

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Comunicación de la concesión de la patente de invención a los interesados en el expediente de solicitud de la misma.

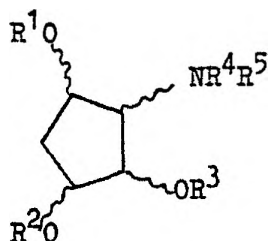
PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NÚMERO 4-65384	(12) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	3 DIC 1977	

5 DIC. 1978

(13) PRIORIDADES: (14) NÚMERO P 26 58 401.0			(15) FECHA 23 de diciembre de 1.976.	(16) PAIS Alemania.
(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, A61K	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(20) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CICLOPENTAN-1-AMINAS				
(21) SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.				
(22) INVENTOR (ES) Dr. Dieter Orth, Dr. Hans-Eckart Radunz, Dr. Manfred Baumgarth, Dr. Jürgen Maisenbacher, Dr. Reinhard Lissner.				
(23) TITULAR (ES)				
(24) REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.				

La invención se refiere a ciclopentan-1-aminas de fórmula I



5.

10.

15.

20.

25.

30.

donde R^1 y R^2 significan hidrógeno o pentilo, R^3 significa alquilo con 5 a 10 átomos de carbono o 2 hidroxialquilo con 5 a 10 átomos de carbono, R^4 significa hidrógeno, metilo o etilo, R^5 significa alquilo con 5 a 10 átomos de carbono o $-C_nH_{2n}COOR^6$, R^6 significa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y n representa 0, 4, 5 ó 6, y una línea ondulada (~~~~) indica que estos enlaces pueden encontrarse en la posición α ó β , así como sus sales fisiológicamente compatibles. El cometido de la presente invención es la creación de nuevos compuestos que se puedan emplear, ante todo, ventajosamente para la preparación de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante el hallazgo de los nuevos compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que los compuestos prostaglandínicos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, ante todo, propiedades inhibitoras de la agregación y de la adhesión de trombocitos, que se pueden demostrar, por ejemplo, en analogía al método de Born, Nature (Londres), 194, (1.962).

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos. Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I y sus sales

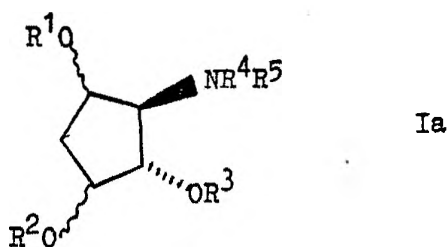
farmacológicamente compatibles, donde $R^1 - R^5$ tiene los significados arriba indicados.

5. En la fórmula I y en las demás fórmulas de esta solicitud se ha dibujado un enlace en la posición α mediante línea de puntos y un enlace en la posición β con trazo grueso. Los enlaces que están en la posición α ó β están caracterizados por una línea ondulada.

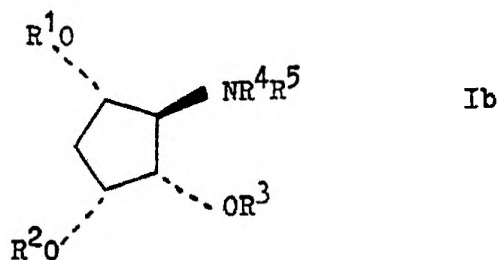
10. Los compuestos de fórmula I contienen 4 átomos de carbono asimétricos en el penta-anillo. Sin embargo, también se pueden presentar ulteriores centros de asimetría, por ejemplo cuando R^3 significa un resto alquilo ramificado con 5 - 10 átomos de carbono, ó 2-hidroxialquilo con 5 - 10 átomos de carbono, o cuando R^5 significa alquilo ramificado con 5 - 10 átomos de carbono, o $-C_nH_{2n}COOR^6$ ramificado. Los compuestos

15. de fórmula I se pueden presentar por lo tanto en un gran número de formas estereoisómeras; se presentan por regla general como mezclas racémicas junto con sus imágenes simétricas.

20. Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles donde los restos $-OR^3$ y $-NR^4R^5$ se encuentran en posición trans, especialmente en los cuales OR^3 está en la posición α y $-NR^4R^5$ en la posición β , tal como en la fórmula Ia:

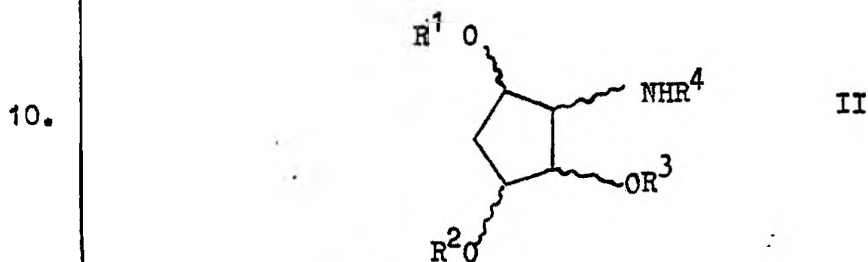


25. Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula Ia en los cuales también R^1O- y R^2O- están en posición α , tal como en la fórmula Ib:



Objeto de la invención son, además de los distintos racematos y mezclas racémicas también los isómeros ópticamente activos de fórmula I, especialmente también de las fórmulas Ia y Ib, así como sus imágenes simétricas y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

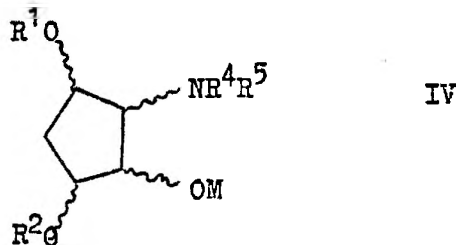
Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, que consiste en que un compuesto de fórmula II



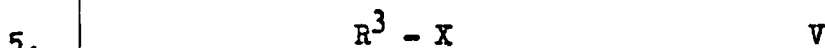
donde R¹ hasta R⁴ tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



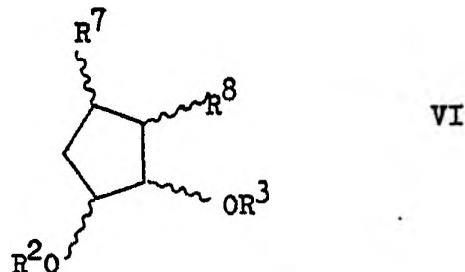
donde X significa Cl, Br, I, un grupo azido, un grupo alquil-sulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi y R⁵ tiene el significado arriba indicado, o en que un compuesto de fórmula IV



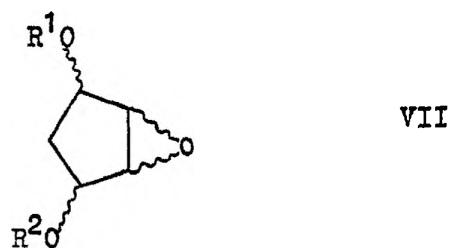
donde M significa H o un equivalente de un átomo de metal alcalino o de metal alcalino térreo y R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



donde R³ y X tienen los significados arriba indicados, o en que un compuesto de fórmula VI



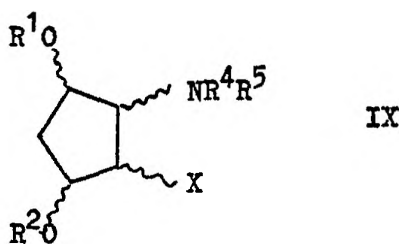
10. donde R⁷ significa OR¹ o junto con R⁸ un átomo de oxígeno y R⁸ significa X o junto con R⁷ un átomo de oxígeno, y R¹, R², R³ y X tienen los significados arriba indicados, o de fórmula VII



15. donde R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



donde R⁴ y R⁵ tienen los significados arriba indicados, o en que un compuesto de fórmula IX

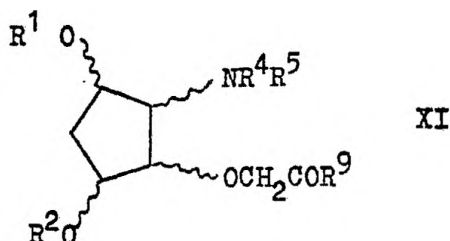


donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y X tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X



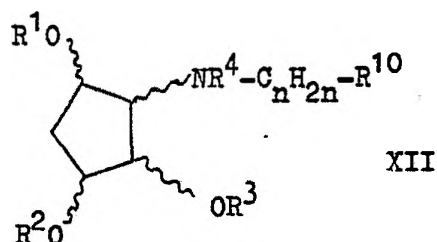
donde R^3 y M tienen los significados arriba indicados, o en que un compuesto de fórmula XI

5.



donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba indicados y R^9 significa alquilo con 3 - 8 átomos de carbono, se hace reaccionar con un agente hidrogenante, o en que en un compuesto de fórmula XII

10.



donde R^{10} significa un resto transformable en un grupo $COOR^6$ y R^1 hasta R^4 y n tienen los significados arriba indicados, el resto R^{10} se transforma por reacción con un agente solvolizante en un grupo $COOR^6$, y/o, en que un compuesto de fórmula I (R^1 y/o R^2 = bencilo) por reacción con un agente hidrogenolizante o hidrolizante se transforma en otro compuesto de fórmula I (R^1 y R^2 = H y/o en que un compuesto de fórmula I (R^6 = H), y/o en que un compuesto de fórmula I (R^6 = H) por reacción con un agente esterificante se transforma en otro compuesto de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 a 4 átomos de carbono), o en que un compuesto de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 hasta 4 átomos

15.

