EP/AcOEt 50:50 e depois 40:60). Os compostos 5 foram obtidos com um rendimento da ordem de 70 - 75%.

Composto 5_h : R_f (cis) = 0.32 R_f (trans) = 0.38 (EP/AcOEt 70:30)

Composto 5_i : R_f (cis) = 0.34 R_f (trans) = 0.41 (EP/AcOEt 40:60)

O composto 5_hcis e 5_icis são compostos viscosos. Composto 5_itrans: pf.: 98-100°C.

IR (cm⁻¹): $\nu_{C=N}$ = 2240

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans: 5.1 (m, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅) ; 2.7 (m, 2H, CH₂CN).

Composto cis: 4.9 (m, 1H, H₂) ; 4.3 (m, 1H, H₅).

Compostos com o grupo 2-aril-5-(β -amino-etil)-tetrahydrofurano - 6

A redução do nitrilo 5 foi efectuada com LiAlH₄ (3 equivalentes) em THF à temperatura ambiente. Depois da hidrólise em condições básicas o produto foi extraído com clorofórmio, foi seco e eliminou-se o dissolvente. O óleo viscoso 6 assim obtido foi utilizado sem purificação. Rendimento bruto 80%.

Composto 6_h : R_f (cis) = 0.28 R_f (trans) = 0.35 (CHCl₃/MeOH/NH₃ 80:19:1)

Composto 6_i : R_f (cis) = 0.25 R_f (trans) = 0.31 (CHCl₃/MeOH/NH₃ 80:19:1)

IR (cm⁻¹): ν_{NH_2} = 3350 - 3300

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) sinais principais :

Composto trans : 4.8 (m, 1H, H₂) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 2.9 (m, 2H, CH₂N).

Composto cis : 4.7 (m, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 1H, H₅).

Compostos com o grupo 2-aril-5-(β -benzoilamino-etil)-tetrahydrofurano - 7

Uma solução de cloreto de benzoilo (1 equivalente) em diclorometano foi adicionada lentamente a 0°C a uma mistura da amina 6 e trietilamina (1,1 equivalentes) em diclorometano. Manteve-se a agitação durante 1 hora. Após a filtração o dissolvente foi eliminado e o produto foi purificado por uma coluna de sílica-gel (eluente CHCl₃/MeOH 98:2 e em seguida 97:3)(rendimento 90%).

Composto 7_h : R_f (cis) = 0.52 R_f (trans) = 0.60 (CHCl₃/MeOH/NH₃ 97:3)


Composto 7_i: R_f (cis) = 0.50 R_f (trans) = 0.57 (CHCl₃/MeOH/NH₃ 97:3)

IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3300 ; ν_{CO} = 1710

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais principais:

Composto trans : 7.7 (m, 2H, H α to CO) ; 4.9 (m, 1H, H₂) ; 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.4 (m, 2H, CH₂NCO).

Composto cis : 4.8 (m, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 1H, H₅).

Compostos com o grupo 2-aril-5-(β -benzilamino-etil)-tetrahydrofurano - II

Os compostos II foram obtidos por redução da amida I com LiAlH₄ ao refluxo em THF. O produto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de sílica-gel (eluente CHCl₃ e depois CHCl₃/MeOH 95:5)(rendimento cerca de 70%).

Composto II_h : R_f (cis) = 0.28 R_f (trans) = 0.30 (CHCl₃/MeOH 90:10)

Composto II_i : R_f (cis) = 0.24 R_f (trans) = 0.29 (CHCl₃/MeOH 90:10)

IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3300

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) sinais principais:

Composto trans : 4.9 (m, 1H, H₂) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.7 (s, 2H, NCH₂○) ; 2.8 (m, 2H, CH₂N)

Composto cis : 4.8 (m, 1H, H₂) ; 4.1 (m, 1H, H₅).

B-2) Processo para a preparação do composto II no qual R = alquilo ou heteroarilo

Os passos sucessivos para a preparação dos compostos 5, 6, 7 e II respectivamente, podem ser realizados como foi descrito acima (ver B-1).

C) Processo para a preparação do composto de partida II dissustituído nas posições 2,5 com n = 3

C-1) Processo de acordo com o esquema de reacção 4 para a preparação do composto II no qual R = arilo

Compostos com o grupo 2-aril-5-(β -dicarboxietil-etil)-tetrahydrofurano - 8



A uma suspensão de hidreto de sódio (1,1 equivalentes) em 50 ml de THF anidro adicionou-se gota a gota uma solução de malonato de etilo (1 equivalente). Manteve-se sob agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se depois a 0°C 2-aril-5-iodometil-tetrahidrofurano 2 (1 equivalente) dissolvido em THF, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 30 horas. Depois do arrefecimento o iodeto de sódio foi separado por filtração. O dissolvente foi evaporado e eliminado e o resíduo foi dissolvido em éter e lavado. Depois do tratamento pós-reactivo habitual o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EP/AcOEt 90:10 e em seguida 80:20) produzindo um óleo viscoso incolor com um rendimento de cerca de 60%.

Composto δ_j : R_f (cis) = 0.28 R_f (trans) = 0.31 (EP/AcOEt 70:30)

Composto δ_k : R_f (rac) = 0.51 (EP/AcOEt 70:30)

IR (cm⁻¹): ν_{CO} = 1740 e 1730.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) sinais principais:

Composto trans: 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 5 H, H₅ e 2 OCH₂CH₃) ; 3.65 [t, 1H, CH(CO₂Et)₂] ; 1.2 (m, 6H, 2 CH₃)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H₂).

Compostos com o grupo 2-aril-5-(β -carboxi-etil)-tetrahidrofurano - 9

Uma solução etanólica de hidróxido de potássio (2,05 equivalentes) foi adicionada lentamente a uma solução do diéster 8 em etanol. Passadas 1,5 horas (monossaponificação, acompanhada por TLC) a mistura foi aquecida ao refluxo uma noite, foi evaporada à secura e tomada em água. A fase aquosa foi primeiro extraída com clorofórmio, foi depois acidificada e extraída de novo com clorofórmio. A eliminação do dissolvente produziu o diácido (rendimento 98%). A descarboxilação foi obtida aquecendo o diácido num banho de óleo a 120°C até que cessasse a evolução de dióxido de carbono (cerca de 1 hora). Depois do arrefecimento o ácido 9 foi obtido com um rendimento quantitativo.

IR (cm⁻¹): ν_{OH} quelato = 3400-3300 ; ν_{CO} = 1730 .

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais principais:

Composto trans : 5.7 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (q, 1H, H₅) ; 2.6 (m, 2H, CH₂CO)

Composto cis : 7.3 (1H, OH) ; 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.1 (m, 1H, H₅).

Compostos com o grupo 2-aril-5-(γ -hidroxi)-propil-tetrahidrofurano - 10

A redução do ácido 9 por LiAlH₄ (2,5 equivalentes) a

temperatura ambiente conduziu ao álcool 10. A purificação foi realizada por meio de uma coluna de sílica-gel (eluente AcOEt/EP 90:10 e depois AcOEt puro). Rendimento: 79%.

Composto 10_j : R_f (cis) = 0.28 R_f (trans) = 0.328 (AcOEt/EP 90:10)

Composto 10_k : R_f (rac) = 0.40 (AcOEt)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3400

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) sinais principais:

Composto trans : 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 1H, H₅) ; 4.1 (m, 2H, CH₂OH) ; 2.8 (1H, OH).

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.1 (m, 3H, H₅ e CH₂OH) ; 2.6 (1H, OH).

Compostos com o grupo mesilato de 2-aril-5-(γ -hidroxi)-propil)-tetrahidrofurano - 11

O mesilato foi obtido por acção de cloreto de mesilo em diclorometano na presença de trietilamina à temperatura ambiente. O produto foi usado no passo seguinte sem purificação.

Composto 11_j : R_f (cis) = 0.52 R_f (trans) = 0.49 (AcOEt)

Composto 11_k : R_f (rac) = 0.60 (AcOEt)

IR (cm⁻¹): ν_{SO_2} = 1360 e 1180

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) sinais principais:

Composto trans : 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 3H, H₅ e CH₂OMs) ; 2.9 (s, 3H, SO₂Me)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (t, 2H, CH₂OMes) ; 4 (m, 1H, H₅).

Sinais específicos para o composto 11_k : 5.3 (m, 1H, H₂)

Compostos com o grupo 2-aril-5-[N-benzil- δ -aminopropil]-tetrahidrofurano - II

A condensação do mesilato 11 e da benzilamina foi realizada em acetonitrilo fervente, de acordo com o processo já descrito (ver A-1) Processo de acordo com o esquema 2, passo 3). A purificação por cromatografia através de uma coluna de sílica-gel (eluente CHCl₃/MeOH 95:5 e em seguida 90:10) produziu o composto II (rendimento aproximado 60%).

Composto II_j : R_f (cis) = 0.48 R_f (trans) = 0.55 (CHCl₃/MeOH 80:20)

Composto II_k : R_f (rac) = 0.51 (CHCl₃/MeOH 80:20)

C-2) Processo para a preparação do composto II no qual R = alquilo ou heteroarilo

Os passos sucessivos para a preparação dos compostos 8, 9,

10, 11 e II respectivamente, podem ser realizados como foi descrito acima (ver C-1).

D) Processo para a preparação do composto de partida II dissustituído nas posições 2,5 com $n = 7$

D-1) Processo de acordo com o esquema de reacção 5 para a preparação do composto II no qual R = arilo

2-(bromohexil-oxi)-tetrahidropirano 13

Este composto foi obtido pela bromação de 2-(hidroxihexil-oxi)-tetrahidropirano, o qual pode ser preparado a partir de 1,6-hexanodiol e dihidropirano.

