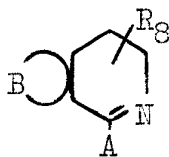


Memória descritiva referente à patente de invenção de BOEHRINGER INGELHEIM KG., industrial e comercial, com sede em D-6507 Ingelheim/Rhein, Republica Federal Alemã, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-3-FORMIL-FURANOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS".

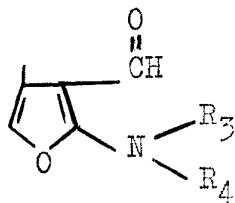
### MEMORIA DESCRITIVA

A invenção refere-se a compostos da fórmula geral I

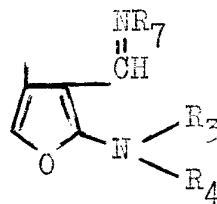


e aos seus sais de adição de ácido, assim como ao processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que contêm estes compostos, em que, na formula I,

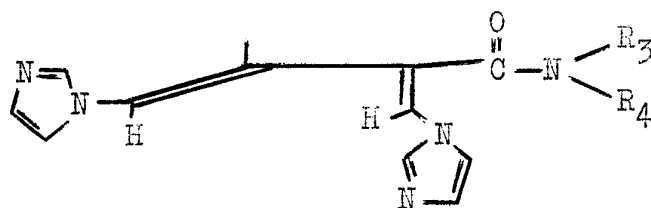
A é o grupo das formulas Ia, Ib ou Ic



Ia

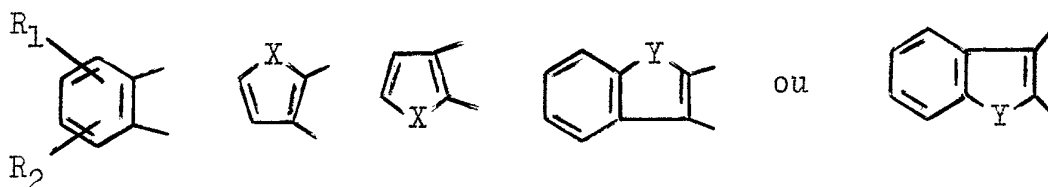


Ib



Ic

B em conjunto com os dois átomos de C vizinhos, significa um sistema aromático das fórmulas



em que

X significa S ou  $NR_5$  (em que  $R_5$  é H, metilo ou benzilo);

Y significa S, O ou  $NR_6$  (em que  $R_6$  é como se define para  $R_5$ );

$R_1$  e  $R_2$ , independentemente um do outro, significam hidrogênio, alcóxi em  $C_1-C_4$ , mercapto ou amino, ou, em conjunto, significam o grupo  $-O-(CH_2)_n-O-$ , em que n é 1 ou 2;

$R_3$  e  $R_4$ , independentemente um do outro, significam (i) hidrogênio ou (ii) um radical hidrocarbonado em  $C_1-C_{12}$  saturado ou em  $C_2-C_{12}$  não saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico em  $C_3-C_6$ , que é monossustituído ou polissustituído por hidróxi, metóxi, amino, alquilamino em  $C_1-C_5$ , di-(alquilo em  $C_1-C_5$ ) - amino, fenilo (eventualmente monossustituído ou polissustituído por hidróxi, metóxi, ou halogênio) ou por um heterociclo saturado ou não saturado, pentagonal ou hexagonal (que contém um ou dois heteroátomos N, S ou O e pode ser substituído por alquilo em  $C_1-C_3$ ),

ou  $R_3$  e  $R_4$ , em conjunto com o átomo de azoto, formam um anel pentagonal ou hexagonal que eventualmente contém um outro hetero-átomo N, O ou S;

$R_7$  é como se define para  $R_3$ ; e

$R_8$  significa H, alquilo em  $C_1-C_3$  ou cicloalquilo em  $C_3-C_6$  ou  $-SCH_3$ .

Como átomos de halogênio, interessam os quatro átomos de hidrogênio usuais, em que se preferem os átomos de cloro, bromo e flúor.

De preferência,  $R_1$  e  $R_2$  significam metóxi.

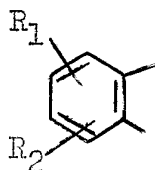
Preferivelmente,  $R_3$  significa hidrogênio e  $R_4$  significa metilo, etilo, alilo, propargilo, alquilo em  $C_3-C_5$  de cadeia linear ou ramificada, metóxi-alquilo em  $C_1-C_4$ , hidróxi-alquilo em  $C_1-C_4$ ; ou

$R_3$  e  $R_4$  significam alquilo em  $C_1-C_5$ ; ou

$R_3$  e  $R_4$ , em conjunto com o átomo de azoto, significam um grupo pirrolidinilo.