20.

- de carbono), por reacción con un agente solvolizante se transforma en otro compuesto de fórmula I ($R^6 = H$ ó alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono), y/o en que un compuesto de fórmula I ($R^4 = H$) por reacción con un agente metilizante o un agente etilizante se transforma en otro compuesto de fórmula I ($R^4 =$ metilo o etilo), y/o en que un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o antípodas ópticos, y/o en que un compuesto de fórmula I por reacción con un ácido o con una base se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles, y/o en que un compuesto de fórmula I, por reacción con una base o con un ácido, se libera de sus sales.
- 5.
- 10.

Asímismo son objeto de la invención los medios que contienen los excipientes o agentes auxiliares en la farmacia, caracterizados porque contienen como mínimo un compuesto de fórmula general I.

15.

Objeto de la invención es también un procedimiento para la obtención de unos de los medios anteriormente mencionados, caracterizado porque como mínimo un compuesto de fórmula general I se pone junto con un excipiente o agente auxiliar usual en la farmacia, y en caso dado junto con otra sustancia activa, a una forma de dosificación adecuada.

20.

En los medios mencionados se trata, ante todo, de preparados farmacéuticos que se pueden emplear en un procedimiento terapéutico.

En la fórmula I tienen los restos R^1 hasta R^6 y n los significados anteriormente indicados.

25.

R^1 y R^2 son preferentemente iguales, pero también pueden ser diferentes y significan hidrógeno o, especialmente, bencilo.

R^3 significa preferentemente un resto alquilo

30.

con 5 hasta 10 átomos de carbono, que, especialmente, está sin ramificar, tal como pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo y, ante todo, heptilo. De los restos alquilo ramificados con 5 a 10 átomos de carbono se han mencionados los siguientes restos preferentes:

5.

1-metilbutilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 6-metilheptilo, 3,3-dimetilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, 2-etilheptilo, 3-etilheptilo, 1-metil octilo, 2-metiloctilo, 3-metiloctilo, 1-metilnonilo, 2-metilnonilo, y 3-metilnonilo; tienen especial preferencia aquellos restos que contienen 7 átomos de carbono en la cadena más larga.

10.

15.

R^3 puede significar también un resto 2-hidroxi-alquilo con 5 - 10 átomos de carbono. Tienen preferencia aquellos restos que están sin ramificar o que solo contienen una ramificación metilo en la posición 2, tales como 2-hidroxi-pentilo, 2-hidroxi-hexilo, 2-hidroxi-octilo, 2-hidroxi-nonilo, 2-hidroxi-decilo, 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpentilo, 2-hidroxi-2-metilhexilo, 2-hidroxi-2-metiloctilo, 2-hidroxi-2-metilnonilo y especialmente 2-hidroxi-heptilo y 2-hidroxi-2-metilheptilo.

20.

25.

Además también entran en consideración, por ejemplo, los siguientes restos 2-hidroxi-alquilo con 5 - 10 átomos de carbono: 2-hidroxi-1-metilheptilo, 2-hidroxi-1,2-dimetilheptilo, 2-hidroxi-2,3-dimetilheptilo, 2-hidroxi-3,3-dimetilheptilo, 2-hidroxi-6,6-dimetilheptilo, 2-hidroxi-2,3,3-trimetilheptilo, 2-hidroxi-1-metilhexilo, 2-hidroxi-1-metiloctilo, 2-hidroxi-1-metilnonilo.

30.

R^4 significa además de hidrógeno o etilo, prefe-

rentemente metilo.

R^5 significa bien alquilo con 5 - 10 átomos de carbono, de los cuales también en R^5 tienen preferencia aquellos que se denominaron preferentes para R^3 , o bien $-C_nH_{2n}COOR^6$.

5. n es, además de 0, 4 y 6 preferentemente 5. Cuando n es distinto a 0, entonces $-C_nH_{2n}-$ significa ante todo un grupo tetrametileno, hexametileno y, especialmente pentametileno; $-C_nH_{2n}-$ puede ser sin embargo también un grupo alquilen ramificado con 4 - 6 átomos de carbono, tal como 1-metil-tetrametileno, 1,1-dimetiltetrametileno, 1-etiltetrametileno y especialmente 1-metilpentametileno, donde el grupo metilo está preferentemente adyacente al grupo $COOR^6$.
- 10.

15. R^6 es especialmente hidrógeno, pero también significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, teniendo preferencia los restos alquilo sin ramificar, tales como metilo, propilo, butilo y, especialmente, etilo. Otros restos alquilo R^6 pueden ser: isopropilo, sec.butilo, isobutilo y terc.butilo. R^6 es preferentemente también terc.butilo cuando $n = 0$.

20. Debido a los significados preferentes de n y R^6 es R^5 , por lo tanto, ante todo también 4-hidroxicarbonilbutilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 6-hidroxicarbonilhexilo, 6-etoxicarbonilhexilo, terc.butoxicarbonilo y especialmente 5-hidroxicarbonilpentilo y 5-etoxicarbonilpentilo. Otros significados preferentes de R^5 son 4-metil-4-hidroxicarbonilbutilo, 5-metil-5-hidroxicarbonilpentilo, 5-metil-5-etoxicarbonilpentilo, 5-metoxycarbonilpentilo, 5-propiloxycarbonilpentilo y 5-butiloxycarbonilpentilo.
- 25.

30. Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los símbolos R^1 hasta R^6 y n tiene uno de los significados anteriormente indicados

- como preferentes. Algunos de estos grupos preferentes de com-
 puestos se pueden caracterizar por las siguientes fórmulas
 parciales Ic hasta Im que como por lo demás, corresponde a la
 fórmula I y en las cuales los símbolos no designados por más
 detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, donde
5. sin embargo
- en Ic $R^1 = R^2 = \text{bencilo},$
- en Id $R^1 = R^2 = \text{H},$
- en Ie $R^3 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono,
10. en If $R^5 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono, $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOH}$ ó $(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- en Ig $R^1 = R^2 = \text{bencilo},$
 $R^3 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono,
15. en Ih $R^1 = R^2 = \text{bencilo},$
 $R^5 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono, $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOH}$ ó $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- en Ii $R^1 = R^2 = \text{bencilo},$
 $R^3 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono,
20. $R^5 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono, $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOH}$ ó $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- en Ij $R^1 = R^2 = \text{bencilo},$
 $R^3 = \text{heptilo},$
25. $R^5 = \text{alquilo sin ramificar con } 5 - 10 \text{ átomos de car-}$
 bono, $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOH}$ ó $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$
- en Ik $R^1 = R^2 = \text{bencilo},$
 $R^3 = \text{heptilo},$
 $R^5 = \text{heptilo},$
30. $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOH}$ ó $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOC}_2\text{H}_5,$

5. en II $R^1 = R^2 =$ bencilo,
 $R^3 =$ heptilo,
 $R^4 =$ metilo,
 $R^5 =$ heptilo, $-(CH_2)_5-COOH$ ó $-(CH_2)_5-COOC_2H_5$,
 en Im $R^1 = R^2 = H$,
 $R^3 =$ heptilo
 $R^4 =$ metilo
 $R^5 =$ heptilo, $-(CH_2)_5-COOH$ ó $-(CH_2)_5-C_2H_5$.

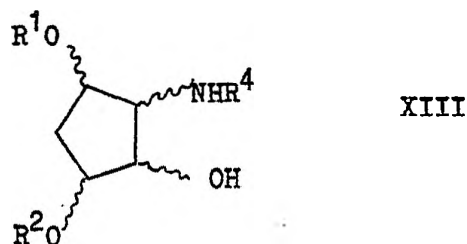
10. Ante todo tienen preferencia aquellos compuestos de fórmulas Ic hasta Im donde se presentan las condiciones estéricas indicadas en las fórmulas Ia y Ib.

15. La obtención de los compuestos de fórmula I se logra, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) y ésto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Aquí se pueden utilizar también las variantes conocidas, no mencionadas con más detalle. Lo mismo vale también para la obtención de los compuestos de partida II hasta XI, que, si se desea, se pueden preparar también in situ, y ésto no aislandolos de la mezcla de reacción sino continuando en seguida su reacción a los compuestos de fórmula I.

