



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8501429**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Aminocyclopentylethers, hun bereiding en farmaceutische preparaten ervan.**

⑤1 Int.Cl⁴.: C07D 521/00, C07D 409/08, C07D 295/08, A61K 31/395.

⑦1 Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen, Groot-Brittannië.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8501429.

②2 Ingediend 17 mei 1985.

③2 Voorrang vanaf 18 mei 1984, 12 september 1984.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8412774 , 8423083 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 16 december 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

HP

- Aminocyclopentylethers , hun bereiding en farmaceutische preparaten ervan -

De endoperoxyde prostaglandinen G_2 en H_2 en thromboxaan A_2 zijn natuurlijk voorkomende reaktieve metabolieten van arachidonzuur in bloedplaatjes van de mens. Zij zijn niet alleen krachtige aggregatiemiddelen maar ook constrictores van vasculaire en bronchiale gladde spieren; stoffen die antagonist zijn van deze verbindingen , zijn dan ook van groot belang in de menselijke geneeskunde.

Wij hebben nu een nieuwe groep verbindingen gevonden die als antagonist van endoperoxyde en thromboxaan blijken te werken, en die dan ook van belang zijn bij de behandeling van hart- en vaatziekten, astma en ademnoodsyndroom bij volwassenen en voor gebruik bij niertransplantatie en dialyse en bij het voorkomen van de terugkeer van genezen maagzweren.

De uitvinding verschaft verbindingen met de algemene formule 1, waarin :

R_1 een waterstofatoom of een methylgroep is ,
X cis of trans $-CH=CH-$ of $-CH_2CH_2-$ is, m 2, 3 of 4 is en n 1 is, of X trans $-CH=CH-$ is, m 0 is en n 3 is,

Y een verzadigde heterocyclische aminogroep (verbonden met de cyclopentaaanring via het stikstofatoom) met 5-8 ringatomen is en (a) desgewenst in de ring $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, of $-NR_3$ bevat (waarin R_3 een waterstofatoom, C_{1-7} alkyl of aralkyl met een C_{1-4} alkylgedeelte is), en/of (b) desgewenst door één of meer C_{1-4} alkylgroepen gesubstitueerd is ,

0501429

R₂ (i) een rechte of vertakte C₁₋₅ alkyl gesubstitueerd door
(a) fenyl [desgewenst gesubstitueerd door C₁₋₆alkyl, C₅₋₇
cycloalkyl, fenylalkyl met een C₁₋₃ alkylgedeelte, thienyl,
fenyl (desgewenst gesubstitueerd door C₁₋₄alkyl, C₁₋₄ alkoxy
5 of fenyl)], (b) thienyl [desgewenst gesubstitueerd door
C₅₋₇ cycloalkyl of fenyl (desgewenst gesubstitueerd door
C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃alkoxy of halogeen)], of (c) naphthyl (desge-
wenst gesubstitueerd door C₁₋₄ alkyl of C₁₋₄ alkoxy) of (ii)
cinnamyl is,

10

en de fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

Men dient te beseffen, dat de hierin gegeven
structuurformules de enantiomeren van elk van de betreffende
15 verbindingen omvatten, als ook mengsels van de enantiomeren,
racematen inbegrepen, zelfs hoewel de vermelde precieze
structuur slechts op één enantiomeer betrekking heeft.

Het zal duidelijk zijn, dat de uitvinding ver-
bindingen met formule 1a of 1b omvat.

20

Geschikte fysiologisch aanvaardbare zouten van
de verbindingen met de algemene formule 1 zijn bijvoorbeeld
zuuradditie-zouten afgeleid van anorganische en organische zuren,
zoals hydrochloriden, hydrobromiden, sulfaten, fosfaten,
maleaten, tartraten, citraten, 2-chloorbenzoaten, p-tolueen-
25 sulfonaten, methaansulfonaten, salicylaten, fumaraten, lactaten,
hydroxynaftaleencarboxylaten (bijv. 1-hydroxy- of 3-hydroxy-
2-naftaleencarboxylaten) of furoaten. Wanneer R₁ waterstof is,
kunnen de verbindingen ook met geschikte basen zouten vormen.
Voorbeelden van dergelijke zouten zijn alkali (bijvoorbeeld
30 natrium en kalium), aardalkali (bijvoorbeeld calcium of mag-
nesium), ammonium en gesubstitueerd ammonium (bijvoorbeeld
dimethylammonium, triethylammonium, 2-hydroxyethyl-dimethyl-
ammonium, piperazine, N,N-dimethylpiperazine, piperidine, ethyleen-
diamine en choline).