Os grupos de compostos preferidos podem resumir-se da seguinte forma:

Compostos da fórmula I, em que B em conjunto com os átomos de C vizinhos, significa o grupo da fórmula



em especial, compostos em que  $R_1$  e  $R_2$  estão na posição 6 ou designadamente 7, de preferência compostos em que  $R_1$  e  $R_2$  são metóxi;

Compostos da fórmula I, em que  $R_3$  significa hidrogênio e  $R_4$  significa metilo, etilo, alilo, propargilo, alquilo em  $C_3-C_5$ , de cadeia linear ou ramificada, metóxi-alquilo em  $C_1-C_4$  ou hidróxi-alquilo em  $C_1-C_4$ ; ou

em que  $R_3$  significa hidrogênio e  $R_4$  significa cicloalquilo em  $C_3$  até  $C_6$  ou fenilo; ou

em que  $R_3$  e  $R_4$ , independentemente um do outro, significam um grupo alquilo em  $C_1-C_5$ ;

em especial, compostos em que  $R_3$  significa H e  $R_4$  significa  $CH_3$  ou  $(CH_3)_2-CH-(CH_2)_2$  ou  $C_2H_5-CH(CH_3)-CH_2-$  ou  $(CH_3)_3-C-$ ; ou

$R_3$  e  $R_4$  significam  $C_2H_5$  ou, em conjunto, formam o grupo

$-(CH_2)_4^-$ ;

Compostos da fórmula (I) em que A é o grupo da fórmula (Ia);

Compostos da fórmula (I) em que  $R_3$  é H;

Compostos da fórmula (I) em que A é o grupo da fórmula (Ib), em que  $R_7$  é um radical hidrocarbonado saturado em  $C_1-C_{12}$  ou não saturado em  $C_2-C_{12}$  de cadeia linear ou ramificada ou cíclico em  $C_3-C_6$ , que é monossustituído ou polissustituído por hidróxi, metóxi, amino, alquilamino em  $C_1-C_5$ , di-(alquilo em  $C_1-C_5$ )-amino, fenilo (eventualmente monossustituído ou polissustituído por hidróxi, metóxi ou halogênio) ou por um heterociclo saturado ou não saturado pentagonal ou hexagonal (que contém um ou dois hetero-átomos N, S ou H e pode ser substituído por alquilo em  $C_1-C_3$ ), em especial, compostos em que  $R_7$  é idêntico a  $R_3$  ou a  $R_4$  do mesmo composto.

Os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção são bases e podem transformar-se em sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos ou orgânicos procedendo de acordo com a maneira corrente, em que se podem também preparar sais de adição de ácido por transformação doutros sais de adição de ácido, por ressalificação.

Os ácidos apropriados para a formação de sal são, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido caprônico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido p-aminobenzóico, ácido ftálico, ácido cinâmico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfônico e semelhantes.

Os compostos da fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido possuem propriedades terapêuticas valiosas, determinadas em ensaios com animais. Eles possuem uma acção cardioprotectora nítida que foi determinada procedendo

da seguinte maneira.


Sabe-se que o teor de  $\text{Ca}^{+2}$  do miocárdio constitui uma medida para as perturbações do coração hipóxicas ou provocadas por doses tóxicas de catecolamina (HIGGINS e col. Mol. Cell. Cardiol., 10, 427 - 438, 1984; NAKANISHI e col., Am. J. Physiol., 242, 437 - 449, 1982; FLECKENSTEIN, Vortrage der Erlanger Physiol. Tagung 19700, Ed. Keidel, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, Nova Iorque, 1971).

Resumindo, a inibição da absorção do cálcio miocárdico provocado pela isoprenalina ou por hipoxia constitui uma medida da efectividade de protecção cardíaca dos antagonistas do cálcio (FLECKENSTEIN s.o.), de inibidores de calmodulina (HIGGINS) e outros fármacos, por exemplo, beta-adrenolíticos (ARNDTS, Arzneimittelforschung 25, 1279 - 1284, 1975).