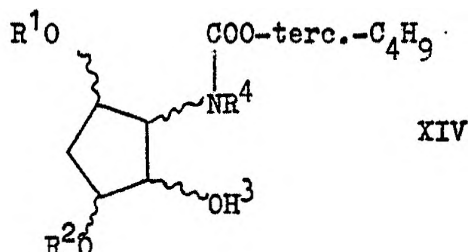
25. Los compuestos de fórmula II son en parte nuevos, en parte conocidos, R^1 hasta R^4 tienen los significados indicados en la fórmula I, especialmente los mencionados como preferentes. Los nuevos compuestos de fórmula II se pueden obtener según métodos standard conocidos por la literatura a partir de productos previos, por ejemplo, según la siguiente se-
- 30.

cuencia de reacción:

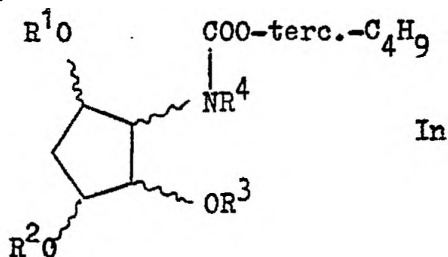
Se hace reaccionar un epóxido de fórmula VII con una amina R^4NH_2 a un aminoalcohol de fórmula XIII



5. donde R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba indicados, que, a su vez, se hace reaccionar con, por ejemplo, terc.-butil-oxicarbonilazida (III; $R^5 = -C_nH_{2n}COO\text{-terc.}-C_4H_9$, $n = 0$, $X = N_3$) al compuesto de fórmula XIV



10. El compuesto de fórmula XIV se hace reaccionar ahora, a su vez, con un compuesto de fórmula V ($X = I$), en presencia de una base u óxido de plata recién precipitado, a un compuesto In



15. del que se obtiene el compuesto deseado de fórmula II, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoracético.

Los compuestos de fórmula III son conocidos, R^5 tiene los significados indicados más arriba para la fórmula I,

especialmente los mencionados como preferentes. X significa preferentemente Br ó I, pero también Cl, alquilsulfoniloxi, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, preferentemente con hasta 10 átomos de carbono, tal como fenilsulfoniloxi, p-tolilsulfoniloxi o α -naftilsulfoniloxi, y, cuando R⁵ significa el resto -COO-terc.-C₄H₉-, especialmente también un grupo N₃.

La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III se efectua bien por reacción de los componentes puros entre sí, o, preferentemente, también en presencia de disolventes, por ejemplo, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno; cetonas, tales como acetona o butanona; disolventes dipolares apróticos, tales como dimetilformamida (= DMF), acetonitrilo, sulfóxido dimetílico, tetrametilúrea, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno; alcoholes, tales como metanol, etanol; éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, en caso dado también en mezclas de estos disolventes entre sí o con agua. Es ventajosa la adición de un aceptor de ácido, por ejemplo, de un hidróxido, carbonato, bicarbonato, o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino térreos, preferentemente del sodio, potasio o calcio, de una base orgánica, tal como trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina.

El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre aproximadamente algunos minutos y 24 horas, la temperatura de reacción entre unos 20° y 130°, preferentemente el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

5. Los compuestos de fórmula IV son en parte nuevos, en parte conocidos. R^1 y R^2 significan bencilo. R^4 y R^5 tienen los significados indicados para la fórmula I, especialmente los señalados como preferentes. M significa, además de H, un equivalente de un átomo de metal alcalino o metal alcalino térreo, preferentemente, sodio o potasio.

10. Los compuestos de fórmula IV se pueden obtener, a su vez, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula VII ($R^1 = R^2 =$ bencilo) con un compuesto de fórmula VIII y, en caso dado, transformación del di-benciloxiaminociclopentanol obtenido en el correspondiente alcoholato de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo, con ayuda de hidruros de metal alcalino o de metal alcalino térreo, tal como NaH.

15. Los compuestos de fórmula V son conocidos, R^3 tiene los significados indicados más arriba para la fórmula I, especialmente los señalados como preferentes. X tiene los significados indicados en la fórmula III y es, especialmente, Br o I.

20. En la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V se trata de alquilaciones de oxígeno. Se trabaja bajo las condiciones de reacción conocidas para estas reacciones y descritas con más detalle en la literatura. Los reactantes se pueden reaccionar entre sí en proporciones cuantitativas estequiométricas. Más conveniente es, sin embargo, emplear en exceso el agente de eterificación de fórmula V. Especialmente ventajoso es preparar in situ los compuestos de fórmula IV (M distinto a H) y ésto a partir de los compuestos de fórmula IV, en donde, sin embargo M significa hidrógeno. Los alcoholes libres de fórmula IV se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula V también en presencia

25.

30.

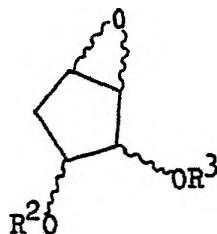
5. de catalizadores, tales como hidróxido sódico o potásico, o carbonato sódico o potásico, o también en presencia de cantidades catalíticas de una amina terciaria, tal como piridina, colidina o trietilamina, que también puede servir como disolvente, especialmente, sin embargo, en presencia de óxido de plata. Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente, por ejemplo, de un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno o xileno o, especialmente al agregar carbonato potásico como catalizador básico, empleando cetonas, tal como acetona, como disolvente. Disolventes especialmente adecuados son también 10. los disolventes dipolares apróticos, tales como DMF, sulfóxido dimetílico o acetamida dimetílica. Las temperaturas de reacción para la eterificación se encuentran preferentemente entre unos 40° y unos 240°, especialmente el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción dependen esencialmente de la clase del agente de eterificación de fórmula V y de la temperatura de reacción seleccionada; se encuentran 15. por lo general entre unos 30 minutos y unas 24 horas.

20. Los compuestos de fórmula VI son en parte conocidos, en parte nuevos. R² significa bencilo y R³ tiene los significados indicados más arriba para la fórmula I, especialmente los señalados como preferentes. R⁷ significa bien benciloxi o bien junto con R⁸ un átomo de oxígeno. R⁸ significa bien X, donde X tiene el significado indicado más arriba para la fórmula III, o bien junto con R⁷ un átomo de oxígeno. Los compuestos de fórmula VI (R⁷ = benciloxi y R⁸ = X) se obtienen, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula VIII (R¹ = R² = bencilo) con un alcoholato sódico NaOR³, elaboración hidrolizante del producto de reacción y reacción de 2-R³O-3,5-dibenciloxi-ciclopentanol obtenido, por ejemplo, con ácido clor 30.

hídrico en presencia de cloruro de zinc al compuesto de partida deseado de fórmula VI ($R^8 = Cl$).

En los compuestos de fórmula V., donde R^7 junto con R^8 significa un átomo de oxígeno, se trata de compuestos epóxi de fórmula VIa

5.



VIa

donde R^2 y R^3 tienen los significados indicados más arriba para la fórmula I, especialmente los señalados como preferentes.

10.

Los compuestos de fórmula VIa se obtienen, por ejemplo, por reacción del conocido 3-ciclopenten-1-ol con hidruro sódico al correspondiente alcoholato sódico, transformación del alcoholato sódico con cloruro bencilico en el 3-benciloxi-ciclopenteno, bromación en posición alilo, por ejemplo, con N-bromosuccinimida, reacción del 2-bromo-3-benciloxi-ciclopenteno obtenido con un alcoholato sódico de fórmula X y epoxilación del producto obtenido, por ejemplo, con perácido m-clorobenzóico.

15.

20.

El compuesto más importante de fórmula VII es el 1,4-dibenciloxi-2,3-epoxi-ciclopentano.

25.

En los compuestos de fórmula VIII se trata en la mayor parte de compuestos conocidos. Los nuevos compuestos de fórmula VIII se pueden obtener en analogía a los compuestos conocidos de fórmula VIII, por ejemplo, por reacción de una amina $R^4 NH_2$ con un compuesto de fórmula III.

En un compuesto de fórmula VIII tienen los restos

R^4 y R^5 los significados indicados más arriba para la fórmula I, especialmente los señalados como preferentes.

5. En la reacción de un compuesto de fórmula VI o VII con un compuesto de fórmula VIII se trata asimismo de una alquilación de nitrógeno. Se puede efectuar, por lo tanto, bajo las condiciones de reacción conocidas para tales reacciones y descritas en la literatura con más detalle. Preferentemente se trabaja bajo observación de los parámetros de reacción ya indicados más arriba para la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Esto vale también cuando en los compuestos de fórmula VI se trata de epóxidos de fórmula VIa.

15. Los compuestos de fórmula IX son en parte nuevos, en parte conocidos. Los restos R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y X tienen los significados indicados anteriormente para la fórmula I o bien fórmula III, especialmente los señalados como preferentes. Es especialmente ventajoso emplear aquellos compuestos de fórmula IX como productos de partida donde $R^1 = R^2 =$ bencilo. Los compuestos de fórmula IX se obtienen, por ejemplo, de 2-ciclopenten-1,4-diol por transformación en el correspondiente alcoholato disódico (por ejemplo con NaH), reacción con cloruro bencílico, adición de bromo al 3,5 dibenciloxi-ciclopenteno obtenido y reacción del 1,4-dibenciloxi-2,3-dibromociclopentano así obtenido con un equivalente de un compuesto de fórmula VIII.
20. De esta manera se obtienen, por ejemplo, los compuestos de fórmula IX con $X = Br$.