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

4.6 (m, 1H, O-CH-O) ; 3.7 (m, 2H, $2\text{H}_{\alpha\text{O}}$) ; 3.3 (t, 4H, OCH_2 e CH_2Br) ; 1.9-1.3 (m, 14H, 7CH_2).

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[tetrahidropirano-2-oxihexil]-tetrahydrofurano 14

Uma mistura de Cu(I)I (0,7 mmol) e do composto 2b (trans) em 20 ml de THF anidro foi arrefecida a -40°C , sob atmosfera de azoto. O reagente de Grignard preparado a partir do composto 13 em THF foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos, elevou-se até à temperatura ambiente e em seguida aqueceu-se ao refluxo durante 6 horas. Depois do isolamento habitual o produto foi cromatografado (eluente AcOEt) produzindo-se o composto 14, trans (60%). R_f (trans) = 0.51 (AcOEt)

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

6.8 (s, 2H, $\odot$) ; 5 (m, 2H, H_2) ; 4.6 (m, 1H, O-CH-O) ; 4.2 (m, 1H, H_5) ; 3.9 (d, 9H, $3\text{CH}_3\text{O}$) ; 3.3 (t, 2H, CH_2O) ; 2.6-1.7 (m, 16H, 2H_3 , 2H_4 , 6CH_2).

Os seguintes passos sucessivos para a preparação dos compostos 15 e II podem ser realizados como foi descrito acima (ver esquema de reacção 4).

D-2) Processo para a preparação do composto II no qual R = alquilo ou heteroarilo

Os passos sucesivos para a preparação dos compostos 12, 13, 14, 15 e II respectivamente, podem ser realizados como foi descrito acima (ver D-1).

E) Processo para a preparação do composto de partida II dissustituído nas posições 2,4 com n = 1

E-1) Processo de acordo com o esquema de reacção 6 para a preparação do composto II no qual R = arilo

Compostos com o grupo 4-aril-4-oxo-2-ciano-butirato de etilo - 16

A uma suspensão de hidreto de sódio (1,1 equivalentes) em THF anidro adicionou-se gota a gota 5,8 g (52 mmol) de cianoacetato de etilo dissolvidos em 100 ml de THF. A mistura foi agitada ainda mais 30 minutos e depois foi arrefecida a 0°C e adicionou-se-lhe lentamente uma solução de 52 mmol de bromometil-aril-cetona em 150 ml de THF. Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e aqueceu-se depois ao refluxo durante 1 hora. A hidrólise seguida por uma extracção com clorofórmio produziu, depois do isolamento habitual, um produto. A purificação deste por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente EP/AcOEt 60:40) originou o composto 16.

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

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

IR (cm⁻¹): $\nu_{CN} = 2240$; $\nu_{CO_2Et} = 1730$; $\nu_{CO} = 1680$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais principais:

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

Compostos com o grupo 4-aril-2-ciano-1,4-diol-butano - 17

O composto 17 foi obtido por redução das fracções éster e cetona do composto 16, com LiBH₄ (2,2 equivalentes) em THF à temperatura ambiente. Depois do tratamento habitual a purificação por cromatografia de coluna com sílica-gel (eluente AcOEt/EP 80:20 e depois 90:10 e finalmente AcOEt) produziu o diol 17 (rendimento 75%).

Composto 17_m : R_f (rac) = 0.31 (AcOEt)

Composto 17_n : R_f (rac) = 0.39 (AcOEt)

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

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais principais:

5.35 (t, 2H, CHOH) ; 3.8 (m, 2H, CH₂OH) ; 3.15 (m, 1H, CHCN) ; 2.7 (2H, 20H permutável com D₂O) ; 1.9 (m, 2H, CH₂CHCN)

Compostos com o grupo 4-aril-2-ciano-tetrahidrofurano - 18

Uma mistura do diol 17 (28 mmol) e 0,2 g de ácido p-tolueno-sulfônico em 100 ml de benzeno anidro foi aquecida ao refluxo num aparelho dotado de um dispositivo de Dean e Stark, durante 5 horas. Depois da eliminação do dissolvente o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (eluente EP/AcOEt 60:0) obtendo-se o composto 18 na forma de isômeros cis, trans (rendimento 75-78%).

Composto 18_m : R_f (cis) = 0.36 R_f (trans) = 0.41 (EP/AcOEt 50:50)

Composto 18_n : R_f (cis) = 0.46 R_f (trans) = 0.58 (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm⁻¹): ν_{CN} = 2240 ; ν_{C-O-C} = 1010

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

Composto trans : 5 (t, 1H, H₂) ; 4.4 e 4.1 (2m, 2H, 2H₅) ; 2.7 e 2.1 (2m, 2H, H₃)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.3 e 4.1 (2m, 2H, 2H₅) ; 2.7 e 2.1 (2m, 2H, H₃).

Compostos com o grupo 4-aril-2-amino-metil-tetrahidrofurano - 19

A redução do nitrilo 18 com LiAlH₄ conduziu à amina 19 (rendimento 89%).

Composto 19_m : R_f (rac) = 0.49 (CHCl₃/MeOH/NH₃ 80:19:1)

Composto 19_n : R_f (rac) = 0.51 (CHCl₃/MeOH/NH₃ 80:19:1)

IR (cm⁻¹): ν_{NH_2} = 3400 e 3350

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

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

Compostos com o grupo 4-aril-2-(N-benzil-aminometil)-tetrahidrofurano - II

A amina 19 foi condensada com cloreto de benzoilo e a amida assim obtida foi reduzida com LiAlH₄. O produto II assim obtido foi purificado por uma coluna de sílica-gel (eluente CHCl₃/MeOH 98:2 e seguidamente 95:5).

Composto II_m : R_f (rac) = 0.38 (CHCl₃/MeOH 98:2)

Composto II_n : R_f (rac) = 0.40 (CHCl₃/MeOH 98:2)

IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3300

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ) :

7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 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) Processo para a preparação do composto II no qual R = alquilo ou heteroarilo

Os passos sucessivos para a preparação dos compostos 16, 17, 18, 19 e II respectivamente podem ser realizados como é descrito acima (ver E-1).

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção.

Exemplo 1

2-fenil-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma disssubstituição em posição 2,5, no qual n = 1 e R = fenilo

Passo 1:

2-fenil-5-[N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminometil-tetrahidrofurano IV

Uma solução de sacilitato de metil-5-bromoacetilo III (1,05 equivalentes) em 100 ml de acetonitrilo anidro foi adicionada gota a gota a uma solução da amina II apropriada (28 mmol) e de trietilamina (1,1 equivalentes) em 120 ml de acetonitrilo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante mais 2,5 horas, depois foi concentrada até à secura e o resíduo foi tomado em clorofórmio. Depois do tratamento habitual o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EP/AcOEt 90:10 a 70:30) obtendo-se o composto IV (71%). M = 473 g

TLC : R_f (rac) = 0.47 (EP/AcOEt 60:40)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3100 ; ν_{CO_2Me} = 1690 ; ν_{CO} = 1670

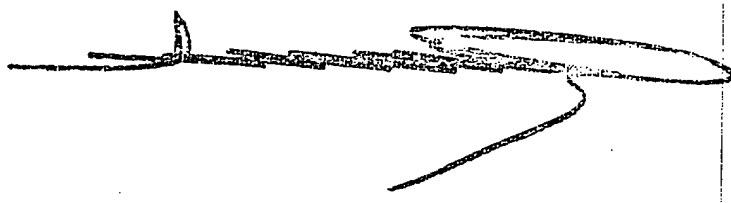
¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais carcterísticos :

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_{2'}) ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H_{5'}) ; 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.85 (m, 7H, CO₂Me, NCH₂CO, NCH₂ $\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Composto cis : 4.2 (m, 1H, H₅) ; 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Passo 2:

2-fenil-5-[[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano V



A uma suspensão de LiAlH_4 (3 equivalentes) em 50 ml de tetrahidrofurano anidro (THF), arrefecida a 0°C sob atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota uma solução do composto IV tal como foi obtido acima (16 mmol) em 100 ml de THF. Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 1,5 horas. A mistura reactiva foi abafada em meio básico. Depois da extracção com clorofórmio e o tratamento habitual o resíduo foi purificado por cromatografia (AcOEt/EP 80:20 e seguidamente AcOEt) obtendo-se o composto V (77%). $M = 447 \text{ g}$

TLC : R_f (rac) = 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)

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

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H_2) ; 4.5 (m, 3H, H_5 e CH_2OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH_2NCH_2).

Composto cis : 4.8-4.5 (m, 4H, H_2 , H_5 e CH_2OH).

Passo 3:

2-fenil-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido por hidrogenólise do composto V obtido anteriormente, em metanol, na presença de Pd/C a 10%, a uma pressão de $2,7 \times 10^2 \text{ kPa}$ durante 2 a 4 horas. O catalisador foi removido por filtração e o dissolvente foi eliminado. O produto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5 e em seguida 90:10) obtendo-se o composto I (73%). A pureza foi confirmada por cromatografia de camada fina (TLC) e HPLC . $M = 343 \text{ g}$

TLC : R_f (rac) = 0.16 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20).

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

TRmin = 12.5 eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

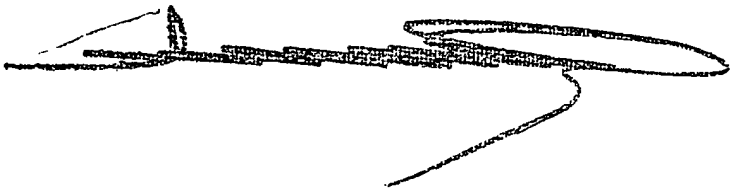
IR (cm^{-1}), bandas gerais de absorção :

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

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado aquecendo ao refluxo durante 5 minutos uma mistura equimolecular do composto I obtido anteriormente e ácido fumárico, em etanol absoluto.

Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): pf(rac) = 98



Exemplo 2

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma dissustituição em posição 2,5, no qual n = 1 e R = 3,4,5-trimetoxifenilo

Passo 1:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxifenil)]-aminometil-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto de partida II apropriado (71%).

M = 549 g

TLC : R_f (cis) = 0.42 R_f (trans) = 0.38 (EP/AcOEt 60:40)

IR (cm⁻¹) : ν_{OH} = 3100; ν_{CO_2Me} = 1690, ν_{CO} = 1670

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H₂) ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H₅) ; 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.4 (m, 1H, H₅) , 3.85 (m, 7H, C=2Me, NCH₂CO, NCH₂ $\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Composto cis : 4.2 (m, 1H, H₅) ; 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Passo 2:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[[N-benzil-N-[β-hidroxi-β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (77%).

M = 523 g

TLC : R_f (cis) = 0.41 R_f (trans) = 0.43 (AcOEt)

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos :

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 3H, H₅ e CH₂OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Composto cis : 4.3-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ e CH₂OH).

Passo 3:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V obtido acima (71%).

M = 433 g

TLC : R_f (cis) = 0.25 R_f (trans) = 0.21 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

TRmin (cis) = 12.4; TRmin (trans) = 7.2 eluente MeOH/H₂O/TFA 50:50:0.5 % - débito 0.5ml/min)

IR (cm⁻¹), bandas gerais de absorção :

ν_{OH} e ν_{NH} = 3400-3300 ; $\nu_{C=O}$ = 1590 ; ν_{C-OH} = 1220 ; ν_{C-O-C} = 1040 ; ν_{OCH_3} = 1130

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 1)

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

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

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido anteriormente e ácido fumárico. Pontos de fusão (°C): pf(cis) = 111-113 pf(trans) = 124.

Exemplo 3

2-(2',3',4'-trimetoxifenil)-5-N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma diss substituição em posição 2,5, no qual n = 1 e R = 2,3,4-trimetoxifenilo

Passo 1:

2-(2',3',4'-trimetoxifenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxifenil)]-aminometil-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito acima (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto de partida II apropriado (76%).

M = 549 g

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

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3100 ; ν_{CO_2Me} = 1690 ; ν_{CO} = 1670

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_{2'}) ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H_{5'}) ; 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.85 (m, 7H, CO₂Me, NCH₂CO, NCH₂ $\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Passo 2:

2-(2',3',4'-trimetoxifenil)-5-[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminometil]-tetrahydrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito acima (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV obtido anteriormente (80%).

M 0 523 g

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

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4,5 (m, 3H, H₅ e CH₂OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Composto cis : 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ e CH₂OH).

Passo 3:

2-(2',3',4'-trimetoxifenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahydrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V obtido acima. Os isômeros cis e trans são separados por HPLC preparativa (70%). M = 433 g

TLC : R_f (cis) = 0.37 R_f (trans) = 0.32 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

TRmin(cis) = 47; TRmin(trans) = 45 eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 ‰ - débito 1ml/min)

IR (cm⁻¹), bandas gerais de absorção :

ν_{OH} e ν_{NH} = 3400-3300 ; $\nu_{\odot}$ = 1590 ; ν_{COH} = 1220 ; ν_{C-O-C} = 1040 ; ν_{OCH_3} = 1130

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I obtido

anteriormente e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(trans) = 145.

Exemplo 4

2-(2'-clorofenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahydrofurano

Composto I com uma diss substituição na posição 2,5, no qual n = 1 e R = 2-clorofenilo

Passo 1:

2-(2'-clorofenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminometil-tetrahydrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1), partindo-se do composto de partida II apropriado (69%).

M = 493.5 g

TLC : R_f (cis) = 0.26 R_f (trans) = 0.21 (EP/AcOEt 80:20)

IR (cm⁻¹): ν_{OH} = 3100 ; ν_{CO₂Me} = 1690 ; ν_{CO} = 1670

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos :

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H₂') ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H₅') ; 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.85 (m, 7H, CO₂Me, NCH₂CO, NCH₂ $\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Composto cis : 4.2 (m, 1H, H₅) ; 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Passo 2:

2-(2'-clorofenil)-5-[N-benzil-N-[β-hidroxi-β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)-etil]-aminometil]-tetrahydrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV obtido acima (75%).

M = 467.5 g

TLC : R_f (cis) = 0.41 R_f (trans) = 0.44 (EP/AcOEt 10:90)

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 3H, H₅ e CH₂OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Composto cis : 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, 5 e CH₂OH).

Passo 3:

2-(2'-clorofenil)-5-N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxietil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V obtido acima na presença de PtO_2 em vez de Pd/C (73%). $M = 377,5 \text{ g}$

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

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

TRmin(cis) = 38; TRmin(trans) = 35 (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

IR (cm^{-1}), bandas gerais de absorção :

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

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): pf(cis) = 60 pf(trans) = 80

Exemplo 5

2-(3'-clorofenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma dissustituição em posição 2,5, no qual $n = 1$ e $R = 3\text{-clorofenilo}$

Passo 1:

2-(3'-clorofenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxi-fenil)]-aminometil]-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto de partida II apropriado (79%).

$M = 493.5 \text{ g}$

TLC : R_f (cis) = 0.23 R_f (trans) = 0.29 (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), sinais característicos :

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_{2'}) ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H_{5'}) ; 4.8 (t, 1H, H₂) ; 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.85 (m, 7H, CO₂Me, NCH₂CO, NCH₂ $\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH₂N).

Composto cis : 4.2 (m, 1H, H₅) ; 2.9 (d, 2H, CH₂N).

Passo 2:

2-(3'-clorofenil)-5-[[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima. M = 467.5 g

TLC : R_f (cis) = 0.35 R_f (trans) = 0.33 (EP/AcOEt 20:80)

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 3H, H₅ e CH₂OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Composto cis : 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ e CH₂OH).

Passo 3:

2-(3'-clorofenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxietil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V obtido acima na presença de PtO₂ em vez de Pd/C (73%). M = 377,5 g

TLC : R_f (cis) = 0.17 R_f (trans) = 0.14 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin(cis) = 35 ; T_Rmin(trans) = 32.5 (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 % - débito 1 ml/min)

IR (cm⁻¹), bandas gerais de absorção :

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

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(cis) = 72 pf (trans) = 84

Exemplo 6

2-(2'-fluorfenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma diss substituição na posição 2,5, no qual n = 1 e R = 2-fluorfenilo

Passo 1:

2-(2'-fluorfenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminometil-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto de partida II apropriado (78%).

M = 477.5 g

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

IR (cm^{-1}) : ν_{OH} = 3100 ; $\nu_{\text{CO}_2\text{Me}}$ = 1690 ; ν_{CO} = 1670

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

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_2) ; 8.1 (2d, 1H, H_6) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H_5) ; 4.8 (t, 1H, H_2) ; 4.4 (m, 3H, H_5) ; 3.85 (m, 7H, CO_2Me , NCH_2CO , $\text{NCH}_2\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH_2N).

Composto cis : 4.2 (m, 1H, H_5) ; 2.9 (d, 2H, CH_2N).

Passo 2:

2-(2'-fluorfenil)-5-[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil-aminometil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV obtido acima (78%).

M = 451 g

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

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

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H_2) ; 4.5 (m, 3H, H_5 e CH_2OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH_2NCH_2).

Composto cis : 4.8-4.5 (m, 4H, H_2 , H_5 e CH_2OH).

Passo 3:

2-(2'-fluorfenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V obtido acima, na presença de PtO_2 em vez de Pd/C (75%). $M = 361 \text{ g}$

TLC : R_f (rac) = 0.16 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

$T_{R\text{min}}$ (rac) = 16.5 ; (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

IR (cm^{-1}), bandas gerais de absorção :

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

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I obtido acima e ácido fumárico.
Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): $\text{pf}(\text{rac}) = 170$

Exemplo 7

2-(3'-metoxi-4'-propiloxi-5'-metilsulfonil-fenacil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma diss substituição na posição 2,5, no qual $n = 1$ e $R = 3\text{-metoxi-4-propiloxi-5-metilsulfonil-fenilo}$

Passo 1:

2-(3'-metoxi-4'-propiloxi-5'-metilsulfonil-fenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminometil-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto de partida II apropriado (74%).

$M = 625 \text{ g}$

TLC : R_f (rac) = 0.33 (CH_2Cl_2)

IR (cm^{-1}) : ν_{OH} = 3100 ; $\nu_{\text{CO:Me}}$ = 1690 ; ν_{CO} = 1670

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

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_2) ; 8.1 (2d, 1H, H_6) ; 7.3 (m, 5H, $\odot$) ; 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 , $\text{NCH}_2\odot$) ; 2.8 (d, 2H, CH_2N).

Composto cis : 4.2 (m, 1H, H_5) ; 2.9 (d, 2H, CH_2N).

Passo 2:

2-(3'-metoxi-4'-propiloxi-5'-metilsulfonil-fenil)-5-[N-benzil-N-[β-hidroxi-β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV obtido acima (76%).

M = 599 g

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

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.1 (1H, OH) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 3H, H₅ e CH₂OH) ; 2.8-2.7 (m, 4H, CH₂NCH₂).

Composto cis : 4.8-4.5 (m, 4H, H₂, H₅ e CH₂OH).