A actividade cardioprotectora foi verificada em ratasanas despertas, depois da administração da substância activa, por via subcutânea ou peroral, de acordo com o método descrito por ARNDTS (s.o.) e a intensidade da acção das substâncias de ensaio é expressa como o índice  $\text{H}_{50}$ . Este valor corresponde à dose que inibe em 50% a recepção de cálcio radioactivo miocárdio provocada pela administração de 30 mg/kg, por via subcutânea, de isoprenalina.

Neste ensaio, os novos compostos ensaiados mostraram ser cinco vezes mais activos do que o produto existente à venda no comércio conhecido Propranolol. Os ensaios in vitro sobre a musculatura lisa (tiras de aorta) realizados de acordo com o método de C. Van Breemen, P. Aaranson, R. Loutzenheiser e K. Meisheri (Chest 78, 1575 - 1655 (1980) e de R. Casteels e C. Droogman (J. Physiol., 317, 263 - 279 (1981) mostraram que os compostos de acordo com a presente invenção constituem antagonistas do cálcio com um novo mecanismo de acção.

Tendo em vista esta descoberta, os compostos da fórmula geral I, designadamente os seus sais de adição de ácido, encontram utilização como substâncias activas de medicamentos para o tratamento das doenças coronárias do cora-



ção como, por exemplo, Angina pectoris, enfarte do coração e fibrilação do coração. Além disso, eles melhoram a irrigação com sangue dos tecidos e o fornecimento de oxigénio aos tecidos, especialmente ao sistema nervoso central. Em ensaio com inibição do conhecimento de curto intervalo de tempo ou de inibição da transição do teor de conhecimento de curto prazo para longo prazo provocada pela administração do antagonista colinérgico da muscarina Scopolamina (0,6 mg/kg i.p.) (Psychopharmacology 78, páginas 104 - 111 (1982)), os referidos compostos estão em posição de contra-actarem ou inibirem esta insuficiência cerebral provocada farmacologicamente.

No ensaio da possibilidade de sobrevivência de animais numa câmara fechada (ensaio de tolerância da hipoxia) que se realizou com uma corrente de gases que consiste em 96,5% de azoto e 3,5% de oxigénio, os animais previamente tratados com as novas substâncias demonstraram uma capacidade de sobrevivência bastante maior estatisticamente significativa em relação a animais de controlo previamente tratados, por exemplo, com Diltiazem, Verapamil ou Nifedipin. A acção de protecção do cérebro ensaiada por este método das substâncias foi demonstrada já no caso de uma dose de 5 mg/kg p. o.. Dessa forma, os novos compostos ultrapassam nitidamente as substâncias conhecidas mencionadas, tanto pelo que respeita à dose activa como também pelo melhoramento da circulação obtido nas experiências com animais.

Com base nesta descoberta, os compostos da fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido são utilizáveis como substâncias activas para medicamentos para o tratamento de psicossindromas orgânicos cerebrais assim como das lesões do cérebro post-traumáticas ou provocadas pelo álcool.

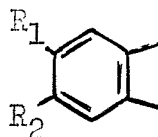
Os compostos podem ser administrados tanto entericamente como também parentericamente. Como doses para utilização por via oral prescrevem-se doses de 2 até 20 mg/kg, de preferência, 5 até 10 mg/kg de substância activa, administradas uma até três vezes por dia.

As formas de utilização apropriadas são,

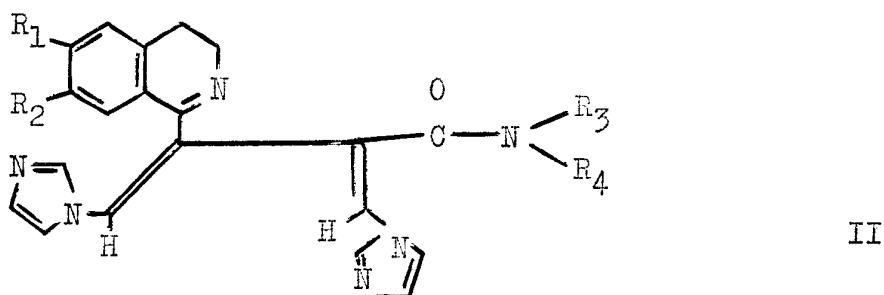
por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções, xaropes, emulsões, aerossóis ou pós dispersáveis. As correspondentes composições farmacêuticas podem, por exemplo, preparar-se por mistura da ou das substâncias activas com as substâncias auxiliares conhecidas.