Los compuestos de fórmula X son conocidos.

30. En la reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X se trata de una alquilación de oxígeno, dicho más exactamente de una cicloalquilación de oxígeno.

- Se trabaja por lo tanto bajo condiciones de reacción tal y como se conocen para estas reacciones y que se describen con más detalle en la literatura. Preferentemente se puede trabajar bajo aquellas condiciones de reacción que ya se mencionaron más arriba para la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V. En una variante especialmente ventajosa se preparan los compuestos de fórmula X (M distinto a H) in situ de los alcoholes de fórmula X (M = H) en que se basan. Se trabaja entonces ventajosamente empleando un catalizador básico, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo o un carbonato de metal alcalino o alcalino térreo, especialmente en presencia de carbonato potásico. En esta variante se emplea convenientemente DMF, como disolvente.
- 5.
- 10.

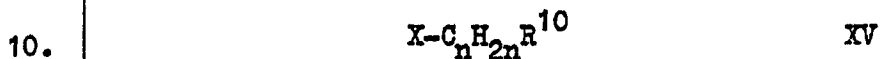
- Los compuestos de fórmula XI se pueden transformar también con agentes hidrogenantes, preferentemente hidruros de metal complejos, tales como hidruro de sodio-boro o hidruro de litio-aluminio, en los compuestos deseados de fórmula I con $R^3 = 2$ -hidroxialquilo con 5 - 10 átomos de carbono.
- 15.

- La reducción se puede efectuar también con ayuda de alcósidos de aluminio según el método de Meerwein-Ponndorf. Las condiciones de reacción para tales reducciones ya son conocidas, (véase, por ejemplo L.F.Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York - Londres - Sydney, 1.967, Seite 35).
- 20.

- La mayoría de los compuestos de fórmula XI son nuevos. Se pueden obtener, por ejemplo de los compuestos de fórmula IV ($R^1 = R^2 =$ Bencilo, R^4 distinto a hidrógeno) por reacción con bromometilcetonas CH_2BrCOR^3 . En algunos casos es ventajoso el empleo de tales bromometilcetonas ya que estos compuestos son más reactivos que los carbinoles correspondien-
- 25.
- 30.

5. tes $\text{CH}_2\text{BrCH}(\text{OH})\text{R}^9$. En la fórmula XI significa R^9 un resto alquilo con 3 - 8 átomos de carbono. Restos R^9 preferentes son los restos alquilo sin ramificar con 3 - 8 átomos de carbono, tales como propilo, butilo, hexilo, heptilo, octilo o, especialmente pentilo.

También los compuestos de fórmula XI son en su mayor parte nuevos. Se pueden obtener en forma sencilla de los compuestos de fórmula II por reacción de compuestos de fórmula XV



donde n tiene el significado indicado en la fórmula I, X tiene el significado indicado en la fórmula III y R^{10} tiene el significado indicado en la fórmula XII.

15. R^{10} significa un resto transformable en un grupo COOR^6 . Como tales entran principalmente en consideración: los restos solvolizables, preferentemente un grupo carboxilo funcionalmente modificado, especialmente un grupo carboxilo funcionalmente modificado conteniendo nitrógeno, tal como $-\text{CON}_3$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{OR}^{15}$ ó $-\text{C} \equiv \text{N}$; ó un grupo carboxilo funcionalmente modificado conteniendo solo oxígeno, especialmente $-\text{C}(\text{OR}^{11})_3$.

20. R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y significan, además de H, un resto orgánico, por ejemplo grupos alquilo, preferentemente sin ramificar, con especialmente hasta 4 átomos de carbono; alquilo con hasta 4 átomos de carbono sustituido por Cl, Br, I, OH, alcoxi, hasta 4 átomos de carbono, aciloxi con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o naftilo; cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono; arilo con hasta 10 átomos de carbono en caso dado sustituido una o varias veces por

25. Cl, Br, NO_2 , OH, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, aciloxi

30.

- con hasta 4 átomos de carbono; restos silicio-orgánicos, preferentemente trialquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo; juntos también polimetileno con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente polimetileno insustituido con hasta 6 átomos de carbono, tal como $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ ó $-(\text{CH}_2)_6-$; o juntos también un polimetileno interrumpido por átomos de O, N ó S, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono.

- Los compuestos de fórmula XII donde el resto R^{10} significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado se pueden solvolizar o bien termolizar, especialmente hidrolizar a los compuestos de fórmula general I según métodos descritos en la literatura. La hidrólisis se efectúa en medio ácido, o también alcalino, a temperaturas entre -20 y 300° , preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente seleccionado. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico; como catalizadores básicos se emplea convenientemente hidróxido sódico, potásico o calcíco, o carbonato sódico o potásico. Como disolvente se selecciona preferentemente agua; alcoholes tales como etanol, metanol; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano; o sus mezclas, especialmente las mezclas que contienen agua.

- Los compuestos de fórmula I se obtienen especialmente también por solvólisis de nitrilos de fórmula XII ($\text{R}^{12} = \text{CN}$). Estas solvólisis se pueden realizar como hidrólisis en forma en sí conocida en medios acuosos y conduce entonces a los ácidos de fórmula I, o se puede realizar análogo a los métodos descritos en la literatura bajo exclusión de agua y en presencia de un alcohol, y da entonces los ésteres de fórmula I. La reacción se realiza en presencia de un catalizador

ácido o básico.

5. Empleando un catalizador básico entra preferentemente en consideración un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino térreo, tal como NaOH, KOH o Ba(OH)₂ o también una sal básica, tal como K₂CO₃ o Na₂CO₃. Se trabaja en H₂O o mezclas de H₂O/alcohol a temperatura más elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, en caso dado también en un autoclave bajo presión más elevada.

10. La solvólisis de las amidas de fórmula XII (R¹⁰ = CONR¹¹R¹²) se efectúa bajo las condiciones de reacción indicadas para los nitrilos.

15. Los compuestos de fórmula I (R¹ = R² = H) se obtienen de otros compuestos de fórmula I (R¹ y/o R² = bencilo) por tratamiento con un agente hidrogenolizante o hidrolizante. Agentes hidrogenolizantes son hidrógeno activado, bien química o catalíticamente. Tiene preferencia una hidrogenólisis con hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd, por ejemplo, paladio-carbón. La hidrogenólisis se realiza convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un alcohol, tal como metanol, o etanol, en un ácido carboxílico, tal como ácido acético o en un éster, tal como acetato de etilo. La reacción se efectúa entre -20° y +140°, preferentemente entre +10° y +40°.

20. Pero también es posible hidrogenolizar, por ejemplo, con litio en amoníaco acuoso. Las hidrólisis se logran, por ejemplo, con agua en presencia de ácidos fuertes, tales como H₂SO₄, pero también con ácidos Lewis tales como BF₃ (como éterato).

25. Los compuestos de fórmula I (R⁶ = H) se pueden es-

30.

- terificar según métodos en sí conocidos con un agente esterificador. Como agentes esterificadores se emplean, por ejemplo, alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoracético, de un ácido sulfónico, tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico o un intercambiador de iones ácido, diazoalcanos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente diazometano, olefinas (por ejemplo isobutileno), preferentemente en presencia de catalizadores ácidos (por ejemplo ZnCl₂, BF₃, H₂SO₄, ácidos arilsulfónicos, ácido pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico), haluros de alquilo con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente los bromuros, tales como bromuro de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo, pero también los correspondientes cloruros o ioduros, ésteres alquílicos de ácido carboxílico o ácido sulfónico, pudiendo ser arbitrario el resto ácido y conteniendo el resto alquilo hasta 4 átomos de carbono, preferentemente, metil-, etil-, propil-, isopropil-, o butil acetato, -bormiato, -metil sulfonato, -etil sulfonato o -p-tolueno sulfonato y, especialmente, también los ésteres de ácido alquilsulfúrico con hasta 4 átomos de carbono, tales como sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo.

- Se esterifica en un disolvente inerte adecuado, preferentemente anhidro, por ejemplo en un éter, tal como dietiléter o THF, en un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico o butanol o también en un hidrocarburo tal como éter de petróleo, hexano, benceno o tolueno o mezclas de estos disolventes, a temperaturas entre unos -10° y 85°. Los tiempos de reacción se encuentran por regla general entre 30 minutos y 24 horas. Es especialmente ventajoso reali-

zar una esterificación con ayuda de diazoalcanos, especialmente con diazometano o diazoetano.

5. La saponificación de los compuestos de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 - 4 átomos de carbono) a otros compuestos de fórmula I (R^6 = H) se logra según métodos en sí conocidos por reacción con bases acuosas, por ejemplo, soluciones acuosas de hidróxidos o carbonatos de metal alcalino, tales como NaOH, KOH o Na_2CO_3 .

