

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 21	NÚMERO 485.392/X	18 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 25-10-79	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO 41871/78 41873/78	32 FECHA 25-10-78 25-10-78	33 PAIS Gran Bretaña. Gran Bretaña.
--	----------------------------------	---

42 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 91/16 ; A61K 31/135	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINO-ALCOHOLES.-

71 SOLICITANTE (S)

GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Clarges House, 6-12 Clarges Street-London W1 8DH-GRAN BRETAÑA.

72 INVENTOR (ES)

Derek Peter Reynolds, de nacionalidad británica.-

73 TITULAR (ES)

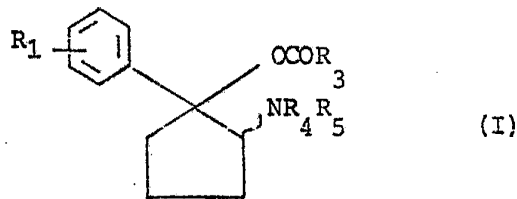
74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-

1 Esta invención se refiere a compuestos cicloalifáticos,  
a procedimientos para la producción de los mismos y a compo-  
siciones farmacéuticas que los contienen.

5 Hemos hallado que ciertos compuestos de ciclopentilamina  
presentan actividad analgésica.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan compues-  
tos de fórmula general (I):



donde

15  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halóge-  
no o un grupo  $OR_2$ , donde  $R_2$  representa un átomo de  
hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo acilo;

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  
alquenilo o arilo;

20  $R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan  
cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo  
alquilo, alquenilo o alquinilo, opcionalmente sustituf-  
do con un grupo arilo o cicloalquilo o

25  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están en-  
lazados forman un anillo saturado de 4 a 7 miembros;  
con la condición de que, cuando  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  represen-  
tan simultáneamente un átomo de hidrógeno,  $R_3$  no re-  
presenta un grupo metilo;

y sus sales fisiológicamente aceptables.

30 El término alquilo se refiere a los grupos alquilo de  
cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, pre-

1           feriblemente 1 a 4 átomos de carbono.

          El término cicloalquilo se refiere a los grupos cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo.

5           El término alquenilo se refiere a los grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada de 3 a 6 átomos de carbono.

          El término alquinilo se refiere a los grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada de 3 a 6 átomos de carbono, v.g. propinilo.

10          El término arilo se refiere a los grupos arilo monocarbo-cíclicos y monoheterocíclicos y es preferiblemente fenilo.

          El término acilo se refiere a los grupos acilo alifáticos o aromáticos, preferiblemente grupos alcanofilo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquenofilo de 3 a 6 átomos de carbono y grupos arofilo, preferiblemente benzofilo.

15           Como ejemplos de sales fisiológicamente aceptables, podemos mencionar en particular las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables. Son sales especialmente útiles las formadas con ácidos minerales como clorhídrico y sulfúrico y con ácidos orgánicos como maleico, fumárico y acético.

20           La invención también se extiende a todos los posibles diastereoisómeros y enantiómeros ópticos de los compuestos de fórmula general (I), con la condición de que, cuando  $R_4$  y  $R_5$  representan simultáneamente un átomo de hidrógeno, los compuestos de fórmula general (I) son los isómeros  $\beta$ . Los diastereoisómeros donde el grupo  $-NR_4R_5$  es cis respecto al anillo fenílico son denominados aquí isómeros  $\beta$  y los compuestos donde la configuración de los grupos es trans son denominados aquí isómeros  $\alpha$ .

30           Los compuestos preferidos son aquéllos donde  $R_1$  represen

1

ta un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o flúor, o un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi. En general, el grupo representado por  $R_1$  se encuentra preferiblemente en la posición meta del anillo fenílico.

5

También es preferible que  $R_3$  represente un grupo alquilo y todavía mejor metilo o etilo.

10

Otros compuestos preferidos son aquéllos donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, preferiblemente metilo o etilo y aquéllos donde  $R_5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, preferiblemente metilo, etilo o propilo o un grupo alquilcicloalquilo, preferiblemente ciclopropilmetilo, o un grupo alquenilo, preferiblemente alilo. Otros compuestos preferidos son aquéllos donde  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros.

15

Son compuestos especialmente preferidos de esta invención aquéllos donde  $R_1$  es un grupo metoxi que se encuentra en la posición meta del anillo fenílico o, preferiblemente, un átomo de hidrógeno;  $R_3$  es un grupo alquilo, especialmente metilo o etilo;  $R_4$  es hidrógeno o un grupo alquilo, especialmente metilo y  $R_5$  es un grupo alquilo, especialmente metilo o etilo. Otra clase preferida de compuestos es aquella donde  $R_4$  y  $R_5$  son ambos hidrógeno y  $R_3$  es un grupo etilo. Una clase especialmente preferida de compuestos es aquella donde  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $R_5$  es un grupo metilo.

20

25

Los compuestos preferidos son los isómeros  $\beta$  .

30

Los compuestos preferidos específicos de acuerdo con esta invención son el éster propanoato de 2 $\beta$ -dimetilamino-1-fenilciclopentanol; el éster acetato de 2 $\beta$ -dimetilamino-1-

1 fenilciclopentanol; el éster propanoato de 2 $\beta$ -metilamino-1-fenilciclopentanol y sus sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables.

5 Otro compuesto de especial interés es el éster propanoato de 2 $\beta$ -amino-1-fenilciclopentanol, preferiblemente en forma de hidrocioruro o maleato.

Un compuesto especialmente preferido es el éster propanoato de 2 $\beta$ -metilamino-1-fenilciclopentanol en forma de la sal hidrógeno-sulfato o hidrógeno-maleato.

10 Se ha demostrado que los compuestos de fórmula general (I) ejercen actividad analgésica, utilizando los ensayos farmacológicos habituales. Estos métodos son: (1) medida de la supresión de la respuesta de constricción abdominal causada por la acetilcolina en el ratón (Collier H.O.J. y col., Br.J.Pharmac. 32, 295-310 (1968)); (2) inhibición del dolor inducido en el ratón por el método de la chapa caliente (Woolfe G. y McDonald A.D., J.Pharmac.Exp.Ther. 80, 300-307 (1944)); (3) reducción de la respuesta dolorosa a un estímulo eléctrico de la pulpa dental en el perro (Marriot A.S. y col., Brit.J.Pharmac. 55, 314p (1975)) y (4) reducción del dolor en el ensayo prensil de la pata de la rata (Randal L.O. y Selitto J.J., Arch.Int. Pharmacodyn.Ther. 11, 409 (1957)).

25 Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) y sus sales pueden tenerse en consideración para utilizarlos en el alivio del dolor, v.g. dolor de muelas, dolor de cabeza, dolores musculares, artritis, dismenorrea, neuralgias, etc.

30 Los compuestos de esta invención pueden ser formulados para su administración como bases libres o como sales no

1 tóxicas y fisiológicamente aceptables, por cualquier método  
conveniente y la invención incluye dentro de sus límites  
las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos  
5 un compuesto de esta invención, adaptadas para uso en me-  
dicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden ser  
formuladas por métodos convencionales utilizando uno o más  
vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, si  
se desea, agentes medicinales suplementarios.

10 Otros compuestos activos que pueden ser incorporados  
son otros analgésicos, antiinflamatorios o antipiréticos,  
por ejemplo aspirina o paracetamol.

15 Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden  
ser formulados para la administración oral, bucal, tópica,  
parenteral o rectal. Se prefiere la administración por  
vía oral.