A. Um outro objectivo da presente invenção consiste em proporcionar um processo, caracterizado pelo facto de, para se efectuar a preparação dum composto da fórmula geral I em que o símbolo A é o grupo de fórmula (Ic), em presença de água e de um ácido protónico e eventualmente se transformar o composto da fórmula geral I assim obtido num seu sal de adição de ácido ou se transformar um sal de adição de ácido num outro sal de adição de ácido por ressalificação.

O processo é especialmente vantajoso para a preparação dos compostos da fórmula I, em que o simbolo A é o grupo (Ia) e o simbolo B é o grupo



se se partir de compostos da fórmula II



A temperatura de realização da reacção não é critica. A reacção pode realizar-se dentro dum largo intervalo de temperaturas, de preferência, sob aquecimento ou aquecimento até à temperatura de ebulição do dissolvente utilizado.

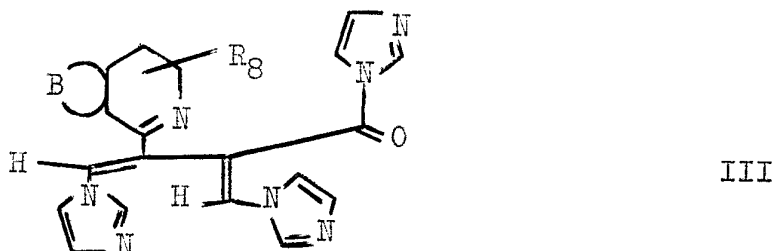
A reacção pode realizar-se no seio de qualquer dissolvente ou de qualquer mistura de dissolventes desde que eles tenham uma solubilidade suficiente em relação aos reagentes e não influenciem de maneira inconveniente as possibilidades de realização da reacção, por exemplo, etanol, cloreto

de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano e dioxano.

Como ácidos, podem empregar-se todos os ácidos protónicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico.

Normalmente, utiliza-se um ácido diluído, por exemplo, ácido clorídrico 2 N.

B. Um outro objectivo da presente invenção consiste em proporcionar um novo processo para a preparação dos compostos da fórmula I, em que A é o grupo da fórmula (Ic), caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula III



na qual B e  $R_8$  são como se definiu acima, com uma amina da fórmula IV



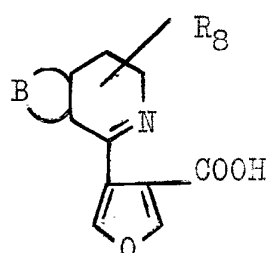
na qual  $R_3$  e  $R_4$  são como se definiu acima ou um seu derivado reactivo.

A reacção da imidazolida da fórmula III prevê-se que se efectue de acordo com uma maneira em si conhecida no seio de um dissolvente inerte, à temperatura ambiente ou a uma temperatura mais elevada. A temperatura de realização da reacção não é critica. A sua escolha bem assim como a duração da reacção é determinada pela reactividade da amina de fórmula IV empregada. Como dissolventes, podem empregar-se todos aqueles que foram mencionados em relação com a reacção de ciclização, por exemplo, cloreto de metileno. Caso se pretenda,



pode isolar-se o composto da fórmula I em que o símbolo A é o grupo da fórmula Ic e, em seguida, submetê-lo à reacção de ciclização. De preferência, no entanto, transforma-se o produto formado directamente, isto é, sem efectuar a fase intermédia de isolamento, no produto final da fórmula geral I em que A é o grupo (Ia).

A substância de partida da fórmula III pode preparar-se por reacção de um ácido furanocarboxílico da fórmula V



V

na qual B e  $R_8$  possuem as significações acima referidas, no seio de um dissolvente apropriado, com dois equivalentes molares de N,N'-carbonil-diimidazol. A reacção pode realizar-se à temperatura ambiente ou a uma temperatura até ao ponto de ebulição do dissolvente empregado.

O tempo de realização da reacção está em geral compreendido entre uma e quinze horas.

Como dissolventes, podem utilizar-se todos os dissolventes ou misturas de dissolventes anteriormente mencionados, desde que não influenciem inconvenientemente a realização da reacção, como, por exemplo, aqueles que foram referidos como apropriados para a reacção de ciclização.

Preferivelmente, a reacção realiza-se no seio de cloreto de metileno, à temperatura de ebulição.

C. Para a preparação de um composto da fórmula I, em que o símbolo A é o grupo da fórmula (Ib), faz-se reagir um composto da fórmula I, em que A é o grupo da fórmula (Ia), com uma amina  $NH_2R_7$  (em que  $R_7$  é como se definiu acima) ou com um seu derivado reactivo, de acordo com um processo que é conhecido para a preparação de bases de Schiff.