10. Pero también se pueden transformar compuestos de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 - 4 átomos de carbono) por reacción con un agente solvolizante en otro compuesto de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 - 4 átomos de carbono). En esta reacción se trata de una re-esterificación pudiéndose emplear como agente solvolizante por ejemplo los ésteres de alquilo de ácido carboxílico ya mencionados anteriormente, donde el resto ácido carboxílico puede ser arbitrario y el resto alquilo que proviene del componente alcohólico del éster contiene hasta 4 átomos de carbono.

15. También se puede transformar un compuesto de fórmula I (R^4 = H) obtenido por reacción con un agente metilizante o un agente etilizante en otro compuesto de fórmula I (R^4 = metilo o etilo). Como agentes metilizantes o bien etilizantes entran en consideración los compuestos CH_3X ó C_2H_5X donde X tiene el significado indicado más arriba para la fórmula III.

20. Agentes metilizantes o bien etilizantes preferentes son: bromuro de metilo, ioduro de metilo, bromuro de etilo y ioduro de etilo. La metilación o bien etilación se puede realizar como alquilación de nitrógeno bajo las condiciones de reacción indicadas más arriba, por ejemplo, para la reacción de un compuesto de fórmula II, con un compuesto de fórmula III.

25.

30.

Los compuestos de fórmula I tienen, como ya se ha explicado, por lo general varios centros de asimetría, sin embargo como mínimo cuatro. Se obtienen por lo tanto en la mayoría de los casos como mezclas de distintas formas estereoisómeras, es decir, como racematos o, por regla general como mezclas de racematos. Como los distintos racematos son diastereómeros entre sí se pueden aislar de sus mezclas a fase de sus propiedades físicas diferentes y obtener en forma pura, por ejemplo, por recristalización en disolventes adecuados (donde en lugar de los mismos compuestos también se pueden emplear derivados de buena cristalización), por separación destilativa, especialmente, sin embargo, con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos cromatográficos de adsorción o cromatográficos de distribución, así como también las formas mixtas.

Los racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. El método de la separación química tendrá preferencia. Después se forman de la mezcla racémica por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo los diastereómeros.

Así se puede, en caso dado, hacer reaccionar una parte ópticamente activa con el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, se pueden formar las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I ($R^6 = H$) con aminas ópticamente activas, tales como quinina, brucina, 1-feniletilamina, 1-(α -naftil)-etilamina o aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina. En forma similar se pueden obtener los éster-diastereómeros por esterificación de compuestos de fórmula I ($R^6 = H$) con alcoholes ópticamente activos, tales como

borneol, mentol u octanol-2. La diferencia en la solubilidad de las sales diastereómeras obtenidas o bien de los ésteres permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de la mezcla de los compuestos en cada caso ópticamente activos.

5. Pero también se puede hacer reaccionar el grupo amino en este compuesto de fórmula I con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (+)-y (-)-tartárico, ácido dibenzoil (+)- y (-)-tartárico, ácido camférico, ácido β -camfersulfónico, ácido (+)- y (-)-2-fenilbutílico o ácido (+)- y (-)-dinitrodifénico. También aquí se realiza la disociación de racematos a base de la distinta solubilidad de las sales diastereómeras obtenidas.

10. Además también es naturalmente posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

15. Los ácidos carboxílicos libres de fórmula I ($R^6 = H$) se pueden transformar por reacción con una base en sus sales metálicas o bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio, además las sales de amonio sustituidas, tales como por ejemplo las sales dimetil- y dietilamónicas, monoetanol-, dietanol-, y trietanolamónicas, ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas, y dibenciletildiamónicas. A la inversa los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

20. Una base de fórmula I se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para

25.

30.

- esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico; hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico; además los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos, sulfónicos y sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 2-fenil-propiónico, ácido cítrico, ácido glucóico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalín-mono- y -disulfónicos o ácido laurilsulfúrico. A la inversa se pueden liberar las bases de fórmula I de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base, ante todo con una base inorgánica tal como NaOH o KOH.

- Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden mezclar con, como mínimo, un excipiente o agente auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido usual en la farmacia. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con los excipientes o sustancias auxiliares usuales en la farmacia se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipientes entran en consideración aquellos productos orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la aplicación parenteral, enteral (por ejemplo oral) o topical y que

- no reaccionen con los nuevos compuestos de fórmula I, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetatos de glicerina, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la
5. aplicación oral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o gotas, para la aplicación rectal los supositorios; para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados; para la aplicación to-
10. pical los ungüentos, cremas o polvos.

- Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o mezclar con agentes auxilia-
15. res, tales como agentes lubricantes, de conservación, de estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. Si se desea pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, una
20. o varias vitaminas.

- Las sustancias de la presente invención se administran por regla general en analogía a los profilácticas contra la trombosis conocidos, que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente
25. 1 y 500 mg, especialmente entre 5 y 50 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende sin embargo de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto
30. especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado

de salud general, del sexo, del alimento, del momento y vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de los medicamentos y de la gravedad de la enfermedad correspondiente para la que valga la terapia. Se da preferencia a la aplicación oral.

5. Los espectros infrarrojo (IR) se caracterizan por indicación de las bandas principales (como película).

Los espectros de resonancia magnético-nuclear (RMN) se miden en CDCl_3 contra tetrametilsilano y se caracterizan por indicación de las señales en ppm; aquí significan m = multiplet, q = quartet, t = triplet, d = duplet, y s = singulet.

10. Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de medicamentos.

15. Se ha señalado que las indicaciones de los símbolos α y β no significan ninguna fijación de la configuración absoluta, expresando solamente la posición relativa de los sustituyentes entre sí; si en un resto no se indica si se encuentra en la posición α ó β entonces puede éste asumir ambas orientaciones.

EJEMPLO 1.-

20 g de $1\alpha, 4\alpha$ -dibenciloxi- $2\alpha, 3\alpha$ -epoxiciclopentano se calientan durante 20 horas con 400 cc de una solución al 40% de metilamina en metanol en el autoclave a 100° y después de separar el disolvente por destilación se obtiene como residuo el $3\alpha, 5\alpha$ -dibenciloxi- 2β -metilamino- 1α -ciclopentanol, p.f. = $50 - 52^\circ$ (en éter de petróleo).

EJEMPLO 2.-

16 g de $3\alpha, 5\alpha$ -dibenciloxi- 2β -metilamino- 1α -

- ciclopentanol se mezclan con 3,1 g de MgO, esta mezcla se suspende en 140 cc de dioxano acuoso al 50%, bajo agitación se gotean 11 g de terc.-butiloxicarbonilazida, se agita durante 16 horas a 50°, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, la fase interior se separa, se introduce y agita en 500 cc de agua, se extrae tres veces, cada una con 100 cc de acetato de etilo, la fase orgánica se lava dos veces, cada una con 60 cc de solución acuosa de NaHCO₃ y una vez con 60 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo) se obtiene el 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-metil-N-terc.-butoxicarbonilamino)-1 α -ciclopentanol;

IR: 700, 740, 1670 y 3450 cm⁻¹.

15. EJEMPLO 3.-

- Bajo agitación se gotean a una mezcla compuesta de 4,3 g de 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-metil-N-terc.-butiloxicarbonilamino)-1 α -ciclopentanol, 20 cc de DMF seco y 6,9 g de óxido de plata a 80°, en el transcurso de 4 horas, 13,55 g de 1-iodoheptano, disueltos en 20 cc de DMF seco, se sigue agitando durante otras 16 horas a 80°, el disolvente se separa ampliamente por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloruro metilénico:acetona=9:1) se obtiene la N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina;

IR: 1700, 735 y 695 cm⁻¹.

RMN : 0,9 (t), 1,4 (s), 2,95 (s), 4,5 (s), 4,65 (s), 7,3 (s).

EJEMPLO 4.-

- (a) Una mezcla, compuesta de 0,8 g de N-metil-N-terc.-butoxicarbonil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclo

5. pentan-1 β -amina y 1 cc de ácido trifluoracético se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente, se introduce y agita en 5 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrae tres veces, cada una con 10 cc de dietiléter, las fases orgánicas reunidas, se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico, se introduce gas de HBr seco y se obtiene el hidrobromuro de la N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, p.f. 138° (en acetona/dietiléter).

10. (b) 0,5 g del hidrobromuro de la N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina se trata con lejía sódica acuosa 1n-, se extrae con dietiléter, la fase etérica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y después de separar el disolvente por destilación se obtiene la N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina;

IR: 700, 740 cm^{-1} .

RMN: 0,9 (t), 2,5 (s), 4,55 (m) y 7,3 (s).