0501429

De heterocyclische aminogroep Y kan bijvoorbeeld een 5-, 6- of 7-ring zijn, bijvoorbeeld pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, thiomorfolino, 1,1-dioxothiomorfolino, homomorfolino en hexamethyleenimino. Voorbeelden van de eventuele substituenten (R_3) die op een tweede stikstofatoom in de ring aanwezig kunnen zijn, zijn methyl, ethyl, butyl, hexyl, benzyl en fenethyl. De koolstofatomen van de heterocyclische ring kunnen bijvoorbeeld door methyl, ethyl of butyl gesubstitueerd zijn, en de groep Y kan bijvoorbeeld 4-methylpiperidino zijn. Y is bij voorkeur thiomorfolino, piperidino of hexamethyleenimino, in het bijzonder piperidino of hexamethyleenimino.

In het algemeen is R_1 bij voorkeur een waterstofatoom.

Als R_2 een gesubstitueerde alkylgroep van het type (i) is, kan het alkyleengedeelte bijvoorbeeld 1-3 koolstofatomen bevatten (bijvoorbeeld methyleen, ethyleen of propyleen); bij voorkeur is het alkyleengedeelte een methyleen- of propyleengroep.

In R_2 groepen van het type (i) (a) kan de fenylgroep bijvoorbeeld gesubstitueerd zijn door methyl-, ethyl-, t-butyl-, cyclohexyl-, thienyl-, benzyl-, fenethyl-, of fenyl- (desgewenst gesubstitueerd door methyl, ethyl, methoxy of butoxy) groepen.

In R_2 -groepen van het type (i) (b) kan de thienylgroep bijvoorbeeld gesubstitueerd zijn door cyclohexyl- of fenyl- (desgewenst gesubstitueerd door methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, chloor of broom) groepen.

In het algemeen is R_2 bij voorkeur (i) een C_{1-5} alkylgroep (in het bijzonder methyl, ethyl of propyl) gesubstitueerd door (a) fenyl of fenyl gesubstitueerd door fenyl- (C_{1-3}) alkyl, thienyl, fenyl, C_{1-4} alkylfenyl of C_{1-4} alkoxyfenyl, (b) thienyl of fenylthienyl of (c) naftyl, of (ii) cinnamyl. R_2 kan derhalve bijvoorbeeld (i) methyl, ethyl of

8501423

propyl gesubstitueerd door naftyl , thienyl gesubstitueerd
door fenyl , en fenyl gesubstitueerd (bij voorkeur op de
paraplaats) door thienyl, benzyl, fenyl of fenyl gesubsti-
tueerd (bij voorkeur op de paraplaats) door methyl of
5 methoxy, of (ii) cinnamyl zijn.

R_2 -groepen die in het bijzonder de voorkeur heb-
ben , zijn benzyl gesubstitueerd door fenyl of methoxyfenyl
(bijv. $\text{[(1,1'-bifenyl)-4-yl] methyl}$ of $\text{[4'-methoxy(1,1'bifenyl)-}$
4-yl] methyl) of fenpropyl gesubstitueerd door fenyl (bijv.
10 $\text{3-[(1,1'-bifenyl)-4-yl] propyl}$).

X is bij voorkeur cis of trans $-\text{CH}=\text{CH}-$, in het
bijzonder cis $-\text{CH}=\text{CH}-$, wanneer n 1 is en m 2, 3 of 4 is.

Wanneer n 1 is, is $-(\text{CH}_2)_m-$ in het bijzonder
15 $-(\text{CH}_2)_2-$ of $-(\text{CH}_2)_4-$.

De boven vermelde voorkeuren gelden zowel afzon-
derlijk als in combinatie met één of meer van de andere genoem-
de voorkeuren.