## EXEMPLOS

### 1. Imidazolida do ácido 1,4-di-(1-imidazolil)-3-/(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-butadieno-2-carboxílico

Aquecem-se à temperatura de ebulição 5 gramas (15 milimoles) de cloridrato do ácido 4-(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi-1-isoquinolinil)-3-furano-carboxílico com 6 gramas (37 milimoles) de N,N'-carbonil-diimidazol no seio de 100 ml de cloreto de metileno isento de água, durante duas horas, em banho-maria. Depois de a reacção terminar, a solução de cor laranja amarelada é concentrada cuidadosamente até ao início da cristalização e provoca-se a cristalização do produto da reacção por adição de éter isento de água.

Rendimento: 6,9 gramas (83% da teoria), agulhas amarelas finas.  
Ponto de fusão: 234 - 236°C.

### 2. 1,4-di-(1-imidazolil)-3-/(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-butadieno-2-carboxamida

Dissolvem-se 4,7 gramas (10 milimoles) de imidazolida do ácido 1,4-di-(1-imidazolil)-3-/(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-butadieno-2-carboxílico numa quantidade suficiente de cloreto de metileno isento de água e mistura-se com 20 ml de uma solução saturada de amoníaco no seio de cloreto de metileno. Concentra-se a mistura reaccional durante quatro horas à temperatura ambiente e cristaliza-se o resíduo em acetato de etilo.

Rendimento: 3,8 gramas (93% da teoria), agulhas amarelas;  
Ponto de fusão: 224 - 225°C.

Procedendo de maneira análoga, obtêm-se:  
1,4-di-(1-imidazolil)-3-/(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-N-(2-furil-metil)-butadieno-2-carboxamida.

Rendimento: 67% da teoria: agulhas amarelas;

Ponto de fusão: 212 - 217°C;

1,4-di-(1-imidazolil)-3-/ (3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-N,N-di-(n-propil)-2-carboxamida

Rendimento: 88% da teoria; agulhas amarelas;

Ponto de fusão: 125 - 127°C;

1,4-di-(1-imidazolil)-3-/ (3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-N-(1,5-dimetil-hexil)-2-carboxamida

Rendimento: 84% da teoria; agulhas amarelas;

Ponto de fusão: 119 - 120°C.

#### Exemplo 2A

2-(Furan-2-il-metilamino)-4-/ (3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-furano-3-carbaldeído

mistura-se uma solução de 1,4-di-(1-imidazolil)-3-/ (3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-N-(2-furil-metil)-butadieno-2-carboxamida (5 gramas; 10 milimoles) em 100 ml de etanol com ácido clorídrico 2 N (10 ml) e aquece-se a 50°C durante cerca de uma hora. Em seguida, neutraliza-se com solução de carbonato de sódio, extrai-se o produto da reação com cloreto de metileno, purifica-se numa coluna contendo  $Al_2O_3$  (neutra, grau de actividade III, eluente:  $CH_2Cl_2$ ) e cristaliza-se em cetato de etilo/éter de petróleo.

Rendimento: 3,1 gramas (82% da teoria); agulhas verde-amarelas

Ponto de fusão: 163 - 164°C.

#### Exemplo 2B

2-(Furan-2-il-metilamino)-4-/ (3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-furano-3-carbaldeído

##### a) Preparação da substância de Partida

Aquece-se até à temperatura de ebulição

durante 1 - 2 horas, cloridrato de ácido 4-/(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoquinolinil/-furano-3-carboxílico (5 gramas; 15 milimoles) com N,N'-carbonil-diimidazol (4,9 gramas; 30 milimoles) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) isento de água.

b) Preparação do Produto Final

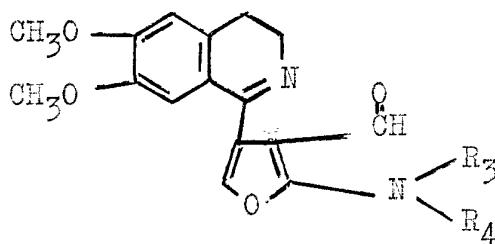
Depois da formação da imidazolidina, adiciona-se 2-(amino-metil)-furano (1,5 g; 15 milimoles), agita-se à temperatura ambiente durante seis horas, em seguida dilui-se com etanol (100 ml), mistura-se com ácido clorídrico 2 N (10 ml) e aquece-se a 50°C durante cerca de uma hora. Depois de se processar a mistura reaccional de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1, cristaliza-se o produto em acetato de etilo/éter de petróleo.