EJEMPLO 5.-

20. Una mezcla, compuesta de 2,3 g de N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, 2,1 g de 1-iodopentano y 40 cc de etanol seco se hierve durante 18 horas, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroforno:acetona = 9:1) se obtiene la N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina;

25. RMN: 0,9 (t), 2,0 (t); 2,6 (s), 4,6 (m), 7,3 (s).

EJEMPLO 6.-

30. Una mezcla, compuesta de 1,4 g de N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, 37 cc de benceno seco y 14 cc de eterato de trifluoruro de boro

5. se deja reposar durante 6 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita en solución acuosa de bicarbonato sódico (valor pH aproximadamente 7), la fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con cloroformo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo:metanol = 85:15) se obtiene la N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina;

10. RMN : 0,9 (t), 2,45 (s),
IR : 3350 cm⁻¹.

Análogo al ejemplo 5 se obtienen por reacción de N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina con los correspondientes compuestos de fórmula III (X = I) los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 7 hasta 23:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
7	N-pentil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
20. 8	N-hexil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
9	N-octil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
10	N-nonil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
25. 11	N-decil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
12	N-(1-metilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
30. 13	N-(1-metilhexil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
14	N-(1-metilheptil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
5. 15	N-(2-metilheptil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
16	N-(6,6-dimetilheptil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
10. 17	N-(5-etoxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, RMN: 0,85 (t), 1,25 (t), 3,75 (s), 4,1 (2d), 4,5 (m), 7,3 (s),
18	N-(5-metoxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
19	N-(4-etoxicarbonilbutil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
15. 20	N-(6-etoxicarbonilhexil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
21	N-(5-metil-5-etoxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
20. 22	N-(5-propiloxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
23	N-(5-butiloxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
25.	Análogo al ejemplo 3 se obtienen a partir de N-metil-N-terc.-butil-oxicarbonil-5 α -hidroxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, por reacción con el correspondiente compuesto de fórmula V los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 24 hasta 36:
Ejemplo	Compuesto de fórmula I
30. 24	N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -pentiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
	25 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -hexiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
5.	26 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -octiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	27 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -noniloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	28 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxipentiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
10.	29 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxihexiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	30 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxiheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
15.	31 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxi-2-metilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	32 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxi-3,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
20.	33 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxi-2,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	34 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxi-2,3,3-trimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
25.	35 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxi-octiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	36 N-metil-N-terc.-butiloxicarbonil-5 α -(2-hidroxinoniloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,

30.

Análogo al ejemplo 4a y 4b se obtienen de los

Análogo al ejemplo 5 se obtienen de los compuestos de fórmula II mencionados en los ejemplos 37 hasta 49 por reacción con 1-iodoheptano o 6-iodohexanato de etilo los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos

5.

50 hasta 75:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
50	N-metil-N-heptil-5 α -pentiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
51	N-metil-N-heptil-5 α -hexiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
52	N-metil-N-heptil-5 α -octiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
53	N-metil-N-heptil-5 α -noniloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
54	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxipentiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
55	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxihexiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
56	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxiheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
57	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-2-metilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
58	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-3,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
59	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-2,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
60	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-2,3,3-trimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
61	N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-octiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
	62 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxinoniloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
5.	63 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -pentiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	64 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -hexiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
10.	65 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -octiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	66 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -noniloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
15.	67 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxipentiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	68 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxihexiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
20.	69 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxiheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, RMN: 0,9 (t), 1,2 (t), 2,9 (s), 4,15 (m), 4,6 (m), 7,3 (s);
	70 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxi-2-metilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
25.	71 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxi-3,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
30.	72 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxi-2,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
	73 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxi-2,3,3-trimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
5.	74 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxi-octiloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
	75 N-metil-N-(5-etoxicarbonilpentil)-5 α -(2-hidroxi-noniloxi)-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,
10.	Análogo al ejemplo 6 se obtiene de los compuestos dibenciloxi de fórmula I mencionados en los ejemplos 7 hasta 16 y 50 hasta 62 por reacción con eterato de trifluoruro de boro los compuestos dihidroxi de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 76 hasta 97:
Ejemplo	Compuesto de fórmula I
15.	76 N-pentil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	77 N-hexil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
20.	78 N-octil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	79 N-nonil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	80 N-decil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
25.	81 N-(1-metilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	82 N-(1-metilhexil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	83 N-(1-metilheptil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
30.	84 N-(6,6-dimetilheptil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
	85 N-metil-N-heptil-5 α -pentiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
5.	86 N-metil-N-heptil-5 α -hexiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	87 N-metil-N-heptil-5 α -octiloxi-2 α ,4 α -hidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	88 N-metil-N-heptil-5 α -noniloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
10.	89 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-pentiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	90 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-hexiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	91 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-heptiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
15.	92 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-2-metil-heptiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	93 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-3,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
20.	94 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-2,3-dimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	95 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-2,3,3-trimetilheptiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
25.	96 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-octiloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,
	97 N-metil-N-heptil-5 α -(2-hidroxi-noniloxi)-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina,

EJEMPLO 98.-

30. Una mezcla de 0,5 g de N-(5-etoxicarbonilpentil)-

5. N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, 15 cc de metanol y 4,5 cc de lejía sódica acuosa 1-n se hierve durante dos horas, la mezcla de reacción se introduce y agita en 50 cc de agua y con ácido clorhídrico se ajusta a un pH de 6. La solución acuosa se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y, después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo:metanol= 8:2) se obtiene la N-(5-hidroxycarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina,

10. IR: 1700, 740 y 700 cm^{-1} ,
RMN: 0,8 (t), 2,5 (s), 4,5 (m), 7,3 (s).

- En forma análoga se puede obtener por saponificación con lejía sódica metanólica de los ésteres de fórmula I (R⁵=-C_nH_{2n}COOR⁶, R⁶ distinto a hidrógeno) mencionados en los ejemplos 17 hasta 23 y 63 hasta 75, los correspondientes ácidos libres de fórmula I (R⁵ = -C_nH_{2n}COOH).

EJEMPLO 99.-

20. Se agita durante la noche a temperatura ambiente una mezcla de 0,1 g de N-(5-etoxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina, 2,5 cc de benceno seco y 1 cc de eterato de trifluoruro de boro, se agrega aún 1 cc de eterato de trifluoruro de boro, se agita durante otras 24 horas a 30°, la mezcla de reacción se introduce y agita en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (pH = 4), la solución acuosa se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo:metanol= 8:2) se obtiene la N-(5-etoxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -

heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina;

IR: 1730 y 3400 cm^{-1} ,

RMN: 0,8 (t), 2,6 (s), 4,15 (2d).

5. En forma análoga se obtienen de los compuestos dibenciloxi de fórmula I ($R^5 = -C_nH_{2n}COOR^6$, R^6 distinto a hidrógeno, $R^1 = R^2 =$ bencilo), mencionados en los ejemplos 18 hasta 23 y 63 hasta 75, los correspondientes compuestos dihidroxi de fórmula I ($R^5 = -C_nH_{2n}COOR^6$, R^6 distinto a hidrógeno, $R^1 = R^2 =$ hidrógeno).

10. EJEMPLO 100.-

Análogo al ejemplo 99 se obtiene de 1,4 g de N-(5-hidroxycarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina por reacción con eterato de trifluoruro de boro la N-(5-hidroxycarbonilpentil)-N-metil-5 α -

15. heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina;

IR: 1720 y 3350 cm^{-1} ,

RMN: 0,95 (t) y 2,6 (s).

EJEMPLO 101.-

20. 2;96g de 1 α ,4 α -dibenciloxi-2 α ,3 α -epoxiciclopentano y 1,3 g de heptil-metilamina se hierve durante 12 horas en 40 cc de alcohol isopropílico, después de enfriar se vierte en 60 cc de solución acuosa saturada de NaCl, se agregan 5 cc de solución acuosa al 1% de NaOH, se extrae con dietiléter, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente
25. (gel de sílice/cloroformo) se obtiene el 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-heptil-N-metilamino)-1 α -ciclopentanol.

30. Análogo al ejemplo 101 se obtienen los compuestos de fórmula IV ($R^1 = R^2 =$ bencilo, M = hidrógeno) mencionados en los siguientes ejemplos 102 hasta 110, por reacción de 1 α ,

4 α -dibenciloxi-2 α ,3 α -epoxiciclopentano con la correspondiente amina de fórmula VIII:

Ejemplo

Compuesto de fórmula IV

5.	102	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-heptil-N-etil-amino)-1 α -ciclopentanol,
	103	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -heptilamino-1 α -ciclopentanol,
	104	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-pentil-N-metil-amino)-1 α -ciclopentanol,
10.	105	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -hexilamino-1 α -ciclopentanol,
	106	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-hexil-N-metil-amino)-1 α -ciclopentanol,
	107	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-hexil-N-etil-amino)-1 α -ciclopentanol,
15.	108	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-octil-N-metil-amino)-1 α -ciclopentanol,
	109	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-nonil-N-metil-amino)-1 α -ciclopentanol,
	110	3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-decil-N-metil-amino)-1 α -ciclopentanol.
20.	<u>EJEMPLO 111.-</u>	
	2,1 g de 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-heptil-N-metil-amino)-1 α -ciclopentanol, 0,9 g de bromuro heptílico y 1,5 g de K ₂ CO ₃ se agitan durante 24 horas bajo N ₂ a 60° en 30 cc de DMF, se vierte en 80 cc de solución acuosa saturada de NaCl,	
25.	se extrae con benceno, la fase orgánica se seca sobre Na ₂ SO ₄ , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo:acetona = 9:1) se obtiene la N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina;	
30.	RMN: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m), 7,3 (s).	