Derhalve heeft een groep verbindingen die de voor-
keur heeft, de formule 1, waarin :

20 R_1 een waterstofatoom is,
n 1 is , m 2 is en X cis $-\text{CH}=\text{CH}-$ is,
Y piperidino of hexamethyleenimino is,
 R_2 benzyl gesubstitueerd door fenyl of methoxyfenyl , of fen-
propyl gesubstitueerd door fenyl is,
25 en de fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

In het algemeen hebben in verbindingen met
formule 1 a de isomeren waarin het koolstofatoom dat de
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{X}(\text{CH}_2)_m \text{COOR}_1$ -groep draagt , de R-configuratie heeft
(en mengsels die dit isomeer bevatten), de voorkeur.

30 Verbindingen van de uitvinding met bijzondere
voorkeur zijn:

$\text{[1}\alpha \text{ (Z) , 2}\alpha \text{ , 5}\beta \text{]-(+)-6-[2-[(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-}$
 $\text{(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur,}$

$\text{[1R-[1}\alpha\text{ (Z), 2}\alpha\text{, 5}\beta\text{]]-(+)-6-[2-[[(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur,}$

$\text{[1}\alpha\text{ (Z), 2}\alpha\text{, 5}\beta\text{]-(+)-6-[2-[[(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur,}$

5

$\text{[1}\alpha\text{ (Z), 2}\alpha\text{, 5}\beta\text{]-(+)-6-[2-[3-[[(1,1'-bifeny1)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur,}$

$\text{[1}\alpha\text{ (Z), 2}\beta\text{, 5}\beta\text{]-(+)-6-[2-[4'-methoxy-(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, of}$

10

$\text{[1}\alpha\text{ (Z), 2}\beta\text{, 5}\beta\text{]-(+)-6-[2-[[(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur,}$

en de fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

15

Verbindingen met formule 1 remmen de aggregatie van bloedplaatjes, bronchoconstrictie en vasoconstrictie. Een proef ter bepaling van de remming van de aggregatie van bloedplaatjes wordt beschreven door G.V. Born (Nature 194 , 927-929, (1962)) , behalve dat collageen in plaats van ADP als het pro-aggregatiemiddel gebruikt wordt.

20

Het vermogen van de verbindingen van de uitvinding vasoconstrictie of bronchoconstrictie te remmen, wordt bepaald met behulp van het betreffende geïsoleerde weefsel (bijvoorbeeld een spiraalsgewijs gesneden strook aorta van een rat of een strook longparenchym van een guinees biggetje) door het effect van de te onderzoeken verbinding te meten op de contractie van het weefsel door $\text{[1R-[1}\alpha\text{, 4}\alpha\text{, 5}\beta\text{ (Z), 6}\alpha\text{ (1E, 3S}^{\text{**}}\text{)]-7-[6-(3-hydroxy-1-octenyl)-2-oxabicyclo[2,2,1]-hept-5-yl]-5-hepteenzuur (U-46619).}$

25

30

De verbindingen zijn derhalve van belang bij de behandeling van astma , en als remmers van de aggregatie van bloedplaatjes en thrombose, voor gebruik bij niertransplantatie en dialyse en bij de behandeling en het voorkomen van occlusieve vasculaire aandoeningen zoals atherosclerose, perifere vasculaire aandoeningen, cerebraal vasculaire aandoeningen.

3501429

ningen waaronder kortstondige ischemische aanvallen, beroerte, pulmonaal embolie , diabetische retinopathie, postoperatieve thrombose, angina en myocardiaal infarct .

5 De verbindingen kunnen mogelijk ook gebruikt worden bij de behandeling van ademnoodsyndroom bij volwassenen en bij het voorkomen van de terugkeer van genezen maagzweren.

De verbindingen kunnen op een gebruikelijke wijze met één of meer farmaceutische dragers tot preparaat verwerkt worden.

10 Voor orale toediening kan het farmaceutische preparaat bijvoorbeeld in de vorm van tabletten, capsules, poeders, oplossingen, siropen of suspensies op gebruikelijke wijze met aanvaardbare excipienten bereid worden.

15 De verbindingen kunnen tot preparaat verwerkt worden voor parenterale toediening door middel van continue infusie. Preparaten voor injecties kunnen in eenheidsdoseervorm in ampullen of in houders die een aantal doses bevatten , met een toegevoegd conserveermiddel aangeboden worden. De preparaten kunnen voorkomen als suspensies, oplossingen of
20 emulsies in olie of waterige vehikels , en kunnen verwerkingsmiddelen zoals suspendeer-, stabiliseer- en/of dispergeermiddelen bevatten. Anderzijds kan het werkzame bestanddeel in poedervorm voorkomen, waarmee men met een geschikt vehikel, bijvoorbeeld steriel pyrogeenvrij water , het preparaat voor
25 gebruik kan samenstellen.