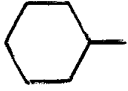
Rendimento: 4,6 gramas (76% da teoria); agulhas amarelas;

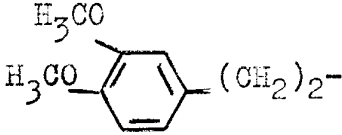
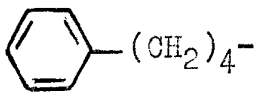
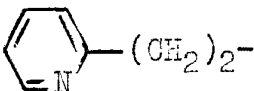
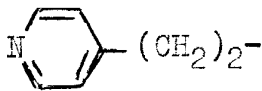
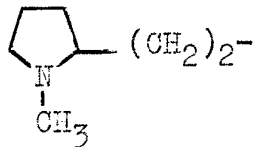

Ponto de fusão: 163 - 164°C.

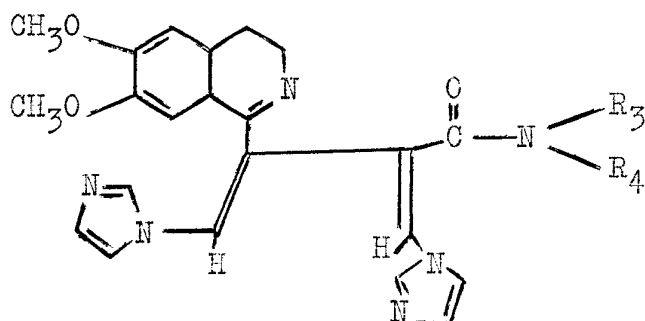
Exemplos 3 - 34

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 2A ou no Exemplo 2B, obtêm-se os seguintes compostos:



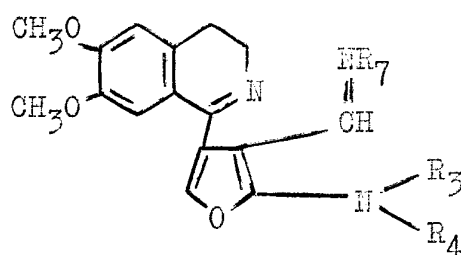
<u>EXEMPLO</u>	$R_3$	$R_4$	<u>Ponto de fusão (°C)</u>	<u>Rendimento (%)</u>
3	H	H	220-222	93
4	H	CH <sub>3</sub>	213-214	82
5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	189-195	76
6	H	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	190-192	65
7	H	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	139-141	69
8	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	184-185	71
9	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	145-148	82
10	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	138-139	69
11	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	119-120	73
12	H	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	145-147	79
13	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	186-188	67
14	H	CH <sub>3</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH(CH <sub>3</sub> )-	118-125	65
15	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	151-153	71
16	H	CH≡C-CH <sub>2</sub> -	211-213	75
17	H		192-196	64
18	H		172-173	62
19	H	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	187-194	70
20	H	CH <sub>3</sub> O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	143-145	69
21	H	CH <sub>3</sub> O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	139-140	67
22	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	162-164	59
23	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	142-143	61

<u>EXEMPLO</u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>Ponto de fusão(°C)</u>	<u>Rendimento (%)</u>
24	H		164-167	78
25	H		126-127	67
26	H		162-165	68
27	H		173-176	72
28	H		119-122-	69
29	CH <sub>3</sub>		217-219	67
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	125-130	70
31	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	146-147	73
32	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	85- 89	75
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	148	67
34	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		216-217	58



em que  $R_3$  e  $R_4$  se definem como na Tabela acima.

Por reacção dos compostos dos Exemplos 1 até 34, de acordo com métodos conhecidos para a preparação das bases de Schiff, obtêm-se os correspondentes compostos da fórmula



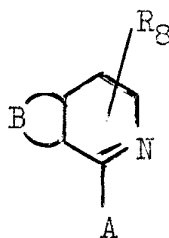
como, por exemplo

R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub> = R <sub>7</sub>	Ponto de fusão
H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	116-118°C
H	-CH <sub>2</sub> -CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	156-158°C
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	142-144°C
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	199-220°C

