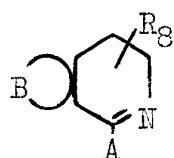


Memória descriptiva referente à patente de invenção de BOEHRINGER INGELHEIM KG., industrial e comercial, com sede em D-6507 Ingelheim/Rhein, Republica Federal Alemã, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-3-FORMIL-FURAMOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS".

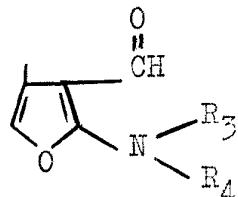
MEMÓRIA DESCRIPTIVA

A invenção refere-se a compostos da fórmula geral I

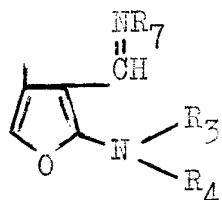


e aos seus sais de adição de ácido, assim como ao processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que contêm estes compostos, em que, na formula I,

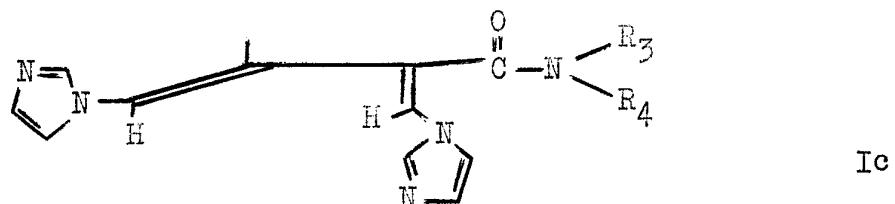
A é o grupo das formulas Ia, Ib ou Ic



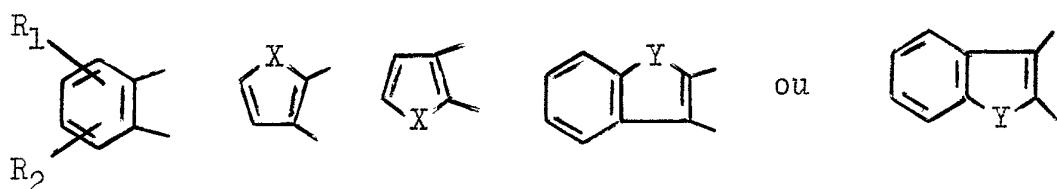
Ia



Ib



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



em que

X significa S ou MR₅ (em que R₅ é H, metilo ou benzilo);

Y significa S, O ou NR₆ (em que R₆ é como se define para R₅);

R₁ e R₂, independentemente um do outro, significam hidrogénio, alcóxi em C₁-C₄, mercapto ou amino, ou, em conjunto, significam o grupo - O - (CH₂)_n - O -, em que n é 1 ou 2;

R₃ e R₄, independentemente um do outro, significam (i) hidrogénio ou (ii) um radical hidrocarbonado em C₁-C₁₂ saturado ou em C₂-C₁₂ não saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cílico em C₃-C₆, que é monossustituido ou polissustituido por hidróxi, metóxi, amino, alquilamino em C₁-C₅, di-(alquilo em C₁-C₅) - amino, fenilo (eventualmente monossustituido ou polissustituido por hidróxi, metóxi, ou halogénio) 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 C₁-C₃),

ou R₃ e R₄, em conjunto com o átomo de azoto, formam um anel pentagonal ou hexagonal que eventualmente contém um outro hetero-átomo N, O ou S;

R₇ é como se define para R₃; e

R₈ significa H, alquilo em C₁-C₃ ou cicloalquilo em C₃-C₆ ou -SCH₃.

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

De preferência, R_1 e R_2 significam metóxi.

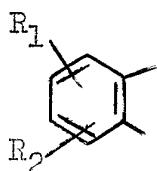
Preferivelmente, R_3 significa hidrogénio e R_4 significa metilo, etilo, alilo, propargilo, alquilo em C_3-C_5 de cadeia linear ou ramificada, metóxi-alquilo em C_1-C_4 , hidróxi-alquilo em C_1-C_4 ; ou

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 hidrogénio 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 hidrogénio 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

$-(\text{CH}_2)_4-$;

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

Compostos da fórmula (I) em que R₃ é H;

Compostos da fórmula (I) em que A é o grupo da fórmula (Ib), em que R₇ é um radical hidrocarbonado saturado em C₁-C₁₂ ou não saturado em C₂-C₁₂ de cadeia linear ou ramificada ou cíclico em C₃-C₆, que é monossubstituído ou polissubstituído por hidróxi, metóxi, amino, alquilamino em C₁-C₅, di-(alquilo em C₁-C₅)-amino, fenilo (eventualmente monosubstituído ou polissubstituído por hidróxi, metóxi ou halogénio) 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 C₁-C₃), em especial, compostos em que R₇ é idêntico a R₃ ou a R₄ 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 propiónico, 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-hidroxibenzoíco, ácido p-aminobenzoíco, 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 ação cardioprotectora nítida que foi determinada procedendo

da seguinte maneira.