Voor toediening door inhaleren worden de verbindingen doelmatig geleverd als een onder druk gezette aerosol-spray of een stuifspoeier, of als een patroon waaruit het gepoederde preparaat met behulp van een geschikt instrument
30 geinhaleerd kan worden. In het geval van een onder druk gezet aerosol kan de doseereenheid bepaald worden door het verschaffen van een klep voor het leveren van een afgemeten hoeveelheid.

Voor gebruik als middelen tegen thrombose wor-

850 1 4 2 9

den de verbindingen bij voorkeur oraal , bijvoorbeeld 1 tot 4 keer per dag in hoeveelheden van 0,05-10 mg/kg lichaamsgewicht , of intraveneus , bijvoorbeeld 1-4 keer per dag in hoeveelheden van 0,01-25 mg/kg lichaamsgewicht toegediend.

5 Voor gebruik bij de behandeling van astma kunnen de verbindingen ook oraal toegediend worden, 1-4 keer per dag in hoeveelheden van 0,05 - 10 mg/kg lichaamsgewicht; bij voorkeur worden ze echter toegediend door inhaleren , 1-4 keer per dag in doses die variëren van 0,02-30 mg, bij voorkeur
10 0,02-3,0 mg . De verbindingen kunnen in combinatie met andere middelen tegen astma gebruikt worden.

De precieze dosis die toegediend wordt, hangt uiteraard af van de leeftijd en toestand van de patient.

 Geschikte werkwijzen voor het bereiden van de
15 verbindingen met formule 1 worden hieronder beschreven, waarbij de groepen R_1 , R_2 , X en Y de hierboven gedefinieerde betekenissen hebben, behalve waar anderszins aangegeven wordt.

 a) Verbindingen met formule 1 waarin X -CH=CH-
is, kunnen bereid worden door reactie van een aldehyde
20 met formule 2 met een geschikt Wittig reagens, bijvoorbeeld een fosforaan met formule $(R_4)_3 P=CH(CH_2)_m CO_2 R_1$ (waarin R_4 C_{1-6} alkyl of aryl is, bijvoorbeeld een monocyclisch aryl zoals fenyl) of een zout daarvan, bijvoorbeeld het kaliumzout.
 Geschikte oplosmiddelen voor de reactie zijn bijvoorbeeld
25 koolwaterstoffen (bijvoorbeeld benzeen en tolueen) , ethers (bijvoorbeeld tetrahydrofuran) en dialkylsulfoxyden (bijvoorbeeld dimethylsulfoxyde). De reactie kan bij elke geschikte temperatuur van -70 - 70°C uitgevoerd worden, bijvoorbeeld bij kamertemperatuur als m 2,3 of 4 is.

30 De reactie is in het bijzonder geschikt voor de bereiding van verbindingen waarin R_1 een waterstofatoom is.

 Als een verbinding waarin n 1 is en X cis -CH=CH- is, aanvankelijk gevormd wordt, kan de configuratie van X desgewenst gewijzigd worden onder toepassing van werkwijze

(e) of kan X gereduceerd worden onder toepassing van werkwijze (f). R_1 kan eveneens desgewenst gewijzigd worden met behulp van de werkwijzen (d) of (c).

5 b) Verbindingen met formule 1 kunnen bereid worden door alkylering van een alkanolaat (bijvoorbeeld een alkali-
alkanolaat) afgeleid van een alcohol met formule 3, met een
alkylerend middel $L(CH_2)_nX(CH_2)_mCOOR_{1a}$ (waarin R_{1a} een be-
schermende groep voor een carbonzuur is en L een vertrekende
10 groep is, zoals een halogeenatoom, bijvoorbeeld een chloor-,
broom- of jodiumatoom, of een hydrocarbysulfonyloxygroep,
bijvoorbeeld methaansulfonyloxy of p-tolueensulfonyloxy),
waarna de beschermende groep zonodig verwijderd kan worden.
Een geschikte base voor het bereiden van het alkanolaat is bij-
voorbeeld natriumhydride. Het alkanolaat kan in een oplos-
15 middel gevormd worden (bijvoorbeeld een gesubstitueerd amide
zoals dimethylformamide) bij een geschikte temperatuur van
omgevingstemperatuur tot 100°C . Het alkyleringsmiddel wordt
vervolgens aan de gekoelde (bijvoorbeeld 0°C) oplossing van
het alkanolaat toegevoegd. De beschermende groep kan door
20 hydrolyse verwijderd worden, zoals bijvoorbeeld in werkwijze
c) beschreven wordt.