20 Para la administración oral, la composición farmacéuti-  
ca puede adoptar, por ejemplo, la forma de tabletas, cápsu-  
las, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones, preparados  
por medios convencionales con excipientes aceptables. Para  
la administración bucal, la composición puede adoptar la  
forma de tabletas o píldoras formuladas en la forma habi-  
tual.

25 Los compuestos de esta invención pueden ser formulados  
para su administración parenteral. Las formulaciones para  
inyección pueden presentarse en dosis unitarias en ampollas  
o en envases de dosis múltiples, con adición de un preserva-  
tivo. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensio-  
nes, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos  
y pueden contener agentes de formulación como agentes sus-  
30 pensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente,

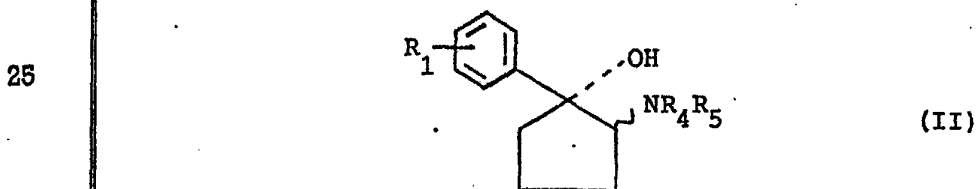
1 el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

5 Los compuestos de la invención también pueden ser formulados en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, conteniendo por ejemplo las bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otro glicérido.

10 La dosis diaria de los compuestos puede variar entre 10 mg y 2 g, por ejemplo entre 200 mg y 1 g. Las dosis unitarias pueden formularse para proporcionar la totalidad o parte de la dosis diaria en una sola unidad. Se prefiere la administración por vía oral, preferiblemente en 2 a 4 dosis diarias.

15 La invención también proporciona un método de tratamiento para el alivio del dolor que consiste en administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

20 Los compuestos de fórmula general (I) donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen significados distintos de hidrógeno, pueden ser preparados por acilación del correspondiente alcohol de fórmula general (II):



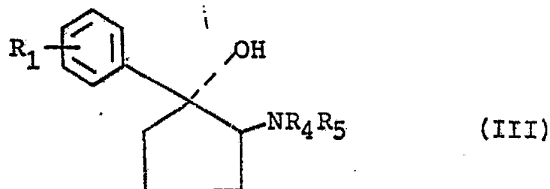
30 Los agentes acilantes adecuados son los ésteres fórmicos, los haluros de ácido, por ejemplo cloruro de acetilo y

1 cloruro de propionilo, y los anhídridos (incluidos los anhídridos mixtos) por ejemplo el anhídrido acético.

5 La reacción del alcohol de fórmula general (II) con un haluro de ácido puede ser llevada a cabo, opcionalmente, calentando por ejemplo a una temperatura de hasta 100°C. La reacción puede efectuarse en ausencia o presencia de un disolvente, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo y opcionalmente en presencia de una base inorgánica como carbonato o bicarbonato potásico o de una base orgánica como piridina o trietilamina.

10 La reacción del alcohol de fórmula general (II) con un anhídrido se lleva a cabo preferiblemente calentando y opcionalmente en presencia de una base como trietilamina, en ausencia o presencia de 4-dimetilaminopiridina.

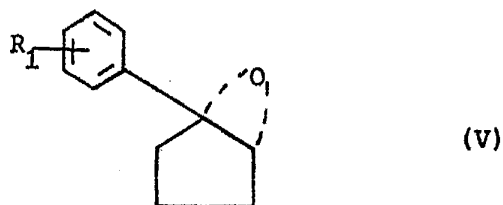
15 El correspondiente alcohol con la configuración  $\beta$ , es decir, de fórmula general (III):



25 donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado dado para la fórmula general (I), puede ser preparado a partir de una olefina de fórmula general (IV):

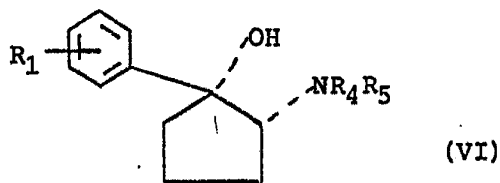


1 empleando un perácido apropiado, v.g. ácido peracético, pre-  
feriblemente tamponado con acetato sódico, siendo después  
5 calentado el epóxido resultante de fórmula general (V):

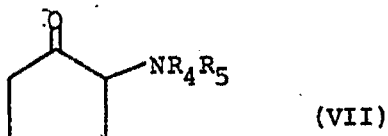


10 con amoníaco acuoso o con una amina primaria o secundaria  
para formar una mezcla del alcohol de fórmula general (III)  
y un isómero del mismo, del que puede separarse fácilmente  
el alcohol deseado (III).

15 Los alcoholes con la configuración  $\alpha$ , es decir los  
de fórmula (VI):

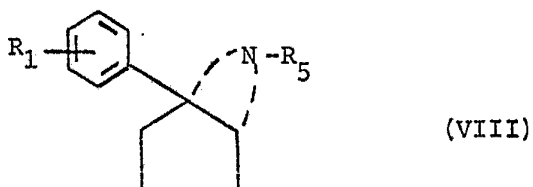


20 donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado dado anteriormente y  
son distintos de hidrógeno, pueden ser preparados por reac-  
ción de un reactivo de Grignard, v.g. bromuro de fenilmag-  
nesio, o un aril-litio, v.g. fenil-litio, con una cetona  
25 de fórmula general (VII):



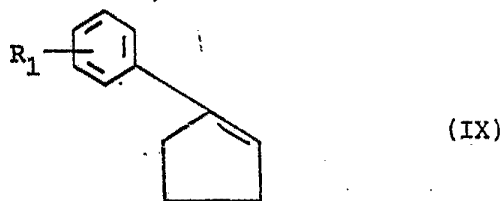
30 donde  $R_4$  y  $R_5$  son los definidos para los compuestos (VI).

1 Otro método de obtención de los compuestos de la inven-  
ción en la configuración  $\beta$  implica la reacción de una aziri-  
dina de fórmula general (VIII):



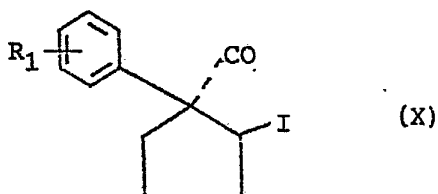
10 donde  $R_1$  y  $R_5$  son los definidos para la fórmula (I), con  
un ácido orgánico  $R_3\text{COOH}$ , v.g. ácido propiónico, opcional-  
mente en un disolvente como tolueno y preferiblemente calen-  
tando, por ejemplo a una temperatura de 50-100°C.

15 Cuando  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, entonces  
la aziridina (VIII) puede ser preparada a partir de una ole-  
fina de fórmula general (IX):

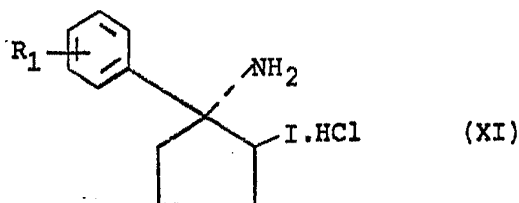


por tratamiento con isocianato de yodo.

25 El compuesto resultante de fórmula general (X):

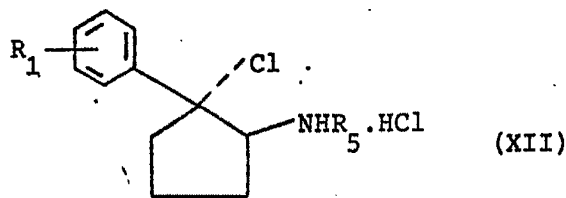


1 puede ser después hidrolizado con un ácido adecuado, por  
ejemplo ácido clorhídrico concentrado, en un disolvente como  
acetona, para formar la sal de yodoamina de fórmula gene-  
ral (XI):



10 que después puede ser neutralizada con una base adecuada,  
por ejemplo hidróxido sódico, para formar la aziridina  
(VIII) donde  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno.