EJEMPLO 112.-

A 40°, bajo nitrógeno y agitación se gotean en el transcurso de 30 minutos 5,25 g de 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-heptil-N-metilamino)-1 α -ciclopentanol, disueltos en 80 cc de benceno, a una suspensión de 0,23 g de sodio en 70 cc de tolueno, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se gotean 1,36 g de cloruro heptílico, disueltos en 20 cc de benceno, se agita durante una hora a 80°, después de enfriar se separa por filtración el cloruro sódico precipitado, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo: acetona = 9:1) se obtiene la N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina;

RMN: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m), 7,3 (s).

EJEMPLO 113.-

3,04 g de 1,2-epoxi-4-bencil-3-heptil-oxiciclopentano y 1,3 g de heptil-metilamina se hierven durante 8 horas en 60 cc de alcohol isopropílico, la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 101 y después de purificar cromatográficamente (gel de sílice/cloroformo) se obtiene el 4-benciloxi-2-(N-heptil-N-metilamino)-3-heptiloxi-1-ciclopentanol.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

4-benciloxo-1-ciclopenteno se bromiza con N-bromo-succinimida en posición 3, del 4-benciloxi-3-bromo-1-ciclopenteno obtenido se hace reaccionar con 1-heptanol en presencia de óxido de plata y el 4-benciloxi-3-heptiloxi-1-ciclopenteno así obtenido se epoxida con perácido m-clorobenzóico.

EJEMPLO 114.-

5. A 85° se gotean a una mezcla de 1,3 g de heptilmetilamina, 1,2 g de K_2CO_3 y 80 cc de sulfóxido dimetílico en el transcurso de 2 horas 3,85 g de 4-benciloxi-2-bromo-3-heptiloxi-1-ciclopentanol (obtenible de 1,2-epoxi-4-benciloxi-3-heptiloxi-ciclopentano por reacción con HBr), disueltos en 40 cc de sulfóxido dimetílico, se agita aún durante 4 horas a 80°, después de enfriar se vierte en 250 cc de solución acuosa saturada de NaCl, se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo se obtiene el 4-benciloxi-3-heptiloxi-2-(N-heptil-N-metilamino)-1-ciclopentanol.

EJEMPLO 115.-

15. En 30 cc de 1-heptanol se disuelven a 50°, bajo nitrógeno, 0,23 g de sodio, bajo agitación se gotean 4,88 g de N-heptil-N-metil-2-bromo-4,5-dibenciloxiciclopentan-1-amina (obtenible de 3,5-dibenciloxi-2-ciclopenteno por adición de bromo y reacción con un equivalente de metil-etilamina), disueltos en 30 cc de benceno, se agita durante 6 horas a 50°, después de enfriar se agregan 100cc de benceno, se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, el disolvente se separa por destilación y después de la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/cloroformo:acetona = 9:1) se obtiene la N-heptil-N-metil-5-heptiloxi-2,4-dibenciloxiciclopentan-1-amina.

EJEMPLO 116.-

30. A una mezcla de 0,5 g de N-heptil-N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -(2-oxoheptiloxi)-ciclopentan-1 β -amina (obtenible de 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -(N-heptil-N-metilamino)-1 α -ciclopentanol por reacción con 1-bromo-heptan-2-ona), 8 cc de

5. metanol y 7 cc de tetrahidrofurano se agregan 0,4 g de NaBH_4 , se agita durante dos horas a temperatura ambiente, se vierte en 40 cc de H_2O , se extrae tres veces, cada una con 20 cc de CHCl_3 , la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo:acetona = 9:1) se obtiene la N-heptil-N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -(2-hidroxiheptiloxi)-ciclopentan-1 β -amina.

EJEMPLO 117.-

10. Una mezcla de 2 g de N-metil-N-(6-cianoheptil)-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina (obtenible de N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina por reacción con 1-iodo-6-ciano-hexano en presencia de óxido de plata), 20 cc de dioxano y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado se hierve durante dos horas, el disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge en agua, se neutraliza mediante adición de bicarbonato sódico, se extrae exhaustivamente con cloroformo, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , el disolvente se separa por destilación y, después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo:metanol = 1:1) se obtiene la N-(5-hidroxicarbonilpentil)-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dihidroxi-ciclopentan-1 β -amina;

IR: 1720 y 3350 cm^{-1} ,

25. RMN: 0,95 (t) y 2,6 (s).

EJEMPLO 118.-

30. 4 g de N-heptil-N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina, disueltos en 50 cc de acetato de etilo, se hidrogena en presencia de 2 g de catalizador de Pd-C al 5% a 300 y presión normal. Después de la recepción de

la cantidad de hidrógeno calculada se filtra, el disolvente se separa por destilación y se obtiene la N-heptil-N-metil-2 α ,4 α -dihidroxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina.

EJEMPLO 119.-

5. Durante 6 horas se conduce a temperatura ambiente gas de HCl seco a través de una solución de 0,3 g de N-(5-hidroxicarbonilpentil)-N-metil-2 α ,4 α -dihidroxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina en 15 cc de etanol, la mezcla de reacción se vierte entonces en 50 cc de agua de hielo, se neutraliza con carbonato sódico, se extrae tres veces, cada una con 15 cc de cloruro metilénico, se seca sobre MgSO₄, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene la N-(5-etoxicarbonilpentil)-N-metil-2 α ,4 α -dihidroxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina;
- 10.
15. IR: 1730 y 3400 cm⁻¹,
RMN: 0,8 (t), 2,6 (s), 4,15 (2d).

EJEMPLO 120.-

20. A 0,2 g de N-(5-hidroxicarbonilpentil)-N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina, disueltos en 10 cc de dietiléter, se gotea solución etérica de diazometano hasta que se mantenga justamente el color amarillo, se lava con 10 cc de ácido acético acuoso al 0,2% y con agua, se seca sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por destilación y se obtiene la N-(5-metoxicarbonilpentil)-N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina.
- 25.

EJEMPLO 121.-

30. 5,09 g de N-heptil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina (obtenible de 3 α ,5 α -dibenciloxi-2 β -heptilamino-1 α -ciclopentanol por reacción con terc.-tubiloxicarbonilazida análogo al ejemplo 2, reacción del pro-

ducto de reacción con 1-iodoheptano análogo al ejemplo 3 y disociación del resto terc.-butoxicarbonilo análogo al ejemplo 4a con CF_3COOH) se calienta con 1,5 g de ioduro metílico y 40 cc de metanol en el autoclave durante cuatro horas a 100° , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/cloroformo: acetona= 9:1) se obtiene la N-heptil-N-metil-2 α ,4 α -dibenciloxi-5 α -heptiloxi-ciclopentan-1 β -amina;

RMN: 0,9 (t), 2,0 (t), 2,6 (s), 4,6 (m), 7,3 (s).

Los ejemplos a continuación se refieren a mezclas de compuestos de fórmula I con los excipientes o agentes auxiliares usuales en la farmacia que, ante todo, se pueden emplear como medicamentos:

EJEMPLO A: Tabletás.-

Una mezcla, compuesta de 30 g de N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina.HCl, 50 g de lactosa, 16 g de fécula de maiz, 2 g de polvo de celulosa y 2 g de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 10 mg de la sustancia activa.

EJEMPLO B: Grageas.-

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se topan en la forma usual de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maiz, talco y traganta.