Sabe-se que o teor de 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 Berlim, 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 ratazanas 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 I_{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 Scopolemina (0,6 mg/kg i.p.) (Psychopharmacology 78, páginas 104 - 111 (1982)), os referidos compostos estão em posição de contra-actuarem ou inibirrem 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.

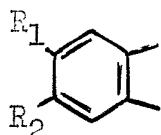
Os compostos podem ser administrados tanto entericamente como também parentericamente. Como doses para utilização por via oral prescrevem-se doses de 2 até 20 mg/kg, de preferência, 5 até 10 mg/kg de substância activa, administradas uma até três vezes por dia.

As formas de utilização apropriadas são,

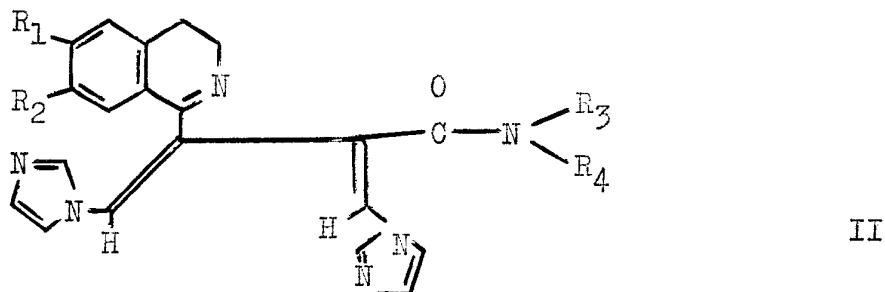
por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções, xaropes, emulsões, aerossois ou pós dispersáveis. As correspondentes composições farmacêuticas podem, por exemplo, preparar-se por mistura da ou das substâncias activas com as substâncias auxiliares conhecidas.

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 símbolo A é o grupo (Ia) e o símbolo 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.

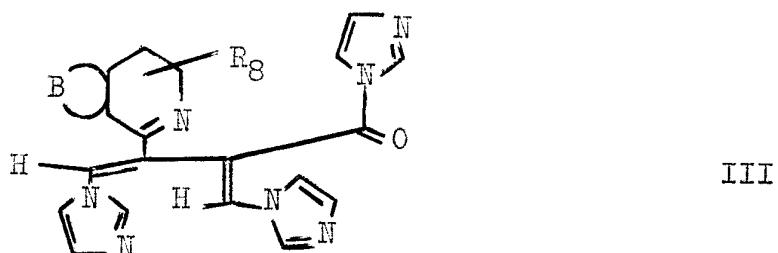
A reacção pode realizar-se no seio de qualquer dissolvente ou de qualquer mistura de dissolventes desde que eles tenham uma solubilidade suficiente em relação aos reagentes e não influenciem de maneira inconveniente as possibilidades de realização da reacção, por exemplo, etanol, cloreto

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 R₈ são como se definiu acima, com uma amina da fórmula IV



na qual R₃ e R₄ são como se definiu acima ou um seu derivado reactivo.

A reacção da imidazolidina 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 simbolo 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



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

C. Para a preparação de um composto da fórmula I, em que o simbolo 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-isoguinolinil/-butadieno-2-carboxílico

Aquecem-se à temperatura de ebulação 5 gramas (15 milimoles) de cloridrato do ácido 4-(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi-1-isoguinolinil)-3-furano-carboxílico com 6 gramas (37 milimoles) de N,N'-carbonil-diimidazol no seio de 100 ml de cloreto de metíleno 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 inicio 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-isoguinolinil/-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-isoguinolinil/-butadieno-2-carboxílico numa quantidade suficiente de cloreto de metíleno isento de água e mistura-se com 20 ml de uma solução saturada de amoniaco no seio de cloreto de metíleno. Concentra-se a mistura reacional 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, obtém-se:

1,4-di-(1-imidazolil)-3-/(3,4-di-hidro-6,7-dimetóxi)-1-isoguinolinil/-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-carbaldeido

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 milímoles) 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, extraí-se o produto da reacção com cloreto de metíleno, purifica-se numa coluna contendo Al₂O₃ (neutra, grau de actividade III, eluente: CH₂Cl₂) 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-carbaldeido

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_2Cl_2 (100 ml) isento de água.

b) Preparação do Produto Final

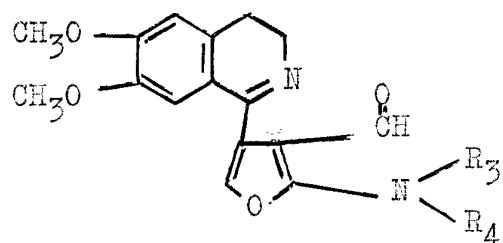
Depois da formação da imidazolida, adiciona-se 2-(amino-metil)-furano (1,5 g; 15 milimoles), agita-se à temperatura ambiente durante seis horas, em seguida dilui-se com etanol (100 ml), mistura-se com ácido clorídrico 2 N (10 ml) e aquece-se a 50°C durante cerca de uma hora. Depois de se processar a 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;

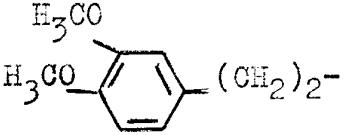
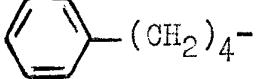
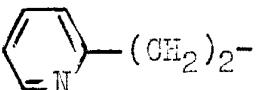
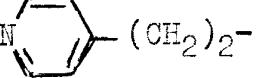
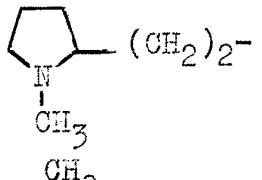
Ponto de fusão: $163 - 164^\circ\text{C}$.

Exemplos 3 - 34

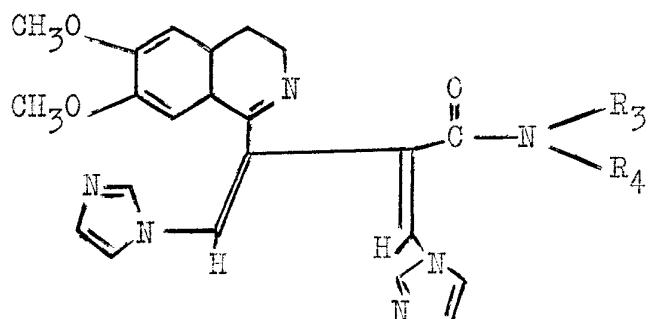
Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 2A ou no Exemplo 2B, obtém-se os seguintes compostos:



<u>EXEMPLO</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>Ponto de fusão (°C)</u>	<u>Rendimento (%)</u>
3	H	H	220-222	93
4	H	CH ₃	213-214	82
5	H	C ₂ H ₅	189-195	76
6	H	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	190-192	65
7	H	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	139-141	69
8	H	(CH ₃) ₂ -CH-	184-185	71
9	H	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	145-148	82
10	H	(CH ₃) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ -	138-139	69
11	H	C ₂ H ₅ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	119-120	73
12	H	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-	145-147	79
13	H	(CH ₃) ₃ C-	186-188	67
14	H	CH ₃ -CH(CH ₃)-CH(CH ₃)	113-125	65
15	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	151-153	71
16	H	CH=C-CH ₂ -	211-213	75
17	H	△	192-196	64
18	H	○	172-173	62
19	H	HO-(CH ₂) ₂ -	187-194	70
20	H	CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -	143-145	69
21	H	CH ₃ O-(CH ₂) ₃ -	139-140	67
22	H	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -	162-164	59
23	H	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -	142-143	61