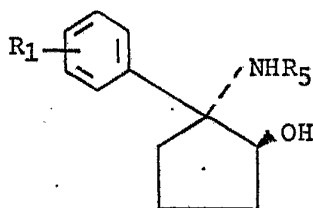
15 Sin embargo, cuando, como se prefiere,  $R_5$  es distinto  
de hidrógeno, entonces la aziridina de fórmula general (VIII)  
puede ser preparada a partir de un alcohol de fórmula gene-  
ral (III) donde  $R_4$  es hidrógeno, por tratamiento con un agen-  
te halogenante como cloruro de tionilo. El hidrocloreuro de  
cloroamina resultante de fórmula general (XII):



25 puede ser tratado, si se desea, con una base adecuada como hidró-  
xido sódico, para dar la aziridina de fórmula general (VIII).

30 Otro procedimiento para la preparación de aziridinas de  
fórmula (VIII) donde  $R_5$  es distinto de un átomo de hidrógeno  
consiste en hacer reaccionar un aminoalcohol de fórmula (XIII):

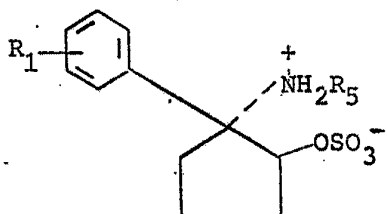
1



(XIII)

5

con ácido sulfúrico concentrado. El compuesto resultante de fórmula (XIV):



(XIV)

10

15

puede ser después neutralizado con una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico, para formar la aziridina de fórmula (VIII).

El aminoalcohol (XIII) puede obtenerse por separación de una mezcla del mismo con el alcohol (III), que se obtiene por reacción de un epóxido (V) con amoníaco acuoso o con una amina primaria o secundaria como se ha indicado anteriormente.

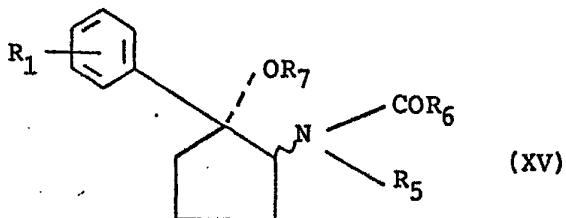
20

25

Los alcoholes de fórmula general (II) donde R<sub>4</sub> es distinto de hidrógeno pueden ser preparados a partir de los compuestos donde R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno por acilación, empleando un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo un haluro de ácido o un anhídrido, para formar un compuesto de fórmula general (XV):

30

1



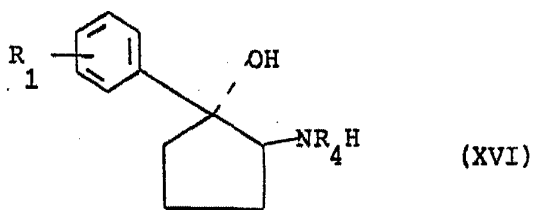
5

donde  $R_6$  es el resto del grupo  $R_4$  y  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o el grupo  $COR_6$ . Reduciendo esta amida por ejemplo con hidruro de litio y aluminio se obtiene un compuesto de fórmula general (II) donde  $R_4$  corresponde al grupo  $CH_2R_6$ .

10

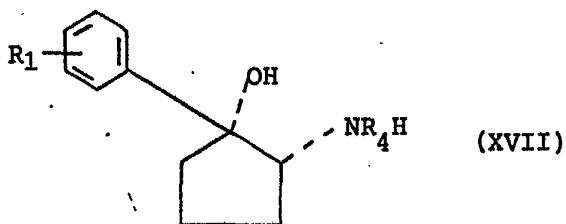
El grupo  $R_5$  (donde  $R_5$  es distinto de un átomo de hidrógeno) puede ser introducido en un alcohol de fórmula (XVI):

15



o de fórmula (XVII):

20



25

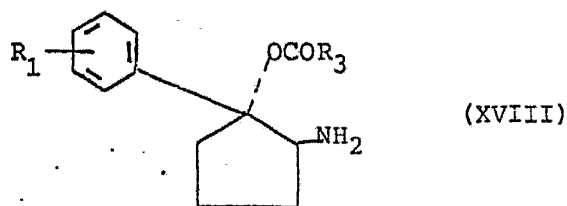
donde  $R_1$  y  $R_4$  son los definidos anteriormente, por un procedimiento de alquilación normal, por ejemplo empleando un haluro de alquilo o de alilo.

30

Alternativamente, pueden seguirse los procedimientos de alquilación normales para preparar los isómeros  $\beta$  de fórmula

1 general (I) por introducción del grupo  $R_4$  y/o  $R_5$  en los correspondientes isómeros  $\beta$  donde  $R_4$  y/o  $R_5$  es hidrógeno.

Así, los isómeros  $\beta$  de fórmula general (I) donde  $R_4$  es un átomo de hidrógeno pueden ser preparados por monoalquilación de la amina primaria de fórmula general (XVIII):



10 donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo  $OR_2$ . (donde  $R_2$  es el definido anteriormente) y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno o arilo.

15 La alquilación puede realizarse con un compuesto de fórmula  $R_5X$ , donde X es un grupo saliente tal como haluro, acetato, tosilato o alquilsulfato ( $R_5SO_4$ ).

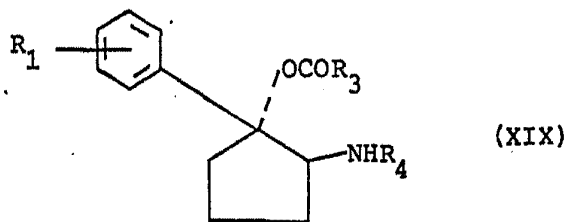
20 Alternativamente, el grupo  $R_5$  puede ser introducido en la amina (XVIII) por reacción con un aldehído o cetona apropiados. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor como hidrógeno y un catalizador de metal noble, por ejemplo platino, o bien el aldehído o la cetona pueden ser primero condensados con la amina primaria (XVIII) y el producto resultante hidrogenado en presencia de un catalizador de metal noble, v.g. platino.

25 De acuerdo con otra posible reacción de alquilación, una amina primaria de fórmula (XVIII) puede convertirse directamente en los correspondientes dialquil-derivados donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales y diferentes de átomos de hidrógeno. Por

30

1 ejemplo, la amina primaria (XVIII) puede hacerse reaccionar  
con un exceso de un agente alquilante de fórmula  $R_5X$  (donde  
X es un grupo saliente como el definido anteriormente) o con  
un exceso de un aldehído o cetona, en presencia de hidróge-  
5 no y un catalizador metálico adecuado.

Alternativamente, puede utilizarse un procedimiento  
de alquilación reductiva para preparar aminas terciarias de  
fórmula general (I). En este procedimiento, una amina secun-  
daria de fórmula (XIX):

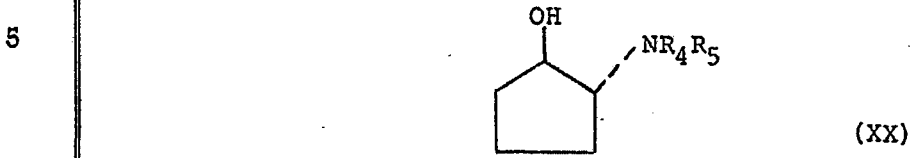


donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son los definidos en la Reivindicación 1  
y  $R_4$  es distinto de un átomo de hidrógeno, se trata con un  
aldehído o cetona apropiados en condiciones reductoras, por  
ejemplo hidrógeno y un catalizador de metal noble.