Passo 3:

2-(3'-metoxi-4'-propiloxi-5'-metilsulfonil-fenil)-5-N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V obtido acima (75%). Os isômeros cis e trans são separados por HPLC preparativa. M = 509 g

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

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5μ, Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin (cis) = 23 ; T_Rmin (trans) = 19 (eluente MeOH/H₂O/TFA 60:40:0.5 ‰ - débito 0.6ml/min)

IR (cm⁻¹), bandas gerais de absorção :

ν_{OH} e ν_{NH} = 3400-3300 ; ν_C = 1590 ; ν_{C=O} = 1220 ; ν_{C-O-C} = 1040 ; ν_{SO₂Me} = 1305 ;

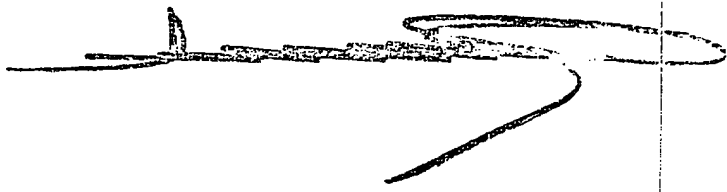
ν_{COH₃} = 1140

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(cis) = 156 pf(trans) = 126

Exemplo 8

2-(3',4'-dimetoxifenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano



Composto I com uma disssubstituição na posição 2,5, no qual n = 1 e R = 3,4-dimetoxifenilo.

Os passos 1 a 3 foram realizados como foi descrito anteriormente (ver exemplo 1, passos 1 a 3) obtendo-se o composto pretendido. M = 403 g

TLC : R_f (cis) = 0.27 ; R_f (trans) = 0.22 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C18-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

$T_{R\text{min}}$ (cis) = 13.6 ; $T_{R\text{min}}$ (trans) = 6.5 (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 50:50:0.5 % - débito 0.5ml/min)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): pf(cis) = 118 pf(trans) = 129

Exemplo 9

2-(4'-metoxifenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxietil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma disssubstituição na posição 2,5, no qual n = 1 e R = 4-metoxifenilo.

Os passos 1 a 3 foram realizados como foi descrito anteriormente (ver exemplo 1, passos 1 a 3) obtendo-se o composto pretendido. M = 373 g

TLC : R_f (cis) = 0.22 ; R_f (trans) = 0.19 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

$T_{R\text{min}}$ (cis) = 45 ; $T_{R\text{min}}$ (trans) = 41 (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): pf(cis) = 101 pf(trans) = 112

Exemplo 10

2-(2',6'-diclorofenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxietil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma disssubstituição em posição 2,5, no qual n =

1 e R = 2,6-diclorofenilo.

Os passos 1 a 3 foram realizados como foi descrito anteriormente (ver exemplo 4, passos 1 a 3) para se obter o composto pretendido. M = 412 g

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

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin (cis) = 39 ; (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(rac) = 92

Exemplo 11

2-propil-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahydrofurano

Composto I com uma diss substituição em posição 2,5, no qual n = 1 e R = propilo

Os passos 1 a 3 foram realizados como foi descrito anteriormente (ver exemplo 1, passos 1 a 3) para se obter o composto pretendido. M = 309 g

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

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin (cis) = 8.3 (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 1)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(rac) = 127.

Exemplo 12

2-(4'-piridil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahydrofurano

Composto I com uma diss substituição em posição 2,5, no qual n = 1 e R = 4'-piridilo.

Passo 1:

2-(4'-piridil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminometil-terahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do correspondente composto de partida de fórmula II (69%).

M = 474 g.

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

Passo 2:

2-(4'-piridil)-5-[[N-benzil-N-[β-hidroxi-β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminometil]-terahidrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do correspondente composto IV (78%).

M = 448 g

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

Passo 3:

2-(4'-piridil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-terahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do correspondente composto V na presença de PtO₂ em vez de Pd/C (72%). M = 344 g

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

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5μ, Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_R min (rac) = 12 (eluente MeOH/H₂O/TFA 15:85:0.5 % - débito 0.6ml/min)

IR (cm⁻¹), bandas gerais de absorção :

ν_{OH} e ν_{NH} = 3400-3300 ; ν_O = 1590 , ν_{C OH} = 1220 ; ν_{C-O-C} = 1040 ; ν_{piridina} = 1600 e 1560

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 1)

Exemplo 13

2-fenil-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminoetil]-terahidrofurano

Composto I com uma diss substituição em posição 2,5, no qual n = 2 e R = fenilo

Passo 1:

2-fenil-5-[[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminoetil-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto II apropriado (73%).

TLC : R_f (cis) = 0.47 R_f (trans) = 0.43 (EP/AcOEt 60:40)

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

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_{2'}) ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (s, 5H, $\odot$ CH₂) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 1H, H₅) ; 4.1 (s, 5H, NCH₂CO e CO₂Me) ; 3.8 (2H, NCH₂ $\odot$) ; 2.7 (t, 2H, CH₂N) ; 2.4-1.5 (m, 8H, H₃, H₄, 2CH₂ da cadeia)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H₂).

Passo 2:

2-fenil-5-[[N-benzil-N-[[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminoetil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (70%).

M = 445 g

TLC : R_f (cis) = 0.24 R_f (trans) = 0.28 (CHCl₃/MeOH 95:5)

IR (cm⁻¹) : ν_{OH} = 3400

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.7 (s, 2H, CH₂OH) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 4.15 (m, 1H, CHOH) ; 3.9 e 3.5 (2d, 2H, NCH₂ $\odot$)

Composto cis : 4.7 (m, 4H, H₅, H₂, e CH₂OH).

Passo 3:

2-fenil-5-[N[[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminoetil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito

anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V tal como foi obtido acima (71%). M = 355 g

TLC : R_f (cis) = 0.48 R_f (trans) = 0.40 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin (cis) = 52 ; T_Rmin (trans) = 48 (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 %o - débito 1ml/min)

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 2)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(cis) = 145 pf(trans) = 130.

Exemplo 14

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminoetil]-tetrahydrofurano

Composto I com uma diss substituição em posição 5, no qual n = 2 e R = 3,4,5-trimetoxifenilo

Passo 1:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[[N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxi-fenil)]-aminoetil]-tetrahydrofurano IV

O composto IV foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto II apropriado.

TLC : R_f (cis) = 0.40 R_f (trans) = 0.28 (EP/AcOEt 50:50)

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

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ): sinais característicos:

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H₂) ; 8.1 (2d, 1H, H₆) ; 7.3 (s, 5H, $\odot$ CH₂) ; 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.2 (m, 1H, H₅) ; 4.1 (s, 5H, NCH₂CO e CO₂Me) ; 3.8 (2H, NCH₂ $\odot$) ; 2.7 (t, 2H, CH₂N) ; 2.4-1.5 (m, 8H, H₃, H₄, 2CH₂ da cadeia)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H₂).

Passo 2:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminoetil]-tetrahydrofurano V

O composto V foi obtido de acordo com o processo descrito

anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (72%).

M = 535 g

TLC : R_f (cis) = 0.60 R_f (trans) = 0.65 (CHCl₃/MeOH 80:20)

IR (cm⁻¹) : ν_{OH} = 3400

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃, TMS, δ), sinais característicos:

Composto trans : 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.7 (s, 2H, CH₂OH) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 4.15 (m, 1H, CHOH) ; 3.9 e 3.5 (2d, 2H, NCH₂)

Composto cis : 4.7 (m, 4H, H₅, H₂, e CH₂OH).

Passo 3:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminoetil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi obtido de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo3) partindo-se do composto V tal como foi obtido acima (74%). M = 455 g

TLC : R_f (cis) = 0.18 R_f (trans) = 0.13 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5 μ , Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin (cis) = 24 ; T_Rmin (trans) = 19.5 (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 %o - débito 1ml/min)

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 2)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(cis) = 180 pf(trans) = 220.

Exemplo 15

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminopropil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma diss substituição em posição 2,5, no qual n = 3 e R = 3,4,5-trimetoxifenilo

Passo 1:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxi-fenacil)-aminopropil]-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto II apropriado (75%).

TLC : R_f (cis) = 0.38 R_f (trans) = 0.26 (EP/AcOEt 50:50)

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

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

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_2) ; 8.1 (2d, 1H, H_6) ; 7.3 (s, 5H, CH_2) ; 4.9 (t, 1H, H_2) ; 4.2 (m, 1H, H_5) ; 4.1 (s, 5H, NCH_2CO e CO_2Me) ; 3.8 (2H, NCH_2) ; 2.7 (t, 2H, CH_2N) ; 2.4-1.5 (m, 8H, H_3 , H_4 , 2CH_2 da cadeia)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H_2).

Passo 2:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-etil]-aminopropil]-tetrahydrofurano V

O composto V foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (78%).

M = 547 g

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

IR (cm^{-1}) : ν_{OH} = 3400

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

Composto trans : 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 e 3.5 (2d, 2H, NCH_2)

Composto cis : 4.7 (m, 4H, H_5 , H_2 , e CH_2OH).

Passo 3:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminopropil]-tetrahydrofurano I

O composto I foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V tal como foi obtido acima (72%).

M = 457 g

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

HPLC : coluna de fase inversa 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 (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 %o - débito

1ml/min)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 3)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): pf(cis) = 205 pf(trans) = 162

Exemplo 16

2-(2'-clorofenil)-5-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminopropil]-tetrahydrofurano

Composto I com uma dissustituição em posição 2,5, no qual n = 3 e R = 2-clorofenilo

Passo 1:

2-(2'-clorofenil)-5-[N-benzil-N-(3'-metoxycarbonil-4'-hidroxi-fenacil)-aminopropil]-tetrahydrofurano IV

O composto IV foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto II apropriado (75%).

TLC : R_f (rac) = 0.40 (EP/AcOEt 70:30)

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

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

Composto trans : 11.2 (1H, OH) ; 8.5 (d, 1H, H_2) ; 8.1 (2d, 1H, H_6) ; 7.3 (s, 5H, CH_2) ; 4.9 (t, 1H, H_2) ; 4.2 (m, 1H, H_5) ; 4.1 (s, 5H, NCH_2CO e CO_2Me) ; 3.8 (2H, NCH_2) ; 2.7 (t, 2H, CH_2N) ; 2.4-1.5 (m, 8H, H_3 , H_4 , 2CH_2 da cadeia)

Composto cis : 4.8 (t, 1H, H_2).