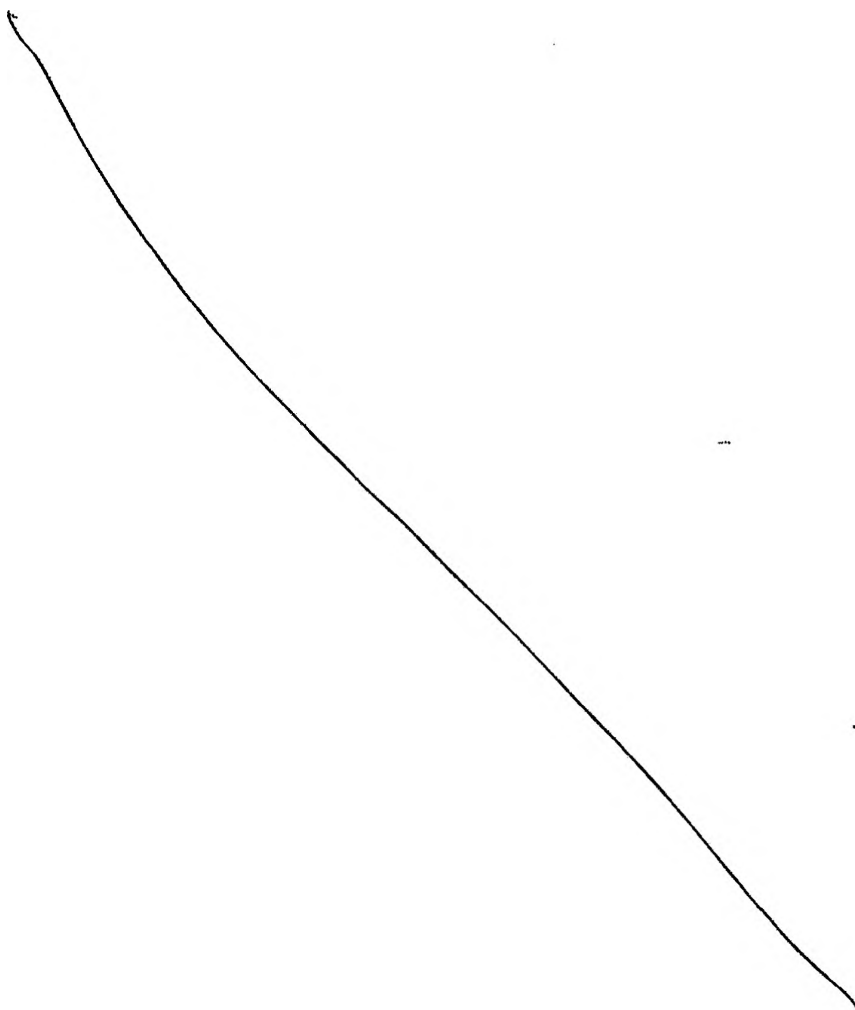
EJEMPLO C: Ampollas.-

20 g de N-heptil-N-metil-5 α -heptiloxi-2 α ,4 α -dibenciloxi-ciclopentan-1 β -amina se disuelven en una mezcla de 9,5 litros de agua dos veces destilada y 0,5 litros de etilenglicol, se filtra en forma estéril y bajo condiciones estériles se llenan en cada caso 5cc de la solución obtenida en ampollas

que a continuación se funden.

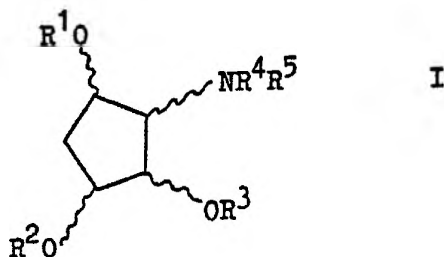
En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y ampollas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

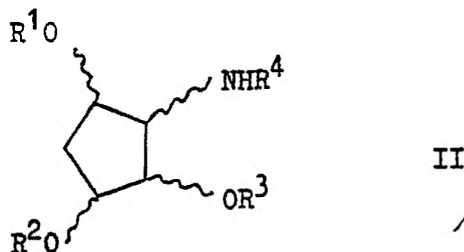


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de ciclopentan-1-aminas, de fórmula I



5. donde R¹ y R² significan hidrógeno o pentilo, R³ significa alquilo con 5 a 10 átomos de carbono ó 2 hidroxialquilo con 5 a 10 átomos de carbono, R⁴ significa hidrógeno, metilo o etilo, R⁵ significa alquilo con 5 a 10 átomos de carbono o -C_nH_{2n}COOR⁶, R⁶ significa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y n representa 0, 4, 5 ó 6, y una línea ondulada (~~~~) indica que estos enlaces pueden encontrarse en la posición α ó β, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II
- 10.

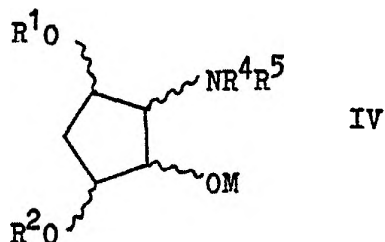


15. donde R¹ hasta R⁴ tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar, con un compuesto de fórmula III



donde X significa Cl, Br, I, un grupo azido, un grupo alquil-sulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi y R⁵ tiene el significado arriba indicado, o porque un compuesto de fórmula IV

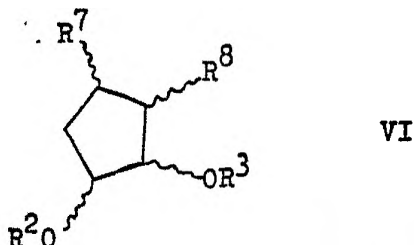
per



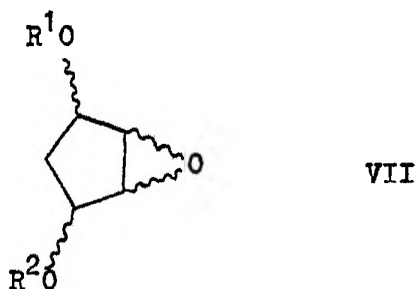
5. donde M significa H o un equivalente de un átomo de metal alcalino o de metal alcalino térreo, y R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



donde R³ y X tienen los significados arriba indicados o porque, un compuesto de fórmula VI



10. donde R⁷ significa OR¹ o junto con R⁸ un átomo de oxígeno y R⁸ significa X o junto con R⁷ un átomo de oxígeno y R¹, R², R³ y X tienen los significados arriba indicados, o de fórmula VII

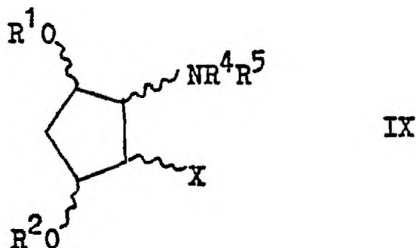


15. donde R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



pen

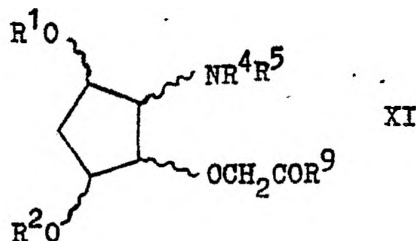
donde R^4 y R^5 tienen los significados arriba indicados, o porque un compuesto de fórmula IX



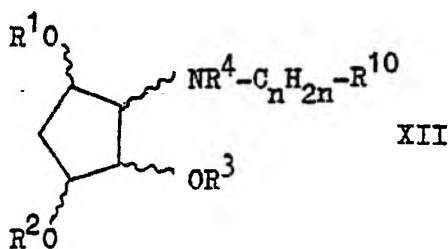
5. donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y X tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X



donde R^3 y M tienen los significados arriba indicados, o porque un compuesto de fórmula XI



10. donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba indicados y R^9 significa alquilo con 3 - 8 átomos de carbono, se hace reaccionar con un agente hidrogenante, o porque un compuesto de fórmula XII



15. donde R^{10} significa un resto transformable en un grupo $COOR^6$ y R^1 hasta R^4 y n tienen los significados arriba indicados, el resto R^{10} se transforma por reacción con un agente solvolizante en un grupo $COOR^6$, y/o, porque un compuesto de fórmula

Handwritten signature

5. I (R^1 y/o R^2 = bencilo) por reacción con un agente hidrogenolizante o hidrolizante se transforma en otro compuesto de fórmula I (R^1 y R^2 = H y/o porque un compuesto de fórmula I (R^6 = H), y/o porque un compuesto de fórmula I (R^6 = H) por reacción con un agente esterificante se transforma en otro compuesto de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 a 4 átomos de carbono), o porque un compuesto de fórmula I (R^6 = alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono), por reacción con un agente solvolizante se transforma en otro compuesto de fórmula I (R^6 = H ó alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono), y/o porque un compuesto de fórmula I (R^4 = H) por reacción con un agente metilizante o un agente etilizante se transforma en otro compuesto de fórmula I (R^4 = metilo o etilo), y/o porque un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o antípodos ópticos, y/o porque un compuesto de fórmula I por reacción con un ácido o con una base se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles, y/o porque un compuesto de fórmula I, por reacción con una base o con un ácido, se libera de sus sales.

20. 2.- Procedimiento para la obtención de ciclopentan-1-aminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

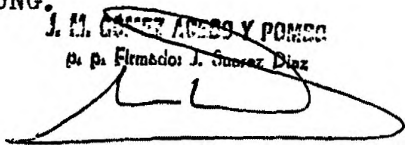
Esta Memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 DIC. 1977

25.

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. M. GARCÍA AGUIRRE Y POMBO
 ca. ca. Firmados J. Suarez Diaz




HOJA DE FE DE ERRATAS

En las páginas 1 línea 8 y 47 línea 5 se lee bencilo, cuando debe leerse pentilo

En las páginas 5 línea 18 y 49 línea 13 debe de suprimirse el párrafo v/o en que un compuesto de fórmula I (R⁶ = H),

En las páginas 5 línea 21 y 49 línea 16 debe leerse v/o en que....., en lugar de o porque

Escrito del Agente Sr. G. Pablo del
26-1-79 rectificando errores de conformidad con lo dispuesto en el Art.º 33 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

Virto el escrito anterior y el precedente extracto y de conformidad con el Art.º 33 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial, el Jefe que suscribe, previo al efecto a que se refiere el artículo antes mencionado, tomándose en consideración la presente hoja de fe de erratas.

Madrid, _____ de _____ de 1979

EL JEFE DE LA SECCION,

El Examinador,

Ramón de la

POOR
QUALITY