20 Las sustancias de partida olefínicas de fórmula general  
(IV) anteriormente definidas pueden ser preparadas a par-  
tir de ciclopentanona mediante una reacción de Grignard, uti-  
lizando el haluro de aril-magnesio apropiado o por reacción  
25 con un aril-litio adecuado. Por deshidratación del producto,  
por ejemplo con ácido sulfúrico y ácido acético, se obtiene  
un compuesto de fórmula general (IV).

Las sustancias de partida cetónicas de fórmula general  
(VII) pueden ser preparadas a partir de ciclopenteno por el  
30 método descrito antes para convertir las olefinas de fórmula

1 general (IV) en los aminoalcoholes de fórmula general (III),  
es decir, empleando un perácido y una amina. El aminoalcohol  
resultante de fórmula (XX):



puede ser después oxidado con un agente oxidante adecuado  
como trióxido de cromo, para obtener una cetona (VII).

10 El siguiente ejemplo es de composiciones farmacéuti-  
cas que utilizan un compuesto de acuerdo con la invención  
como ingrediente activo.

EJEMPLO DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Tabletas

15 (a) Fórmulas para compresión directa

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/tableta</u>	
Ingrediente activo	10 mg	50 mg
Celulosa microcristalina	109,5 mg	149 mg
Estearato magnésico	0,5 mg	1 mg

20 Los polvos se mezclan entre sí y se comprimen direc-  
tamente, empleando troqueles de 6,5 mm de diámetro para pro-  
ducir tabletas que pesan alrededor de 120 mg en el caso de  
las más pequeñas y troqueles de 9 mm de diámetro para produ-  
cir las tabletas mayores con un peso de unos 200 mg. De for-  
ma similar pueden prepararse tabletas con otras concentra-  
ciones.

(b) Fórmulas para granulación en húmedo

	<u>mg/tableta</u>	
Ingrediente activo	10,0	50,0
Lactosa	89,4	122,0

30

1

mg/tableta

Almidón de maíz 14,0 19,0

Almidón de maíz pregelatinizado 6,0 8,0

Estearato magnésico 0,5 1,0

5

Los polvos se mezclan, se humedecen con agua destilada, se granulan y se secan utilizando las técnicas habituales.

Los gránulos secos se comprimen en tabletas como se ha descrito para las fórmulas de compresión directa.

Cápsulas

10

Se mezclan 10 mg del ingrediente activo con unos 110 mg de celulosa microcristalina B.P.C. y se introducen en cápsulas de gelatina dura del n° 3 utilizando las técnicas habituales. Pueden prepararse otras dosis de ingrediente activo ajustando la cantidad de celulosa microcristalina empleada y/o empleando cápsulas de diferente tamaño.

15

Inyecciones

20

En agua para inyección se disuelve una cantidad de ingrediente activo suficiente para preparar una solución de 10 mg/ml y se agrega cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la solución, si es necesario.

25

La solución se introduce en ampollas de tamaño adecuado (1, 5 o 10 ml), selladas por fusión del vidrio y se esteriliza calentando en un autoclave siguiendo la técnica habitual. La solución también puede ser esterilizada por filtración e introducida en ampollas estériles bajo condiciones asépticas utilizando las técnicas habituales.

30

Los siguientes ejemplos ilustran los compuestos y su método de producción de acuerdo con la invención. La producción de las sustancias de partida para uso en estos ejemplos es descrita en primer lugar bajo los títulos Prepara-

1 ciones 1-14.

PREPARACION 1

2 $\beta$ -Metilamino-1-fenilciclopentanol

5 Una solución de 1 g de 1-fenil-6-oxabicyclo(3.1.0)he-  
xano en 10 ml de metilamina etanólica (33 %) se calienta du-  
rante 24 horas a 140°C en un autoclave. Se separa el disol-  
vente a vacío y el residuo se reparte en ácido clorhídrico  
2N y éter. Se separa la fase acuosa, se basifica con una so-  
lución de hidróxido sódico 5M y se extrae con éter. El extrac-  
to se seca y evapora para dar 0,9 g de un sólido blanquecino  
10 que se cristaliza en benceno para dar 0,5 g del compuesto  
del título en forma de varillas incoloras, p.f. 123-124°.

PREPARACION 2

2 $\beta$ -Dimetilamino-1-fenilciclopentanol

15 Método A

Se calienta a 100° hasta que cesa el desprendimiento  
de dióxido de carbono (1 hora) una solución de 1,0 g de 2 $\beta$ -  
metilamino-1-fenilciclopentanol en 3 ml de ácido fórmico  
(98 %) y 3 ml de formaldehído (36 %). La solución se vierte  
20 en 10 ml de una solución de hidróxido sódico 5M y se extrae  
dos veces con 25 ml de éter. Los extractos se secan y evapo-  
ran para dar el compuesto del título en forma de líquido in-  
coloro (1,0 g).

25 Se disuelve 2 $\beta$ -dimetilamino-1-fenilciclopentanol en  
éter y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. El hidroclo-  
ruro que precipita se separa por filtración y se recrystaliza  
en una mezcla de metanol y acetato de etilo en forma de micro-  
cristales incoloros, p.f. 133-134°.

30 Método B

Se calienta durante 20 horas en un autoclave a 140°

1 una solución de 20 g de 1-fenil-6-oxabicyclo {3.1.0}hexano en  
100 ml de dimetilamina etanólica (33 %). El disolvente se  
separa a vacío y el residuo se disuelve en 200 ml de éter.  
La solución etérea se extrae tres veces con 50 ml de ácido  
5 clorhídrico 2M y los extractos ácidos se neutralizan con car-  
bonato sódico. La mezcla se extrae tres veces con 50 ml de  
éter y los extractos combinados se secan y evaporan. El re-  
siduo se destila a vacío para dar una mezcla de 2β-dimetilami-  
no-1-fenilciclopentanol y 2β-dimetilamino-2-fenilciclopenta-  
10 nol en forma de aceite amarillo pálido (23,7 g), p.e. 92-  
94°/0,4 mm. A una solución agitada de 23,7 g del aceite en  
15 ml de dimetilformamida seca se agrega una solución de  
4,2 g de cloruro de hidrógeno anhidro en 20 ml de dimetilfor-  
mamida seca. La temperatura asciende a 45° y se separa lenta-  
mente un sólido incoloro. La mezcla se enfría a 10° y los  
15 cristales incoloros de hidrocloreuro de 2β-dimetilamino-2-fe-  
nilciclopentanol (9,2 g) se separan por filtración. El fil-  
trado se vierte en hielo, se basifica con una solución de  
hidróxido sódico 5M y se extrae dos veces con 100 ml de éter  
20 y después una vez con 100 ml de éter de petróleo (p.e. 40-  
60°C). Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces  
con 50 ml de agua, se secan y se evaporan para dar 13 g de  
un aceite pardo que se destila a vacío para dar 10 g de 2β-di-  
metilamino-1-fenilciclopentanol en forma de líquido amarillo  
25 pálido, p.e. 90° (0,2 mm).