Passo 2:

2-(2'-clorofenil)-5-[N-benzil-N-[β -hidroxi- β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)-etil]-aminopropil]-tetrahydrofurano V

O composto V foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (79%).

M = 491.5 g

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

IR (cm^{-1}) : ν_{OH} = 3400

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



Composto trans : 4.9 (t, 1H, H₂) ; 4.7 (s, 2H, CH₂OH) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 4.15 (m, 1H, CHOH) ; 3.9 e 3.5 (2d, 2H, NCH₂○)

Composto cis : 4.7 (m, 4H, H₅, H₂, e CH₂OH).

Passo 3:

2-(2'-clorofenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminopropil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V tal como foi obtido acima, na presença de PtO₂ em vez de Pd/C (73%). M = 401,5 g

TLC : R_f (rac) = 0.14 (CHCl₃/MeOH 80:20)

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5μ, Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin(rac) = 19.4 (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 ‰ - débito 1ml/min)

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 3)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(rac) = 210

Exemplo 17

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-5-[N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminoheptil-tetrahidrofurano

Composto I com uma disssubstituição em posição 2,5, no qual n = 7 e R = 3,4,5-trimetoxifenilo

Os passos 1 a 3 foram realizados como foi descrito anteriormente (ver exemplo 1, passos 1 a 3) obtendo-se o composto pretendido. M = 513 g

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

HPLC : coluna de fase inversa C₁₈-5μ, Nucleosil 125, CFCC 3F 10386 ; 150 x 4.6 mm :

T_Rmin(trans) = 35 (eluente MeOH/H₂O/TFA 25:75:0.5 ‰ - débito 1ml/min)

¹H-NMR : δ (ppm) (ver quadro 4)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. Ponto de fusão (°C): pf(trans) = 156

Exemplo 18

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-4-[N-β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma dissustituição em posição 2,4, no qual n = 1 e R = 3,4,5-trimetoxifenilo

Passo 1:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-4-[N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxi-fenacil)-aminometil]-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se da amina II apropriada (rendimento 69%).

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

IR (cm^{-1}) : ν_{CO} (éster e acetona) = 1690

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

4.7 (m, 1H, H_2) ; 4.2-3.5 (m, 16H, 4 CH_3O , NCH_2CO , NCH_2O) ; 2.7-1.7 (m, 5H, 2 H_3 , 1 H_4 e CH_2N).

Passo 2:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-4-[N-benzil-N-[β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2) partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (rendimento 70%).

TLC : R_f (rac) = 0.27 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 85:15)

IR (cm^{-1}) : ν_{OH} = 3450-3300

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

11 OH fenólico ; 7.3-6.8 (m, 8H, H_8 e H_9 , H_{10} , H_{11}) ; 6.5 (d, 2H, H_7) ; 4.8 (m, 3H, OH, H_2 , e H_{12}) ; 3.8 (m, 14H, 3 CH_3O , 2 H_5 , NCH_2O e H_8) ; 2.6-1.9 (m, 8H, 30H, H_6 , H_7 e H_4).

Passo 3:

2-(3',4',5'-trimetoxifenil)-4-[N-β-(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)-β-hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

Depois da hidrogenólise do composto V o composto I assim

obtido foi purificado por cromatografia através de uma coluna de sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5, 90:10 e em seguida 70:30).

(74%). $M = 433$ g

TLC : R_f (rac) = 0.23 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:20)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 5)

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

$T_{R\text{min}} = 7.5$ (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 %o - débito 1ml/min)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e ácido fumárico. $M = 549$ g; ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 118°C .

Exemplo 19

2-(2'-clorofenil)-4-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano

Composto I com uma disssubstituição em posição 2,4, no qual $n = 1$ e $R = 2$ -clorofenilo

Passo 1:

2-(2'-clorofenil)-4-[N-benzil-N-(3'-metoxicarbonil-4'-hidroxi-fenacil)]-aminometil]-tetrahidrofurano IV

O composto IV foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 1) partindo-se do composto II apropriado (rendimento 67%).

TLC : R_f (rac) = 0.46 (EP/AcOEt 50:50)

IR (cm^{-1}) : ν_{CO} (éster e acetona) = 1690

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

4.7 (m, 1H, H_2) ; 4.2-3.5 (m, 7H, CH_3O , NCH_2CO , NCH_2N) ; 2.7-1.7 (m, 5H, 2H_3 , 1H_4 e CH_2N).

Passo 2:

2-(2'-clorofenil)-4-[N-benzil-N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxifenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano V

O composto V foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 2), partindo-se do composto IV tal como foi obtido acima (rendimento 71%).

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

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

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

11 OH fenólico ; 7.3-6.8 (m, 8H, $\odot$ e H_9 , H_{10} , H_{11}) ; 4.8 (m, 3H, OH, H_2 , e H_{12}) ; 3.8 (m, 5H, 2H_5 , $\text{NCH}_2\odot$ e H_8) ; 2.6-1.9 (m, 8H, 30H , H_6 , H_7 e H_4).

Passo 3:

2-(2'-clorofenil)-4-[N-[β -(3'-hidroximetil-4'-hidroxi-fenil)- β -hidroxi-etil]-aminometil]-tetrahidrofurano I

O composto I foi preparado de acordo com o processo descrito anteriormente (ver exemplo 1, passo 3) partindo-se do composto V tal como foi obtido acima, na presença de PtO_2 em vez de Pd.

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

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

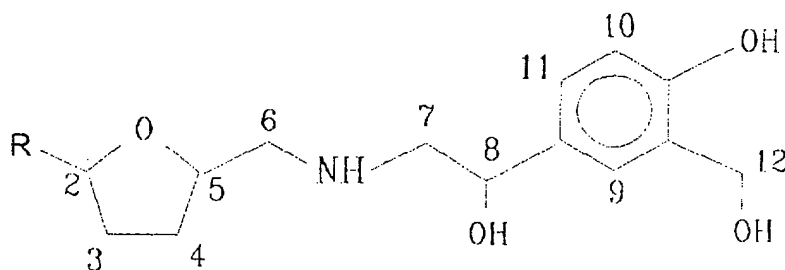
$T_{\text{Rmin}} = 38$ (eluente $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 25:75:0.5 % - débito 1ml/min)

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) (ver quadro 5)

O sal fumarato foi preparado utilizando o composto I tal como foi obtido acima e 'acido fumárico. $M = 493,5$ g; ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 79°C .

Quadro 1

$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CD_3OD , TMS, δ): os prótons permutáveis não são visíveis. δ (ppm) de acordo com a seguinte fórmula:



Exemplo 1 : Racémico : 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 e H_8) ; 2.8 (m, 4H, H_6 e H_7) ; 2.3-1.7 (m, 4H, H_3 e H_4)

Exemplo 2 : Trans : 7.4-6.9 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁) ; 6.8 (s, 2H, $\odot$) ; 5.2 (m, 3H, H₂ e H₁₂) ; 4.7 (m, 2H, H₅ e H₈) ; 3.9 (d, 9H, 3CH₃O) ; 3.15 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.5-1.9 (m, 4H, H₃ e H₄)
Cis : 5 (m, 3H, H₂ e H₁₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅)

Exemplo 3 : Trans : 7.2-6.9 (2m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁ e $\odot$) ; 5.3 (m, 1H, H₂) ; 5.1 (s, 2H, H₁₂) ; 4.9 (m, 1H, H₅) ; 4.7 (m, 1H, H₈) ; 3.9 (d, 9H, 3CH₃O) ; 3.15 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.5-1.9 (m, 4H, H₃ e H₄)
Cis : 4.5 (m, 1H, H₅)

Exemplo 4 : Trans : 7.6-7.3 (m, 6H, H₉, H₁₁ e $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 5.5 (t, 1H, H₂) ; 4.9 (m, 3H, H₁₂ e H₈) ; 4.7 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.6-1.9 (m, 4H, H₃ e H₄)
Cis : 5.4 (t, 1H, H₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅) ; 3.3 (m, 4H, H₆ e H₇)

Exemplo 5 : Trans : 7.6-7.3 (m, 6H, H₉, H₁₁ e $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 5.3 (t, 1H, H₂) ; 4.8 (m, 4H, H₁₂, H₈ e H₅) ; 3.1 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.6-1.7 (m, 4H, H₃ e H₄)
Cis : 4.4 (m, 1H, H₅) ; 3.3 (m, 4H, H₆ e H₇)

Exemplo 6 : Racêmico : 7.5-7 (m, 6H, H₉, H₁₁ e $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 5.4 (m, 1H, H₂) ; 4.7 (m, 3H, H₈ e H₁₂) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 3.1 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.6-1.7 (m, 4H, H₃ e H₄)

Exemplo 7 : Trans : 7.6-7 (m, 4H, H₉, H₁₁ e $\odot$) ; 6.9 (d, 1H, H₁₀) ; 4.9 (m, 1H, H₂) ; 4.7 (m, 3H, H₁₂ e H₈) ; 4.5 (m, 1H, H₅) ; 4 (t, 2H, OCH₂) ; 3.8 (s, 3H, OCH₃) ; 3.2 (l, 3H, SO₂CH₃) ; 3 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.6-1.6 (m, 6H, CH₂, H₃ e H₄) ; 0.9 (t, 3H, CH₃)
Cis : 4.7 (m, 1H, H₂) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 7H, SO₂CH₃, H₆ e H₇)