# REIVINDICAÇÕES

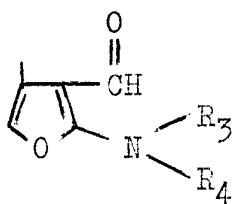
- 1ª -

Processo para a preparação de 2-amino-3-formil-furanos da fórmula

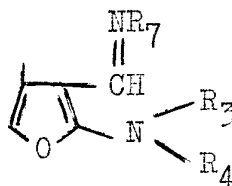


na qual

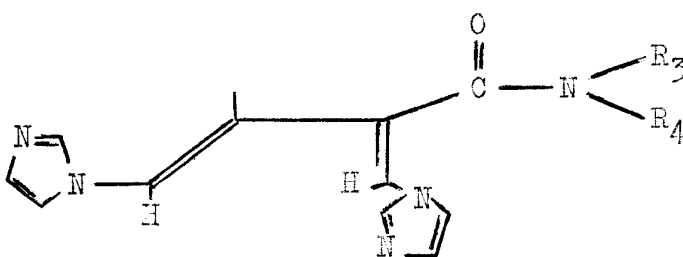
A significa um dos grupos de fórmula Ia, Ib e Ic



Ia

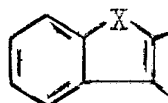
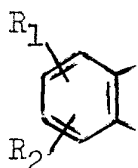


Ib

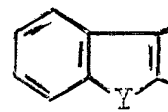


Ic

B em conjunto com os dois átomos de C vizinhos significa um sistema aromático duma das fórmulas



ou

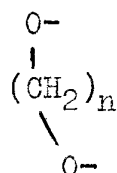


em que X significa S ou NR<sub>5</sub> (em que R<sub>5</sub> é H metilo ou benzilo),  
Y significa S, O ou NR<sub>6</sub> (em que R<sub>6</sub> é como se definiu R<sub>5</sub>),



~~SECRET~~

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, independentemente um do outro, significam hidrogénio, alcóxi em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou mercapto metilmercapto ou amino ou em conjunto significam o grupo de fórmula



em que n é 1 ou 2,

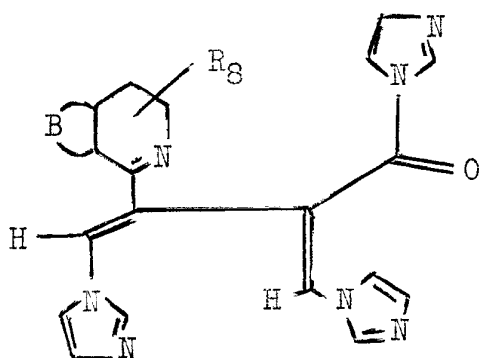
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> independentemente um do outro, significam (i) hidrogénio ou (ii) um radical hidrocarbonado saturado em C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou não saturado em C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>, de cadeia linear ou ramificada, ou cíclico em C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que é monossubstituído ou polissubstituído por hidróxi, metoxi, amino, alquilamino em C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>, dialquil em C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>-amino, fenilo (eventualmente monossubstituído por hidróxi, metóxi ou halogénio) ou por um heterociclo pentagonal ou hexagonal saturado ou não saturado (que contém um ou dois heteroátomos escolhidos de N, S ou O e que pode ser substituído por alquilo em C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) ou R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> em conjunto com o átomo de azoto formam um anel pentagonal ou hexagonal que eventualmente contém um outro heteroátomo N, O ou S,

R<sub>7</sub> é como se definiu R<sub>3</sub>, e

R<sub>8</sub> significa H, alquilo em C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ou cicloalquilo em C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ou -SCH<sub>3</sub>, ou dos seus sais de adição de ácido, caracterizado por

A) para se preparar um composto de fórmula I em que A é o grupo da fórmula (Ia), se ciclizar um composto da fórmula I em que A é o grupo da fórmula (Ic), em presença de água e dum ácido protónico,

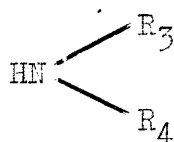
B) para a preparação dum composto da fórmula I, em que A é um grupo da fórmula (Ic), se fazer reagir um composto da fórmula III



III

na qual

B e  $R_8$  são como se definiu acima,  
com uma amina da fórmula

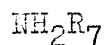


(IV)

na qual

$R_3$  e  $R_5$  são como se definiu acima,  
ou com um seu derivado reactivo,

C) para a preparação dum composto da fórmula I, em que A é o grupo da fórmula (Ib), se fazer reagir um composto da fórmula (Ib) em que A é o grupo da fórmula (Ia), com uma amina da fórmula

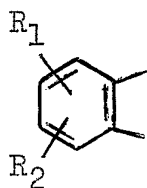


na qual

$R_7$  é como se definiu acima, ou com um seu derivado reactivo, e eventualmente se transformar o composto da fórmula geral I assim obtido num sal de adição de ácido ou um sal de adição noutra sal de adição por ressalificação.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de B, em conjunto com os átomos de C vizinhos, significar o grupo da fórmula



- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de  $R_1$  e  $R_2$  se encontrarem respectivamente na posição 6 e na posição 7.