Método C

Se agregan gota a gota 0,8 g de yoduro de metilo a  
una solución de 1,0 g de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol  
en 10 ml de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente. Al  
30 cabo de 2 horas la solución se concentra a vacío, se basifi-

1 ca con una solución de hidróxido sódico 5M y se extrae dos veces con 25 ml de éter. Los extractos se secan y evaporan y el residuo se destila a vacío para dar 0,3 g de un líquido amarillo pálido, p.e. 90° (0,2 mm).

5

PREPARACION 3

2 $\alpha$ -Dimetilamino-1-fenilciclopentanol, fumarato

Se agregan gota a gota 60 ml de reactivo de Jones (obtenido a partir de 14 g de trióxido de cromo en 100 ml de agua y 12 ml de ácido sulfúrico concentrado) a una solución agitada y enfriada de 12,8 g de 2 $\beta$ -dimetilaminociclopentanol en 10 ml de agua. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte en una solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. Los extractos se secan y evaporan para dar 2-dimetilaminociclopentano en forma de aceite amarillo pálido. El aceite se disuelve inmediatamente en 10 ml de éter seco y se agrega gota a gota a una solución recién preparada de bromuro de fenilmagnesio (a partir de 5 g de magnesio y 31 g de bromobenceno) en 90 ml de éter. La solución se agita durante 15 horas, se agrega una solución saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se extrae con éter. Los extractos se secan y evaporan para dar un aceite amarillo pálido que se reparte en 50 ml de éter y 50 ml de ácido clorhídrico 2M. Se separa la fase acuosa, se basifica y se extrae dos veces con 50 ml de éter. Por evaporación de los extractos secos se obtiene un aceite pardo que se destila a vacío para dar 2,2 g de 2 $\alpha$ -dimetilamino-1-fenilciclopentanol en forma de aceite amarillo pálido, p.e. 125-130°C/0,1 mm. Se disuelven 0,5 g de este aceite en 10 ml de acetato de etilo y se tratan con una solución de 0,3 g de ácido fumárico en 50 ml de acetato de etilo. El fu-

10

15

20

25

30

1 marato que precipita se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo para dar 0,52 g del compuesto del título en forma de microcristales incoloros, p.f. 145,5-147°.

5

De forma similar se prepara:

2 $\alpha$ -dietilamino-1-fenilciclopentanol; aceite amarillo pálido, p.e. 95-100°/0,1 mm.

PREPARACION 4

10

2 $\beta$ -Dimetilamino-1-(3-metoxifenil)ciclopentanol, hidrocloreuro  
1-(3-Metoxifenil)-6-oxabicyclo{3.1.0}hexano

15

Una solución de 6 g de trihidrato de acetato sódico en 38 ml de ácido peracético se agrega gota a gota a una solución agitada de 33,5 g de 1-(3-metoxifenil)ciclopenteno en 200 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura entre 0 y 10°. La solución se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y después se lava con 700 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 8 % y 400 ml de una solución de tiosulfato sódico al 8 %. Se separa la fase orgánica, se seca y evapora y el residuo se destila a vacío para dar 25 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro, p.e. 89-92°/0,01 mm.

20

2 $\beta$ -Dimetilamino-1-(3-metoxifenil)ciclopentanol, hidrocloreuro

25

Una solución de 24,2 g de 1-(3-metoxifenil)-6-oxabicyclo {3.1.0} hexano en 73 ml de dimetilamina etanólica (33 %) se calienta durante 18 horas a 140° en un autoclave. El disolvente se separa a vacío para dar un aceite pardo que se reparte en ácido clorhídrico 2M y éter. Se separa la fase acuosa, se lava con éter de petróleo (p.e. 60-80°C), se basifica con una solución de hidróxido sódico 2M y se extrae dos veces con

30

1 100 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se secan  
y evaporan para dar 26,8 g de un aceite pardo. Por tratamien  
to de una solución de 25,3 g de este aceite en 70 ml de di-  
metilformamida con una solución de 6,61 g de cloruro de hi-  
5 drógeno anhidro en 66 ml de dimetilformamida se produce la  
cristalización preferente del compuesto del título. Se re-  
cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo en  
forma de microcristales incoloros (14,2 g), p.f. 185-186°.

PREPARACION 5

10 2β-Etilmetilamino-1-fenilciclopentanol

N-(2-Hidroxi-2α-fenilciclopentil-N-metilacetamida

Una solución de 1 g de 2β-metilamino-1-fenilciclopent-  
tanol en 10 ml de dimetilformamida se trata con 1,4 g de  
trietilamina y 0,7 g de anhídrido acético. La solución se man-  
15 tiene a la temperatura ambiente durante 16 horas y después  
se neutraliza con una solución de bicarbonato sódico al 8 %  
y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Los ex-  
tractos se secan y evaporan para dar un sólido amarillo pá-  
lido que se recrystaliza en acetato de etilo para dar 1,0 g  
20 del compuesto del título en forma de varillas incoloras, p.f.  
129,5-130,5°.

2β-Etilmetilamino-1-fenilciclopentanol

Una solución de 5 g de N-(2-hidroxi-2α-fenilciclopent-  
til)-N-metilacetamida en 30 ml de tetrahidrofurano seco se  
25 agrega gota a gota a una suspensión agitada de 1 g de hidruro  
de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La  
mezcla se agita y se calienta a reflujo durante la noche y  
después se descompone con agua. Las sales inorgánicas se se-  
paran por filtración y el filtrado se seca y evapora para dar  
30 una goma roja que se destila a vacío para dar el compuesto

1 del título en forma de goma verde pálida. (3 g), p.e. 150°/-  
0,1 mm.

PREPARACION 6

2β-[Metil(2-propenil)amino]-1-fenilciclopentanol

5 Se agregan gota a gota 0,94 ml de bromuro de alilo a  
una solución de 1,9 g de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol  
en 15 ml de dimetilformamida seca y la solución resultante  
se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 días. La so-  
lución se vierte en 50 ml de agua, se basifica con una solu-  
10 ción de carbonato sódico 2M y se extrae tres veces con 25 ml  
de acetato de etilo. Los extractos se lavan tres veces con  
80 ml de agua, se secan y evaporan para dar 1,6 g de un acei-  
te amarillo que se destila a vacío para dar 1,0 g del com-  
puesto del título en forma de líquido incoloro, p.e. 105°/-  
15 0,02 mm.

PREPARACION 7

2β-[(Ciclopropilmetil)metilamino]-1-fenilciclopentanol  
N-(2-Hidroxi-2α-fenilciclopentil)-N-metilciclopropanocarbo-  
xamida

20 Se añaden gota a gota y enfriando 4,4 g de cloruro de  
ciclopropanocarbonilo a una solución de 6,65 g de 2β-metilami-  
no-1-fenilciclopentanol en 70 ml de piridina seca. Se deja  
que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Al cabo de 3  
días, la suspensión se vierte en una mezcla de 94,5 ml de  
25 ácido clorhídrico concentrado, 280 ml de agua y 278 g de  
hielo. El producto se extrae dos veces con 100 ml de éter y  
los extractos se lavan dos veces con 30 ml de una solución  
de carbonato sódico 2N y una vez con agua, se secan y evapo-  
ran para dar 7,7 g de la amida en forma de aceite amarillo.

30

1 2β-{(Ciclopropilmetil)metilamino}-1-fenilciclopentanol

Una solución de 2,6 g de N-(2-hidroxi-2α-fenilciclopentil)-N-metilciclopropanocarboxamida en 30 ml de tetrahidrofurano seco se agrega gota a gota bajo nitrógeno a una  
5 suspensión agitada de 0,46 g de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La suspensión se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas y después se descompone con agua. Las sales inorgánicas se separan por filtración y el filtrado se evapora. El residuo líquido se reparte en  
10 50 ml de éter y 50 ml de agua. Se separa la fase orgánica, se lava dos veces con 20 ml de agua, se seca y evapora para dar 2,25 g de un aceite incoloro que se destila a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (2,0 g), p.e. 145°/0,04 mm.