Exemplo 8 : Trans : 7.4-7 (m, 3H, H₉, H₁₀, H₁₁) ; 6.8 (m, 3H, $\odot$) ; 5.2 (m, 3H, H₂ e H₁₂) ; 4.7 (m, 2H, H₅ e H₈) ; 3.8 (s, 6H, 2CH₃O) ; 3.2 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.5-1.9 (m, 4H, H₃ e H₄)
Cis : 5 (m, 3H, H₂ e H₁₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅)

Exemplo 9 : Trans : 7.4-7 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, $\odot$) ; 6.8 (d, 2H, H, in σ of OMe) ;

5.2 (m, 3H, H₂ e H₁₂) ; 4.7 (m, 2H, H₅ e H₈) ; 3.8 (s, 3H, OCH₃) ;
 3.15 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.15-1.9 (m, 4H, H₃ e H₄)
Cis : 5 (m, 3H, H₂ e H₁₂) ; 4.5 (m, 1H, H₅)

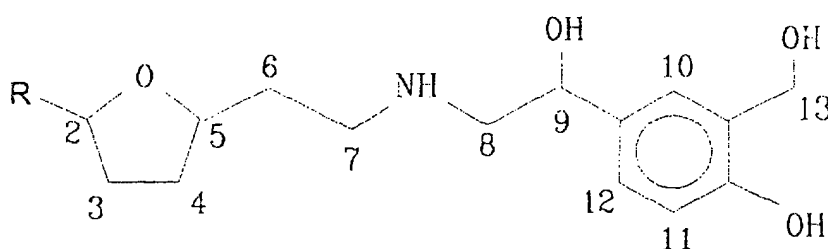
Exemplo 10 : Racémico : 7.5-6.9 (m, 6H, H₉, H₁₀, H₁₁, $\odot$) ; 5.5 (t, 1H, H₂) ; 4.9
 (m, 3H, H₁₂ e H₈) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 4H, H₆ e H₇) ; 2.6-1.9
 (m, 4H, H₃ e H₄)

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

Exemplo 12 : Racémico : 8.5 (m, 2H, 2H _{α} N) ; 7.4-6.9 (m, 5H, 2H piridina, H₉, H₁₀,
 H₁₁) ; 5 (m, 1H, H₂) ; 4.8-4.5 (m, 4H, H₅, H₈ e 2H₁₂) ; 3.1 (m, 4H,
 H₆ e H₇) ; 2.6-1.9 (m, 4H, H₃ e H₄)

Quadro 2

¹H-RMN (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ): os prótons permutáveis
 não são visíveis. δ (ppm) de acordo com a seguinte fórmula:



Exemplo 13 : Trans : 7.3 (s, 5H) ; 7.1-6.6 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ; 5.1 (s, 2H, H₁₃)
 ; 5 (m, 2H, H₂ e H₉) ; 4.1 (m, 1H, H₅) ; 3.2 (m, 2H, H₈) ; 2.75 (m, 2H,
 H₇) ; 2-1.4 (m, 6H, H₃, H₄ e H₆)
Cis : 4.9 (m, 2H, H₂ e H₉) ; 3.9 (m, 1H, H₅)

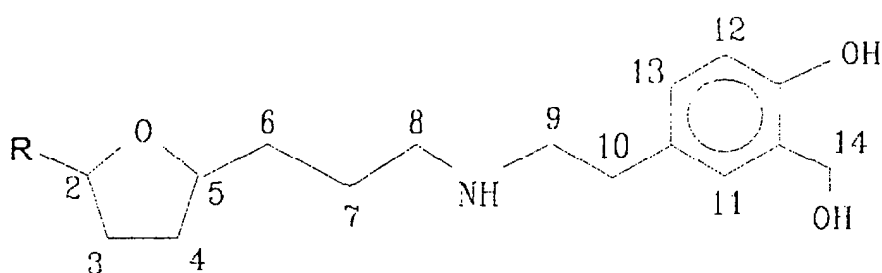
Exemplo 14 : Trans : 7.4-6.9 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂) ; 6.8 (s, 2H, $\odot$) ; 5.2 (s, 2H,
 H₁₃) ; 5 (m, 1H, H₂) ; 4.8 (m, 1H, H₉) ; 4.6 (m, 1H, H₅) ; 3.9 (d, 9H,

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)

Quadro 3

¹H-RMN (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ): os prótons permutáveis não são visíveis. δ(ppm) de acordo com a seguinte fórmula:

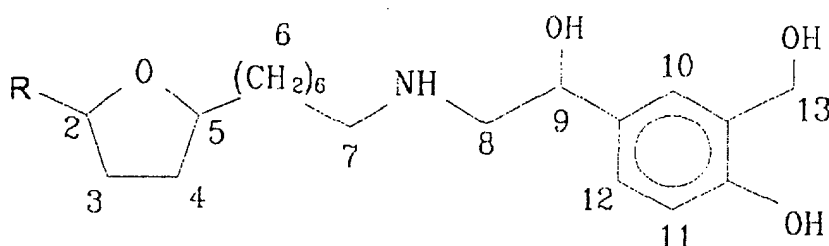


Exemplo 15 : Trans : 7.5-6.9 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃) ; 6.7 (s, 2H, $\odot$) ; 5.1 (m, 2H, H₂ e H₁₀) ; 4.9 (s, 2H, H₁₄) ; 4.3 (m, 1H, H₅) ; 3.9 (d, 9H, 3CH₃O) ; 3.2 (m, 4H, H₈ e H₉) ; 2.6-1.7 (m, 8H, H₆, H₇, H₃ e H₄)
Cis : 5 (m, 4H, H₂, H₁₀ e H₁₄) ; 4.1 (m, 1H, H₅)

Exemplo 16 : Racémico : 7.7-6.8 (m, 7H, H₁₁, H₁₂, H₁₃ e $\odot$) ; 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 e H₉) ; 2.2-1.3 (m, 8H, H₆, H₇, H₃ e H₄)

Quadro 4

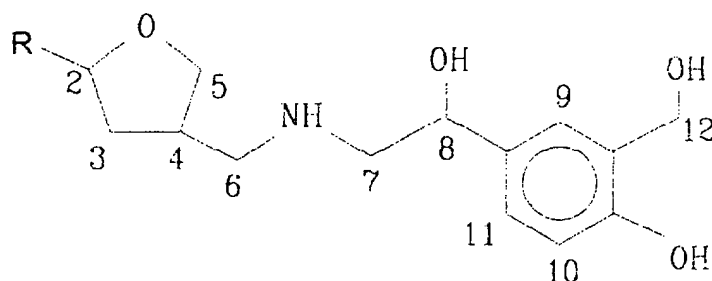
¹H-RMN (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ): os prótons permutáveis não são visíveis. δ(ppm) de acordo com a seguinte fórmula:



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

Quadro 5

¹H-RMN (100 MHz, CD₃OD, TMS, δ): os prótons permutáveis não são visíveis. δ (ppm) de acordo com a seguinte fórmula:



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

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

Toxicologia

Não se notou qualquer toxicidade para qualquer dos compostos de acordo com a invenção quando administrados per se, em doses até 50 mg/kg, A ratas e ratos. Não se verificou qualquer morte por via IP em doses de 30 mg/kg para os mesmos animais.

Farmacologia

Os compostos da invenção são potentes agonistas do β_2



adrenoceptor com uma longa duração de acção nos músculos macios das vias respiratórias e actuam como broncodilatadores in vivo.

In vitro os estudos de ligação a radioligantes na membrana pulmonar mostraram que diversos dos compostos têm uma melhor afinidade para o β adrenoceptores do que o Salbutamol, usado como referência. Os resultados estão resumidos no quadro A. Genericamente a actividade é melhor para os isómeros trans do que para os cis.

In vivo

Os diferentes compostos apresentaram um efeito broncodilatador com uma duração de acção melhor do que o Salbutamol na sua capacidade de inibir a broncoconstrição induzida por acetilcolina.

Método:

Porcos da Guiné Hartley machos (450 - 500 g) foram anestesiados com carbamato de etilo e foram preparados para o registo da broncoconstrição de acordo com o método de Konzett e Rossler (Naunym Schmiedebergers Arch. Exp. Path. Pharmacol (1940) 195, 71). Para abolir a respiração espontânea preparou-se uma injeção IV de brometo de vecurónio (2 mg/kg). A broncoconstrição foi induzida por uma injeção IV de acetilcolina e os animais receberam uma dose de composto agonista β_2 (IV) 5 minutos mais tarde. Os resultados são indicados tomando como referência o Salbutamol, e estão resumidos no quadro B.

Para além disso, o exemplo 2(cis) mostrou uma actividade α -antagonista (ligação α , receptor $K_i = 61$ nM) e foi um inibidor da contracção isolada da aorta induzida por fenilefrina (pA_2 : 7,75).

Os compostos de acordo com a invenção comparados com o Salbutamol não são mais activos mas as suas acções perduram por um período de tempo mais longo, o que é uma vantagem muito importante.

Apresentação - posologia

Em terapia humana uma dose diária está compreendida de 0,01

até 50 mg; para administração oral a composição farmacêutica pode tomar a forma por exemplo de comprimidos ou cápsulas; por esta via as doses apropriadas são 0,01 mg até 50 mg. Por via IP as doses diárias correspondentes são 0,01 mg a 20 mg.