In een doelmatige uitvoeringsvorm van deze werk-
wijze is de groep R_{1a} tertiair butyl, en wordt de alkylering
25 met behulp van natriumhydride uitgevoerd.

De alkyleringsmiddelen $L(CH_2)_nX(CH_2)_mCOOR_{1a}$ zijn
bekende ofwel/verbindingen of kunnen met behulp van werkwijzen die
analoog zijn aan werkwijzen die gebruikt worden voor de bereiding
van de bekende verbindingen, bereid worden.

30 c) Verbindingen met formule 1 waarin R_1 een water-
stofatoom is, kunnen door hydrolyse van een overeenkomstige
ester (bijvoorbeeld een C_{1-6} alkylester, zoals een methyl-
of t-butylester) bereid worden, bijvoorbeeld met een base
zoals NaOH of KOH in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld een

alkohol zoals methanol of ethanol) bij een geschikte temperatuur tot aan terugvloei temperatuur .

5 d) Verbindingen waarin R_1 een methylgroep is, kunnen door verestering van het overeenkomstige carbonzuur bereid worden. Gebruikelijke veresteringsmethoden kunnen gebruikt worden, bijvoorbeeld de reactie met methanol in aanwezigheid van een anorganisch zuur zoals zoutzuur of zwavelzuur.

10 e) Verbindingen met formule 1 waarin X trans $-CH=CH-$ is, kunnen door isomerisatie van de overeenkomstige cis-verbinding bereid worden. De isomerisatie kan bijvoorbeeld uitgevoerd worden door behandeling met p-tolueensulfinezuur in dioxan (bijvoorbeeld bij terugvloei temperatuur) of azobisisobutyronitril en thiofenol , met bijvoorbeeld als oplosmiddel een koolwaterstof (bijvoorbeeld benzeen) en elke geschikte temperatuur tot aan terugvloei temperatuur.

15 f) Verbindingen met formule 1 waarin X een $-CH_2CH_2-$ groep is, kunnen bereid worden door reductie van de overeenkomstige verbinding waarin X een cis of trans $-CH=CH-$ groep is . Een geschikte reductiemethode maakt bijvoorbeeld gebruik van waterstof in aanwezigheid van een katalysator zoals palladium , op een drager (bijv. koolstof). Geschikte oplosmiddelen zijn bijvoorbeeld ethylacetaat, ethanol en methanol.

20 g) Als zouten van verbindingen met formule 1 gewenst worden, kunnen dergelijke zouten volgens gebruikelijke methoden gevormd worden, bijvoorbeeld door behandeling met een zuur of met een base.

25 Deze behandeling kan bijvoorbeeld in een geschikt oplosmiddel zoals een ether (bijv. diethylether), acetonitril, aceton, chloroform, dichloormethaan, ethylacetaat, isopropylacetaat of een alcohol bijv. methanol , ethanol of isopropanol uitgevoerd worden.

0301420

Zouten kunnen ook door omzetting van het ene zout van een verbinding van de uitvinding in een ander gevormd worden, bijvoorbeeld door ionenuitwisseling met bekende werkwijzen.

5

De aldehyde tussenprodukten met formule 2 kunnen bereid worden door hydrolyse van de overeenkomstige tussenprodukten met formule 4, waarin $R_5 -CH(OR_6)_2$ is (waarin R_6 een C_{1-4} alkylgroep is), bijvoorbeeld met zoutzuur in een oplosmiddel zoals aceton, of door reductie van de overeenkomstige nitrillen met formule 4 (waarin $R_5 -CN$ is) met een geschikt reductiemiddel (bijvoorbeeld diisobutylaluminiumhydride) in een oplosmiddel zoals dichloormethaan bij een geschikte temperatuur (bijvoorbeeld $-78^{\circ}C$).