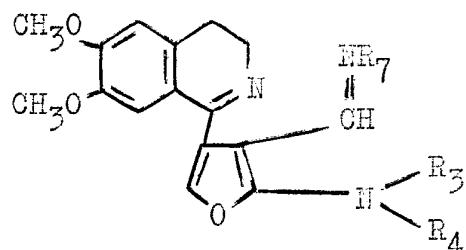
<u>EXEMPLO</u>	R_3	R_4	<u>Ponto de fusão (°C)</u>	<u>Rendimento (%)</u>
24	H		164-167	73
25	H		126-127	67
26	H		162-165	68
27	H		173-176	72
28	H		119-122-	69
29	CH ₃	CH ₃	217-219	67
30	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	125-130	70
31	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	146-147	73
32	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	85- 89	75
33	C ₂ H ₅	CH ₃ -CH ₂ -	148	67
34	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		216-217	58

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1, obtém-se os compostos da fórmula



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, obtém-se os correspondentes compostos da fórmula



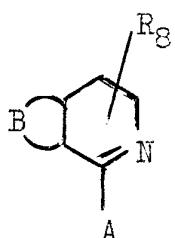
como, por exemplo

R_4	$R_3 = R_7$	Ponto de fusão
H	$-CH_2C_6H_5$	116-118°C
H	$-(CH_2)-CH-C_6H_5$	156-158°C
H	$-(CH_2)_2-\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{S} \end{array}$	142-144°C
H	$-C_6H_5$	199-220°C
•	•	•

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

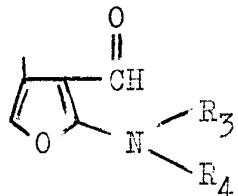
- 1a -

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

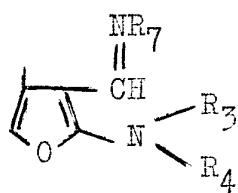


na qual

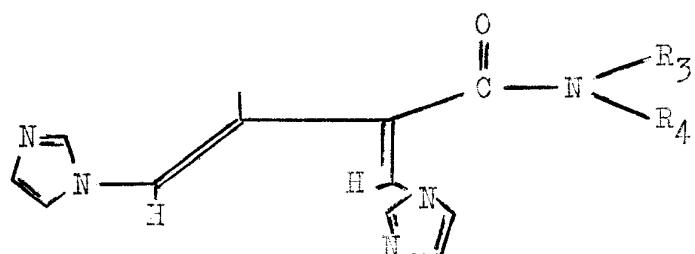
A significa um dos grupos de fórmula Ia, Ib e Ic



Ia

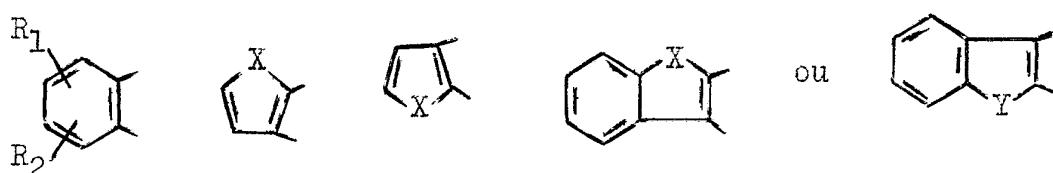


Ib

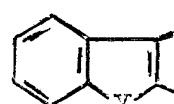


Ic

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

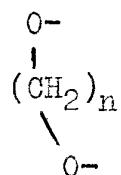


ou



em que X significa S ou NR₅ (em que R₅ é H metilo ou benzilo),
Y significa S, O ou NR₆ (em que R₆ é como se definiu R₅),

R_1 e R_2 , independentemente um do outro, significam hidrogénio, alcóxi em C_1-C_4 ou mercapto metilmercapto ou amino ou em conjunto significam o grupo de fórmula



em que n é 1 ou 2,

R_3 e R_4 independentemente um do outro, significam (i) hidrogénio ou (ii) 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 monossubstituído ou polissubstituído por hidróxi, metóxi, amino, alquilamino em $C_1 - C_5$, dialquil em $C_1 - C_5$ -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 $C_1 - C_3$)

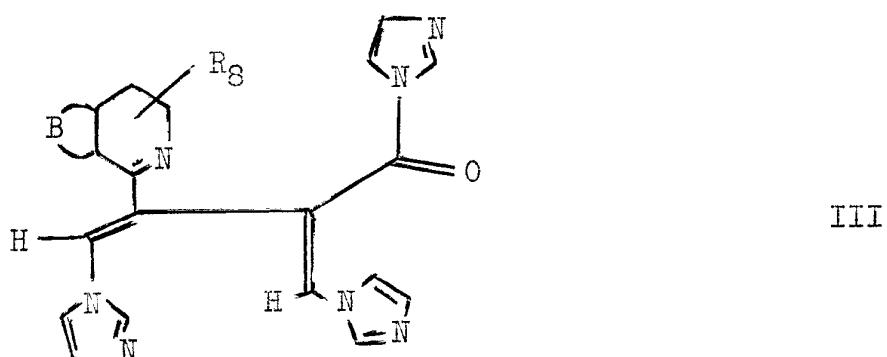
ou R_3 e R_4 em conjunto com o átomo de azoto formam um anel pentagonal ou hexagonal que eventualmente contém um outro heteroátnomo N, O ou S,