15 2β-{Metil(2-feniletil)amino}-1-fenilciclopentanol

Se agita y se calienta a reflujo durante 41 horas una mezcla de 6,65 g de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol, 5,25 g de carbonato sódico anhidro y 7,14 g de bromuro de 2-feniletilo. El sólido se separa por filtración y el filtrado  
20 se evapora a vacío para dar un líquido que se reparte en 100 ml de agua y 100 ml de éter. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces con 50 ml de ácido clorhídrico 2N. Los extractos ácidos combinados se neutralizan con una solución de bicarbonato sódico al 8 % y el producto se extrae dos veces  
25 con 50 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con 10 ml de agua, se secan y evaporan para dar 5,1 g de un líquido pardo que se destila a vacío dando 4,7 g del compuesto del título, p.e. 205°/0,07 mm.

PREPARACION 9

30 2β-Metilpropilamino-1-fenilciclopentanol

1           Se agregan 2,8 g de yoduro de propilo a una solución  
de 2,85 g de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol en 30 ml de  
tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 45 horas.  
La solución se evapora a vacío y el residuo se reparte en  
5           25 ml de una solución de carbonato sódico 2N y 50 ml de éter.  
Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces con 20 ml  
de ácido clorhídrico 2M. Los extractos ácidos combinados se  
neutralizan con una solución de carbonato sódico 2N y el pro-  
ducto se extrae dos veces con 30 ml de éter. Los extractos  
10           orgánicos combinados se lavan dos veces con 10 ml de agua,  
se secan y evaporan para dar 1,4 g de un aceite amarillo que  
se destila a vacío para dar 1,09 g del compuesto del título  
en forma de líquido verde pálido, p.e. 110° (0,03 mm).

15                           PREPARACION 10

2β-Metilamino-1-(3-clorofenil)ciclopentanol, hidrocioruro

Se calienta durante 22 horas en un autoclave a 150°  
una solución de 35 g de 1-(3-clorofenil)-6-oxabicyclo[3.1.0]  
hexano en 100 ml de metilamina etanólica (33 %) conteniendo  
10 ml de diclorometano. El disolvente se separa a vacío pa-  
20           ra dar 41 g de un aceite pardo que se tritura con acetona  
para dar 11,8 g de un sólido incoloro. Este se recristaliza  
en una mezcla de metanol y acetato de etilo para dar 8,5 g  
del compuesto del título en forma de microcristales incolo-  
ros, p.f. 180-181°.

25                           PREPARACION 11

2β-Dimetilamino-1-(3-clorofenil)ciclopentanol, fumarato

Una solución de 11,5 g de 2β-metilamino-1-(3-clorofe-  
nil)ciclopentanol en 36 ml de ácido fórmico y 34 ml de for-  
maldehído se calienta durante 21 horas a 100°. La solución  
30           se enfría a la temperatura ambiente y después se vierte en

1 200 ml de una solución de hidróxido sódico 5M enfriada con  
hielo y se extrae dos veces con 300 ml de éter. Los extractos  
se secan y evaporan para dar 9,2 g de un aceite amarillo pá-  
5 lido que se redisuelve en 50 ml de éter y se agrega a una  
solución caliente de 4,5 g de ácido fumárico en 150 ml de  
acetato de etilo. La solución se enfría para dar un sólido in-  
coloro que se separa por filtración y se recristaliza en una  
mezcla de metanol y acetato de etilo para dar 12,5 g del com-  
puesto del título en forma de microcristales incoloros, p.f.  
10 180-182°.

PREPARACION 12

1-Fenil-2β-pirrolidinilciclopentanol, fumarato

Una solución de 9 g de 1-fenil-6-oxabicyclo(3.1.0)hexa-  
no y 6 ml de pirrolidina en 10 ml de etanol se calienta en  
15 un autoclave durante 7 horas a 130°. El disolvente se separa  
a vacío para dar un aceite pardo que se reparte en éter y  
ácido clorhídrico 2M. La capa acuosa se separa, se basifica  
y se extrae con éter. Por evaporación de los extractos secos  
se obtiene una mezcla del compuesto del título y 2-fenil-2β-  
20 pirrolidinilciclopentanol en forma de aceite pardo (6,0 g).  
La mezcla se absorbe en una columna de 40 g de sílice y se elu-  
ye con una mezcla de metanol y acetato de etilo 1:1 para dar  
2-fenil-2β-pirrolidinilciclopentanol. Continuando la elución  
se obtiene un aceite pardo que se destila a vacío para dar  
25 290 mg de 1-fenil-2β-pirrolidinilciclopentanol en forma de  
aceite amarillo pálido, p.e. 115-120°/0,1 mm. Una solución  
de la base en 5 ml de acetato de etilo se agrega a una solu-  
ción de 150 mg de ácido fumárico en 10 ml de acetato de etilo.  
30 El precipitado que se forma se separa por filtración y se re-  
cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo para

1 dar 363 mg del compuesto del título en forma de microcristales incoloros, p.f. 187-189°.

PREPARACION 13

2β-Metilamino-2-fenilciclopentanol

5 Se calienta a 155° durante 20 horas una solución de 20 g de 1-fenil-6-oxabicyclo [3.1.0] hexano y 60 ml de metilamina etanólica al 33 %. El disolvente se separa a vacío para dar un líquido beige oscuro que cristaliza al enfriar. Triturando con éter de petróleo (p.e. 40-60°) se obtienen 10 12 g de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol en forma de cristales incoloros. El filtrado se concentra para dar 7 g de cristales grises que se recristalizan tres veces en acetato de etilo para dar 1,0 g del compuesto del título en forma de agujas incoloras, p.f. 89-90°.

15

PREPARACION 14

2β-Yodo-1-fenilciclopentanamina, hidrocioruro

Se agitan bajo nitrógeno, enfriando con hielo, 30.25 g de 1-fenilciclopenteno y 45 g de cianato de plata en 500 ml de cloruro de metileno. Se agregan 53,5 g (0,21 moles) de yodo y la mezcla resultante se agita en el baño de hielo durante 20 4 horas más.

20

Las sales de plata se separan por filtración a través de Hyflo y el filtrado se lava con 200 ml de una solución acuosa de sulfito sódico al 5 % aproximadamente. La solución se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 25 60 g de un aceite pardo pálido.

25

El aceite se disuelve en 400 ml de acetona, la solución se agita y se enfría con hielo y se añaden lentamente 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. El baño de hielo se retira al cabo de 20 minutos y la mezcla resultante se 30

30

1 agita a la temperatura ambiente durante 7 horas. El precipi-  
tado resultante se separa por filtración y se lava con aceto-  
na para dar 23 g del compuesto del título en forma de crista-  
les blancos, p.f. 140-142° (desc.).

5 1-Fenil-6-azabicyclo{3.1.0}hexano

Se agitan mientras se enfría con hielo durante 15 minu-  
tos, 10 g del hidrocioruro de yodoamina, 50 ml de hidróxido  
sódico acuoso 2M y 50 ml de éter y después a la temperatura  
ambiente durante 15 minutos más. La capa acuosa se lava con  
10 100 ml de éter y la solución etérea combinada se lava con  
salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora  
a vacío para dar 5,1 g del compuesto del título en forma de  
aceite amarillo muy pálido.