Quadro A

	AFINIDADE DE LIGAÇÃO(Ki, nM)
Salbutamol	2500
Exemplo 1	410
Exemplo 2 (trans)	80
Exemplo2 (cis)	410
Exemplo2 (trans) (+)	50
Exemplo 2 (trans) (-)	350
Exemplo 3 (trans)	1600
Exemplo 4 (trans)	400
Exemplo 4 (cis)	347
Exemplo 5 (trans)	750
Exemplo 5 (cis)	760
Exemplo 6	1800
Exemplo 8 (trans)	1050
Exemplo 8 (cis)	1100
Exemplo 9 (trans)	590
Exemplo 9(cis)	810
Exemplo 11	520
Exemplo 12	350
Exemplo 14 (cis)	1900
Exemplo 15 (trans)	760
Exemplo 15 (cis)	1900
Exemplo 16	570
Exemplo 18	1600

Quadro B

COMPOSTOS	DOSE umol/kg, IV	PROTECÇÃO DA BRONCO-CONSTRIÇÃO			
		DURAÇÃO DE ACÇÃO (mn)	COTAÇÃO		
			5 mn	15 mn	30 mn
Salbutamol	0.13	10	+++	0	0
	0.42	30	+++	+++	0
Exemplo 1	4.8	0	0	0	0
Exemplo 2 (trans)	0.13	30	+++	++	+
	0.42	> 50	+++	+++	+++
Exemplo 2 (cis)	4.6	5	+	0	0
Exemplo 3 (trans)	1.53	5	+	0	0
	3.6	30	++	+	+
Exemplo 4 (trans)	0.46	10	+++	0	0
	1.48	> 25	+++	++	++
Exemplo 4 (cis)	0.46	10	++	0	0
	1.5	< 40	++	++	+
Exemplo 5 (trans)	0.46	> 20	++	+	+
Exemplo 5 (cis)	0.47	< 10	+	0	0
Exemplo 6	0.47	< 30	++	+	+
Exemplo 8 (trans)	0.13	30	++	+	+
	0.46	> 30	++	++	+
Exemplo 8 (cis)	0.48	< 30	++	+	0
Exemplo 9 (trans)	0.46	> 30	+++	++	+
Exemplo 9 (cis)	0.46	20	++	+	0
Exemplo 12	0.13	> 30	++	+	+
	0.42	> 30	++	++	+
Exemplo 14 (cis)	1.50	30	+++	+	+
Exemplo 15 (trans)	0.42	20	+++	++	0
	4.18	> 50	+++	+++	++
Exemplo 16	1.6	>15	+	+	0
Exemplo 18	1.6	30	++	+	+

As legendas de cotações são as seguintes:

Cotação 0 : inibição = < 20%

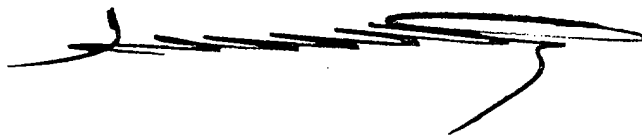
cotação + : inibição = 20-50 %

cotação ++ : inibição = 50-75%

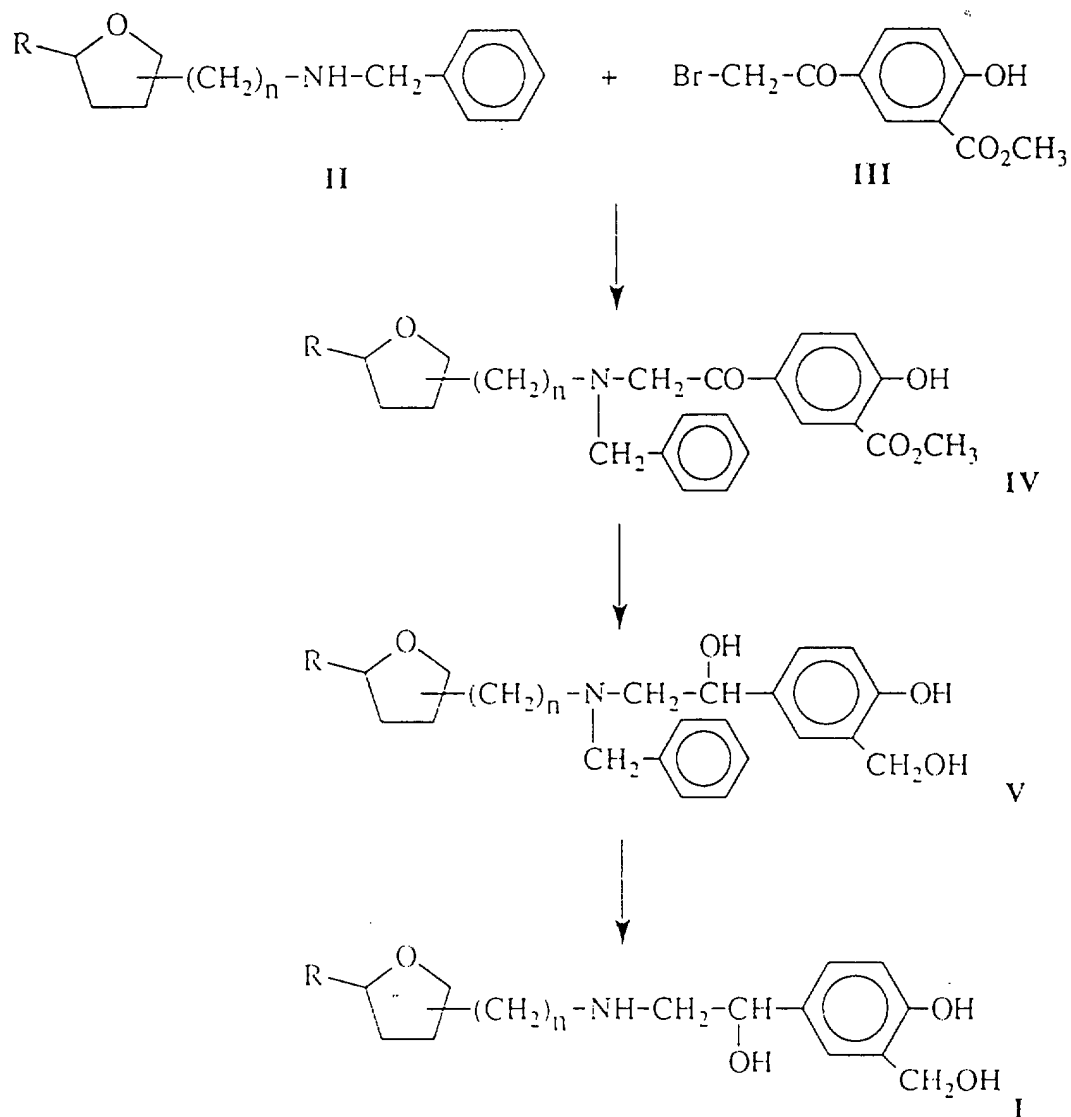
cotação +++: inibição > 75%.

Lisboa, 15 de Julho de 1993.

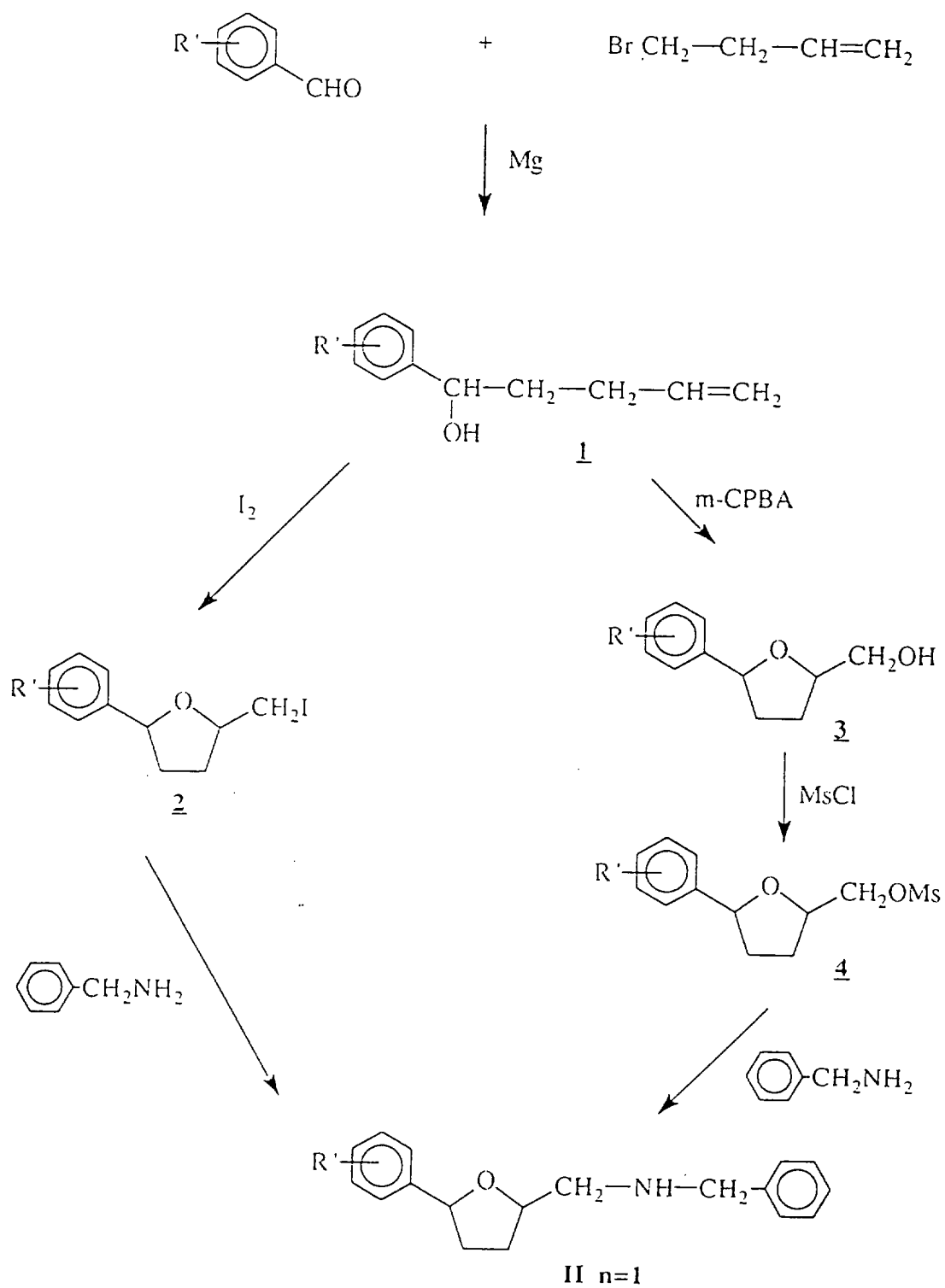
C AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a final downward curve.