R_7 é como se definiu R_3 , e

R_8 significa H, alquilo em $C_1 - C_3$ ou cicloalquilo em $C_3 - C_6$ ou $-\text{SCH}_3$, 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



na qual

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



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

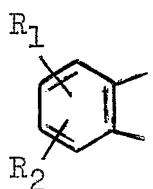


na qual

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
noutro 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 R₁ e R₂ se encontrarem respetivamente na posição 6 e na posição 7.

- 4a -

Processo de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo facto de R₁ e R₂ serem metóxi.

- 5a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R₃ significar hidrogénio e R₄ significar metilo, etilo, alilo propargilo, alquilo em C₃ - C₅ de cadeia linear ou ramificada, metóxi-(alquilo em C₁ - C₄) ou hidróxi-(alquilo em C₁ - C₄).

- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações i a 4, caracterizado pelo facto de R₃ significar hidrogénio e R₄ significar cicloalquilo em C₃ - C₆ ou fenilo.

- 7a -

- 7^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R₃ e R₄, independentemente um do outro, significar um grupo alquilo em C₁ - C₅.

- 8^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R₃ significar H e R₄ significar CH₃ ou (CH₃)₂-CH-(CH₂)₂- ou C₂H₅-CH(CH₃)-CH₂- ou (CH₃)₃-C-.

- 9^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R₃ e R₄ significarem C₂H₅ ou, em conjunto, formarem o grupo -(CH₂)₄-.

- 10^a -

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

- 11^a -

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

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.

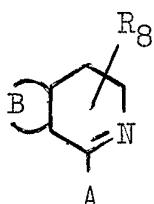
Lisboa, 3 de Fevereiro de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a horizontal line with a small vertical tick on the left and a large, stylized loop on the right.

RESUMO

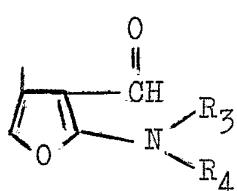
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-3-FORMIL-FURANOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS"

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

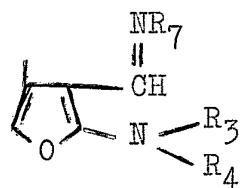


na qual

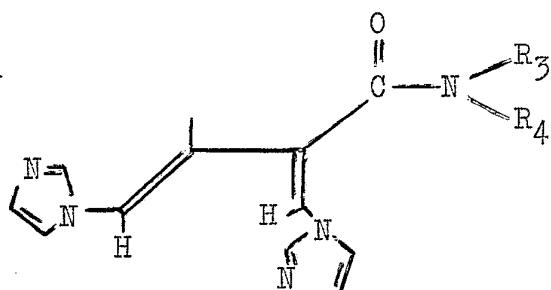
A significa um grupo de fórmulas



Ia



Ib

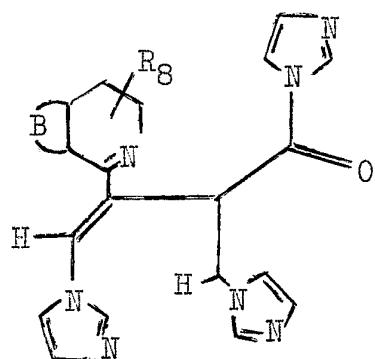


Ic

e os símbolos B, R₃, R₄, R₇ e R₈ têm as significações referidas nas reivindicações, ou dos seus sais de adição de ácido, compreendendo

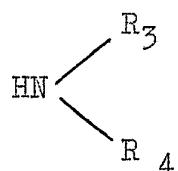
A) ciclizar-se um composto da fórmula I em que A significa um grupo da fórmula (Ic) em presença de água e dum ácido protónico ou

B) fazer-se reagir um composto da fórmula III



III

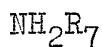
com uma amina da fórmula IV



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.