15 EJEMPLO 1

Ester acetato de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol, maleato  
6-Metil-1-fenil-6-azabicyclo{3.1.0}hexano

Método A

Se agregan a lo largo de 40 minutos 5,0 g de 2β-metil-  
amino-1-fenilciclopentanol sobre 15 ml de cloruro de tionilo  
20 agitado y enfriado con hielo. Después la mezcla resultante  
se agita a 0° durante 2 horas más. La mayor parte del cloru-  
ro de tionilo se evapora a vacío y se agregan 80 ml de éter  
al residuo. El éter se decanta del aceite denso que se separa  
y este aceite se disuelve en 25 ml de metanol enfriando con  
25 hielo. La mezcla se alcaliniza fuertemente con unos 30 ml  
de hidróxido sódico 5N y después se agita a 0° durante una  
hora y a la temperatura ambiente durante media hora más. Des-  
pués se agregan a la mezcla 300 ml de agua y 30 g de sal y  
30 el producto se extrae con 200 ml de éter. El éter se lava

1 dos veces con 100 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar 4,3 g de un aceite oscuro que se cromatografía en 150 g de gel de sílice con éter para dar 1,2 g de la aziridina en forma de aceite pardo.

5 Método B

Se agregan 2 ml de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión de 2 g de hidrocloreuro de 2β-metilamino-2-fenilciclopentanol en 15 ml de acetonitrilo. El hidrocloreuro se disuelve gradualmente y la solución se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche, durante cuyo tiempo se separan 2 g de cristales incoloros. Estos se filtran, se lavan con acetonitrilo, metanol y éter y después se agregan sobre 20 ml de una solución de hidróxido sódico 5M. La sal se disuelve muy rápidamente y la solución resultante se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche, durante cuyo tiempo se separa la aziridina en forma de aceite incoloro. El producto se extrae con éter y los extractos se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar 1,15 g de un líquido incoloro. Por destilación a vacío se obtienen 0,9 g del compuesto del título en forma de líquido incoloro, p.e. 65°/0,04 mm.

15 Ester acetato de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol, maleato

Se calientan en un baño de vapor durante 40 minutos 0,6 g de 6-metil-1-fenil-6-azabicyclo{3.1.0}hexano y 3 ml de ácido acético. Se enfría la solución, se diluye con 100 ml de éter y se extrae dos veces con 35 ml de ácido sulfúrico 0,5N (saturado de sal). Los extractos acuosos se lavan con 60 ml de éter y se basifican con carbonato potásico sólido. El producto se extrae tres veces con 50 ml de éter y los ex-

1

tractos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se convierte en su maleato (0,7 g) con ácido maleico etéreo. Este material se combina con otros 0,24 g procedentes de una reacción similar y el total se cristaliza por el siguiente procedimiento:

5

El sólido se disuelve calentándolo con una solución saturada (fría) de ácido maleico en acetato de etilo (alrededor de 65 ml). Se filtra la solución, se enfría rápidamente y se diluye con unos 70 ml de éter hasta que aparece una turbidez, siendo entonces la mezcla sembrada y rascada vigorosamente. Al cabo de 10 minutos se agregan 30 ml de éter y la mezcla se mantiene a 0° durante la noche para dar 0,65 g del compuesto del título en forma de cristales crema, p.f. 160-166°.

10

15

#### EJEMPLO 2

#### Ester propanoato de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol, hidrógeno-sulfato

20

Se calientan en un baño de vapor durante 45 minutos 0,9 g de 6-metil-1-fenil-6-azabicyclo[3.1.0]hexano y 8 ml de ácido propiónico. Se enfría la mezcla, se diluye con 100 ml de éter y se extrae tres veces con 20 ml de ácido sulfúrico 0,5N. Los extractos ácidos se lavan con 50 ml de éter y se alcalinizan con carbonato potásico sólido. La mezcla se satura con sal y se extrae tres veces con 50 ml de éter. Los extractos se secan y evaporan a vacío y el residuo se convierte en su sulfato, con ácido sulfúrico etéreo.

25

La sal se disuelve en 5 ml de metanol, se diluye con acetato de etilo hasta 75 ml y se siembra para dar 0,9 g del compuesto del título en forma de cristales blancos, p.f. 145-147°.

30

1 Este material se combina con otros 0,8 g procedentes  
de un experimento similar y se recristaliza en metanol y  
acetato de etilo fríos para dar 1,61 g del compuesto del tí-  
tulo en forma de cristales incoloros, p.f. 153-154°.

5 EJEMPLO 3

Esterpropanoato de 2β-metilamino-1-fenilciclopentanol, hi-  
drógeno-maleato

10 Se agregan 16,3 g de ácido propiónico a una solución  
de 12,7 g de 6-metil-1-fenil-6-azabicyclo{3.1.0}hexano en  
63,5 ml de tolueno y la solución se calienta en un baño de  
vapor durante 1,75 horas. La mezcla de reacción enfriada se  
lava con 80 ml de una solución de carbonato sódico 2N y la  
fase acuosa se retroextrae dos veces con 40 ml de acetato  
15 de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre  
sulfato magnésico y se filtran. El filtrado se agrega a una  
solución fría (20°C) de 9 g de ácido maleico en 180 ml de  
acetato de etilo y el sólido que se forma se separa por fil-  
tración y se lava con una mezcla de 15 ml de acetato de eti-  
20 lo y 15 ml de éter dietílico, seguido de 20 ml de éter di-  
etílico. El sólido se seca a 40°C para dar 14,6 g del com-  
puesto del título, p.f. 125-125,5°C.

Análisis para  $C_{15}H_{21}NO_4 \cdot C_4H_4O_4$ :

Encontrado: C, 62,6; H, 6,84; N, 3,80

Calculado : C, 62,8; H, 6,93; N, 3,85 %.

25 EJEMPLO 4

Ester propanoato de 2β-amino-1-fenilciclopentanol, hidro-  
cloruro

30 Se disuelven 0,6 g de 1-fenil-6-azabicyclo{3.1.0}hexa-  
no (Preparación 14) en 1,0 ml de ácido propiónico y la so-

1 lución se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 ho-  
ras. La mezcla se diluye con 35 ml de éter y se agregan unos  
5 10 ml de cloruro de hidrógeno etéreo. El precipitado se se-  
para por filtración y el filtrado se mantiene a la tempera-  
tura ambiente durante 45 minutos, transcurridos los cuales  
los cristales incoloros de hidrocioruro de 2-fenil-2-ciclo-  
penten-1-amina se separan por filtración (0,025 g), p.f.  
240-245°. El filtrado se siembra, se mantiene a 0° durante  
10 la noche y el sólido de color crema se separa por filtración  
(0,43 g), p.f. 171-174°.

Este material se combina con otros 0,39 g procedentes  
de reacciones similares y la mezcla se cristaliza dos veces  
en acetato de etilo para dar 0,515 g del compuesto del título  
15 en forma de cristales blancos, p.f. 188,5-189°.