- 4a -

Processo de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo facto de  $R_1$  e  $R_2$  serem metóxi.

- 5a -


Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de  $R_3$  significar hidrogénio e  $R_4$  significar metilo, etilo, alilo propargilo, alquilo em  $C_3 - C_5$  de cadeia linear ou ramificada, metóxi-(alquilo em  $C_1 - C_4$ ) ou hidróxi-(alquilo em  $C_1 - C_4$ ).

- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de  $R_3$  significar hidrogénio e  $R_4$  significar cicloalquilo em  $C_3 - C_6$  ou fenilo.

- 7a -

- 7a -

  
- 7a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de  $R_3$  e  $R_4$ , independentemente um do outro, significar um grupo alquilo em  $C_1 - C_5$ .

- 8a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de  $R_3$  significar H e  $R_4$  significar  $CH_3$  ou  $(CH_3)_2-CH-(CH_2)_2-$  ou  $C_2H_5-CH(CH_3)-CH_2-$  ou  $(CH_3)_3-C-$ .

- 9a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de  $R_3$  e  $R_4$  significarem  $C_2H_5$  ou, em conjunto, formarem o grupo  $-(CH_2)_4-$ .

- 10a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de A ser o grupo da fórmula (Ia).

- 11a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar um composto da fórmula geral (I), quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, como ingrediente acti-

vo, numa substância auxiliar e/ou veicular usual.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi depositado na República Federal Alemã, em 3 de Fevereiro de 1986, sob o nº P 36 03 194.1.

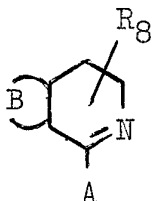
Lisboa, 3 de Fevereiro de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

## RESUMO

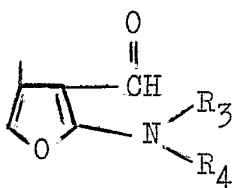
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-3-FORMIL-FURANOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de 2-amino-3-formil-furanos da fórmula geral

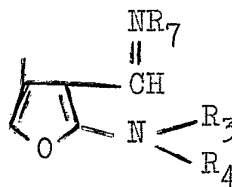


na qual

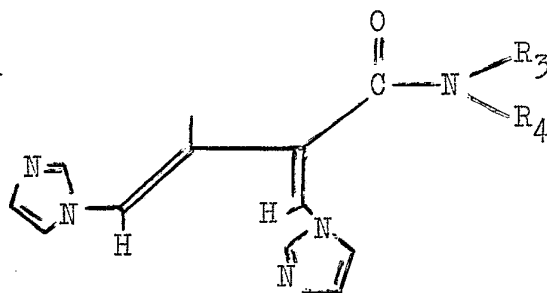
A significa um grupo de fórmulas



Ia



Ib

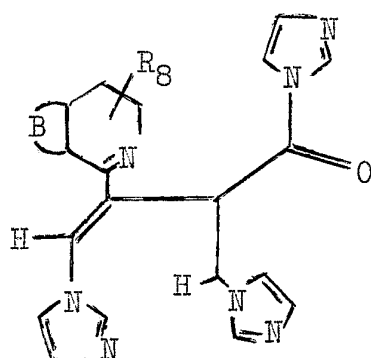


Ic

e os símbolos B, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> têm as significações referidas nas reivindicações, ou dos seus sais de adição de ácido, compreendendo

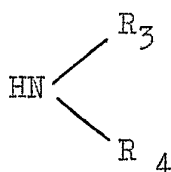
A) ciclizar-se um composto da fórmula I em que A significa um grupo da fórmula (Ic) em presença de água e dum ácido protónico ou

B) fazer-se reagir um composto da fórmula III



III

com uma amina da fórmula IV



IV

ou com um seu derivado reactivo, ou

C) fazer-se reagir um composto da fórmula I, em que A significa um grupo da fórmula (Ia) com uma amina da fórmula



ou com um seu derivado reactivo,

e eventualmente se transformar o composto da fórmula I assim obtido num sal de adição de ácido ou sal de adição de ácido noutro sal de adição de ácido.