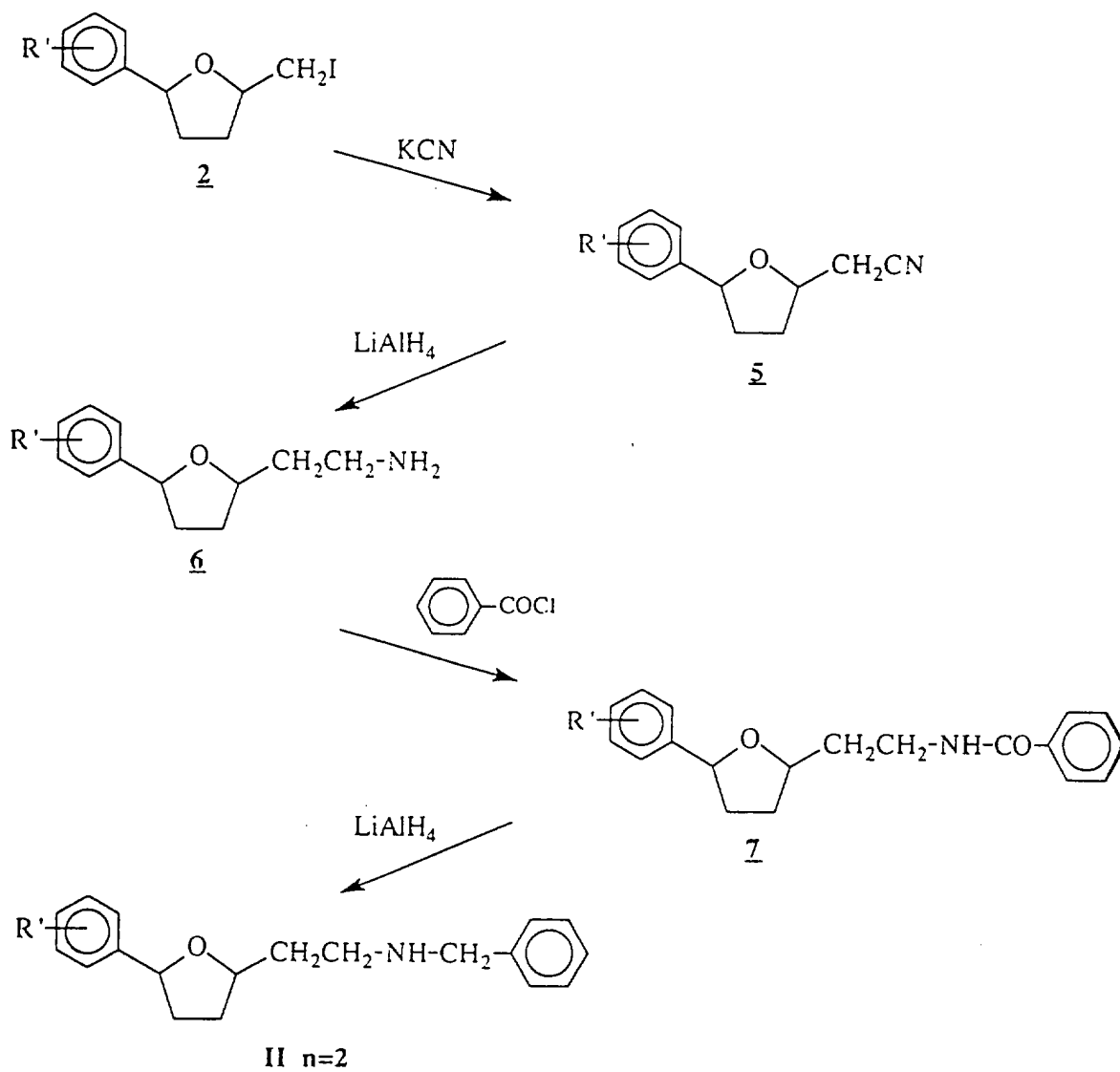
Esquema de reacção 1



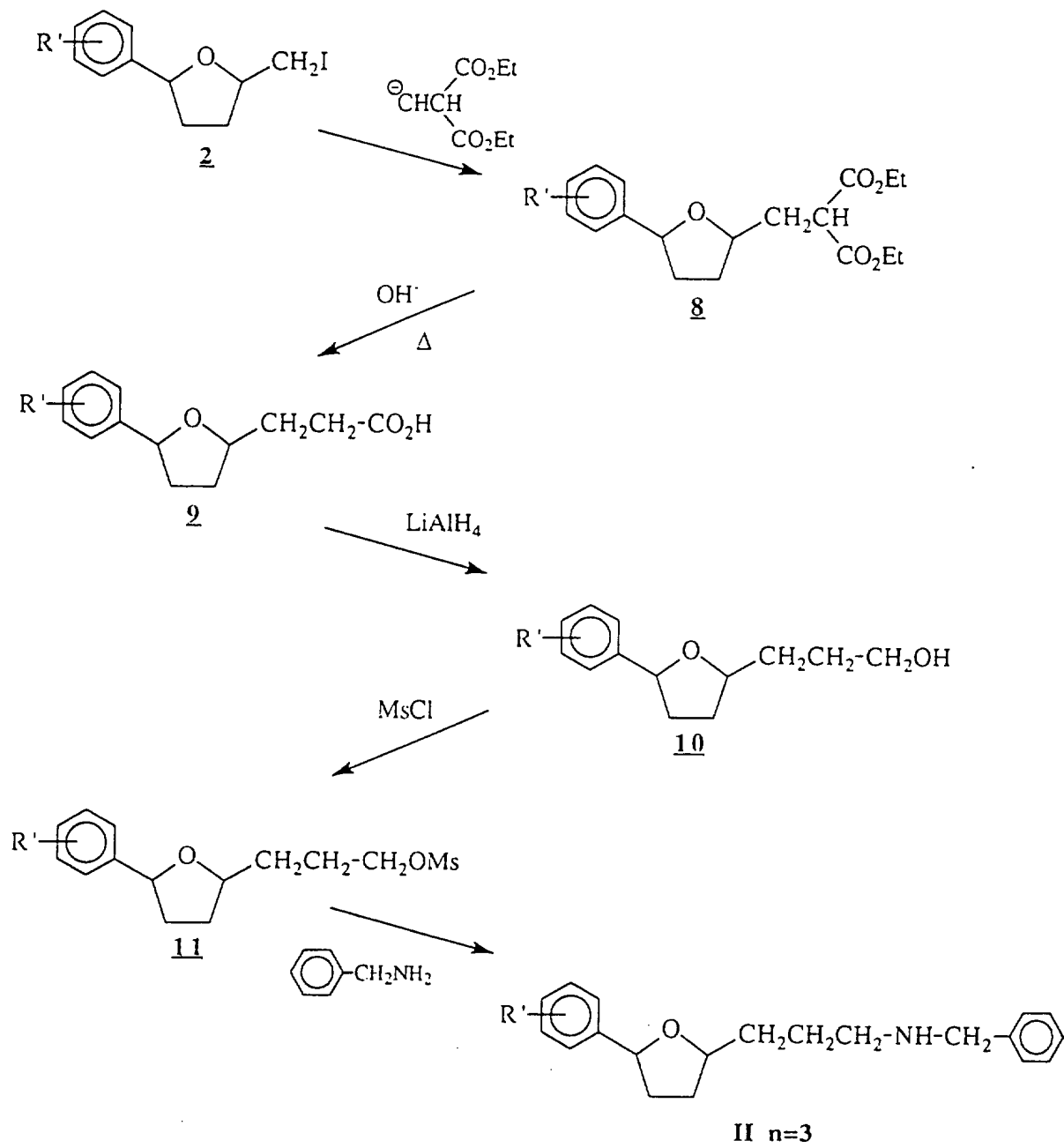
Esquema de reacção 2



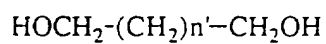
Esquema de reacção 3



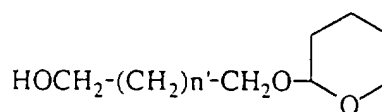
Esquema de reacção 4



Esquema de reacção 5

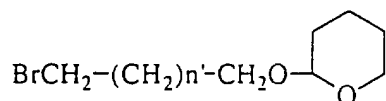


dihydropyran



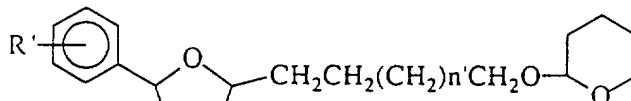
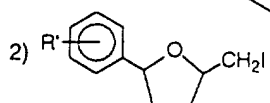
12

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

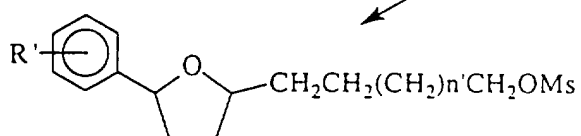


13

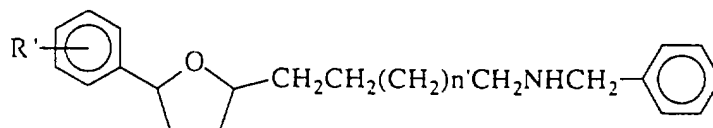
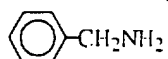
1) Mg



14



15



II

$n > 3$

Esquema de reacção 6