EJEMPLO 5

Ester propanoato de 2 $\beta$ -amino-1-fenilciclopentanol, hidrógeno-  
maleato

20 Una solución de 2 g de 1-fenil-6-azabicyclo{3.1.0}hexa-  
no en 15 ml de ácido propiónico se mantiene a la temperatura  
ambiente durante 65 horas. Después la mezcla se reparte en  
dos porciones de 70 ml de éter y 150 ml de carbonato potásico  
acuoso al 20 %. La solución etérea se lava dos veces con 45  
ml de ácido sulfúrico 0,5N y el extracto ácido se basifica  
25 con carbonato potásico. El producto se extrae dos veces con  
70 ml de éter y el extracto secado sobre sulfato sódico se  
evapora para dar 2,1 g del éster crudo en forma de aceite  
pardo pálido. Se agrega a 2 g del éster crudo en 5 ml de  
éter una solución saturada de ácido maleico en éter y el ma-  
leato precipitado se recrystaliza en una mezcla de metanol  
30 y acetato de etilo para dar 1,85 g del compuesto del título

1 en forma de cristales blancos. Cromatografía en capa fina, sílice/metanol:acetato de etilo 1:4,  $R_f$  0,4.

EJEMPLO 6

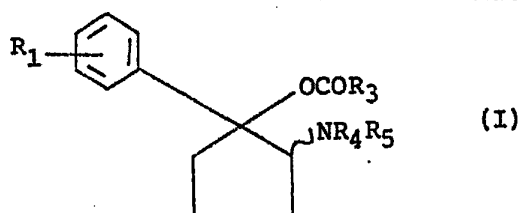
Ester propanoato de 2β-dimetilamino-1-fenilciclopentanol

5 Una solución de 0,35 g de hidrógeno-maleato del éster propanoato de 2β-amino-1-fenilciclopentanol (Ejemplo 5.) y 3 ml de formaldehído acuoso (38 %) en 10 ml de metanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica sobre 0,2 g de óxido de paladio al 10 % en carbón (pre-  
10 viamente reducido). La reacción se interrumpe cuando se han absorbido 80 ml de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra y el residuo se reparte en 50 ml de éter y 50 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 10 %. Por evaporación de la solución orgánica  
15 secada sobre sulfato sódico se obtienen 0,25 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. Por cromatografía en capa fina sobre sílice/metanol:acetato de etilo 1:4, este producto presenta el mismo valor de la  $R_f$  (0,5) que el producto del Ejemplo 1, de la Patente divisionaria presentada en  
20 fecha 29 de mayo de 1.980.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES:

25 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de amino-alcoholes de fórmula (I):



1 donde

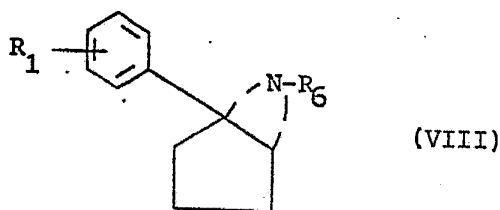
$R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo  $OR_2$ , donde  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo acilo;

5  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo o arilo;

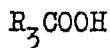
$R_4$  y  $R_5$  que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con un grupo arilo o cicloalquilo; o bien  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo saturado de 4 a 7 miembros; con las condiciones de que, cuando  $R_4$  y  $R_5$  representan simultáneamente átomos de hidrógeno, (i) cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_3$  no representa un grupo metilo y (ii) el compuesto de fórmula general (I) es el isómero  $\beta$  (aquí definido),

15 y sus sales fisiológicamente aceptables, cuyo procedimiento comprende:

20 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



25 donde  $R_6$  es  $R_4$  o  $R_5$  y  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son los definidos anteriormente, con un ácido orgánico de fórmula:



donde  $R_3$  es el definido anteriormente;

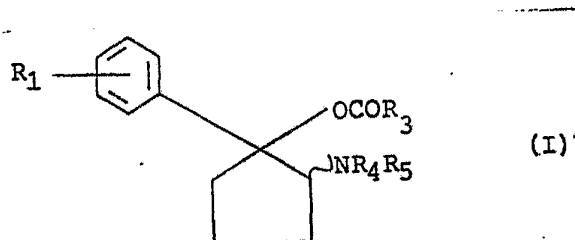
30 b) si se desea, someter a reacción de alquilación el compuesto obtenido en la etapa anterior;

- 1 c) si se desea, y cuando  $R_5$  es hidrógeno, someter el compuesto obtenido en la etapa anterior a reacción de alquilación, opcionalmente, a la vez que se realiza la etapa b); y
- 5 d) opcionalmente, formar una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi.
- 10 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde  $R_3$  representa un grupo alquilo.
- 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo.
- 15 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  $R_5$  representa un grupo alquilo, un grupo alquilcicloalquilo o un grupo alquenilo.
- 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros.
- 20 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_3$  representa un grupo metilo o etilo,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y un grupo metilo y  $R_5$  es un grupo metilo.
- 25 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_4$  y  $R_5$  son ambos un átomo de hidrógeno y  $R_3$  es un grupo etilo.
- 30 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es propanoato de 2<sup>o</sup>-metilamino-1-

1 fenilciclopentanol, hidrógeno-sulfato o hidrógeno-maleato.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el compuesto obtenido se selecciona entre propanoato de 2 $\beta$ -  
5 dimetilamino-1-fenilciclopentanol; acetato de 2 $\beta$ -dimetila-  
mino-1-fenilciclopentanol; propanoato de 2 $\beta$ -metilamino-1-  
fenilciclopentanol; propanoato de 2 $\beta$ -amino-1-fenilciclopent-  
anol y sus sales de adición de ácido fisiológicamente acep-  
tables.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
10 el compuesto obtenido tiene de fórmula (I):



15

donde

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de haló-  
geno o un grupo OR<sub>2</sub>, donde R<sub>2</sub> representa un átomo de hidró-  
geno, un grupo alquilo o un grupo acilo;

20

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  
alquenilo o arilo;

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-  
lo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con un  
grupo arilo o cicloalquilo;

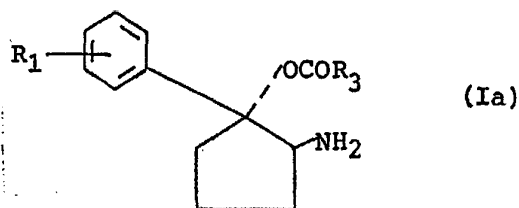
25

R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo  
opcionalmente sustituido con un grupo arilo o cicloalquilo  
o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están  
enlazados forman un anillo saturado de 4 a 7 miembros;

30

y sus sales fisiológicamente aceptables.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (Ia):



donde

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo  $OR_2$ , donde  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo acilo y

$R_3$  representa un grupo alquilo, con la condición de que  $R_3$  no puede ser metilo cuando  $R_1$  es un átomo de hidrógeno,

y sus sales fisiológicamente aceptables.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde, en la etapa a) la aziridina se hace reaccionar con el ácido orgánico a temperatura elevada y en presencia de un disolvente.

14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde,  $R_4$  y  $R_5$  son iguales entre sí y diferentes de átomos de hidrógeno, donde las dos alquilaciones se realizan a la vez.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, donde en el compuesto de fórmula (I)  $R_4=R_5$ = hidrógeno y las alquilaciones se efectúan con un exceso de un compuesto  $R_5X$  o con un exceso de un aldehído o una cetona en presencia de hidrógeno y un catalizador adecuado.

16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde en el producto obtenido en la etapa a)  $R_4=R_5$ = hidrógeno y la reacción de alquilación de la etapa b) se realiza con un compuesto de fórmula  $R_5X$  (siendo  $R_5$  distinto de hidrógeno)

1

no y X es un grupo saliente) o con un aldehído o cetona apropiado en condiciones reductoras.

5

, 17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde en el producto obtenido en la etapa a) o b),  $R_5$  es hidrógeno y  $R_4$  es distinto de hidrógeno y la reacción de alquilación de la etapa c) se realiza con un aldehído o una cetona apropiado en un medio reductor.

10

18.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINO-ALCOHOLES.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 25 octubre 1.979.

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30