10

15

Een acetaal of nitril met formule 4 kan bereid worden door alkylering van een overeenkomstig alcohol met formule 3 met een alkyleringsmiddel $L(CH_2)_n R_5$, zoals in werkwijze b) beschreven is.

20

De tussenprodukt alcoholen met formule 3 kunnen uit de epoxyethers met formule 5 bereid worden door reactie met een amine YH in een oplosmiddel zoals butanol bij een geschikte temperatuur tot aan terugvloei temperatuur.

25

De epoxyethers met formule 5 kunnen bereid worden door epoxydatie van de ethers met formule 6 met een perzuur zoals m-chloorperbenzoëzuur in een oplosmiddel zoals dichloormethaan. De ether met formule 6 kan verkregen worden door alkylering van de alcohol met formule 7 met een verbinding R_2L onder de omstandigheden die bij werkwijze b) beschreven zijn.

30

Anderzijds kunnen de epoxyethers met formule 5 waarin $-OR_2$ de α -positie inneemt, bereid worden door alkylering van de alcohol met formule 8 met een verbinding R_2L onder de omstandigheden die bij de werkwijze b) beschreven zijn.

8501429

De alkohol met formule 8 kan uit de alkohol met formule 7 verkregen worden, zoals beschreven is door T, Itoh et al in J. Amer. Chem. Soc., 1979, 101, 159.

5 Wanneer een specifiek enantiomeer met formule 1 vereist wordt, moeten uitgangsstoffen met de gewenste stereochemische configuratie bij de bovenstaande werkwijzen gebruikt worden. Afzonderlijke enantiomeren van de alkohol met formule 7 kunnen bijvoorbeeld uit de overeenkomstige racemische alkohol verkregen worden met werkwijzen zoals die beschreven zijn door V.S. Martin et al in J. Amer. Chem. Soc., 1981, 103, 6237. Anderzijds kunnen de enantiomeren van een alkohol met formule 3 bereid worden met behulp van bijvoorbeeld een geschikt chiraal scheidingsmiddel zoals in enantiomeren gescheiden 1-(1-naftyl)ethyl-isocyanaat), zoals in de voorbeelden hieronder beschreven wordt en zoals door W.H. Pirkle en M.S. Hoekstra in J. Org. Chem., 1974, 39, 3904 beschreven wordt.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe.

De temperaturen zijn in °C.

20 Chromatografie en dunnelaagchromatografie (t.l.c.) werden met de volgende systemen uitgevoerd:

- (A) Silica
- (B) Met triethylamine gedeactiveerd silica
- (C) Neutraal aluminiumoxyde (aktiviteit 2 voor kolomchromatografie)

25 Gedroogd verwijst naar drogen met $MgSO_4$.

NaH verwijst naar een dispersie van natriumhydride in olie.

De volgende afkortingen worden gebruikt .

- 30 EA - ethylacetaat
- ER - diethylether
- DMF - dimethylformamide
- THF - tetrahydrofuran
- PE - petroleumether (kpt. 40-60°C)

6501429

Tussenprodukt 1

1a) (1 α , 2 β , 5 α)-(±)-2-[/(1,1'-bifenyl)-4-yl/methoxy/-6-oxabi-
cyclo-/3.1.0/hexaan

NaH (0,44 g, 60 %) werd onder roeren toegevoegd aan een
5 koude (0°), oplossing van (1 α , 2 β , 5 α)-(±)-6-oxabicyclo
3.1.0/hexan-2-ol (1 g) en 4-(broommethyl)-(1,1'-bifenyl)
(2,72 g) in droge DMF (6 ml). Na 1 uur werd de suspensie
in een zoutoplossing (100 ml) gegoten en met ER (3x50 ml)
geextraheerd. De gecombineerde extracten werden gedroogd en
10 ingedampt en het residu werd door chromatografie (A) met
3:2 PE-ER als eluent gezuiverd ter verkrijging van de titel-
verbinding als een vaste stof (2,44 g), smeltpunt 65-67°.

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze be-
15 reid:

1b) (1 α , 2 β , 5 α)-(±)-2-[4-(fenylmethyl)fenylmethoxy/-6-
oxabicyclo/3.1.0/hexaan, smpt. 38-42° uitgaande van 1-(broom-
methyl)-4-(fenylmethyl)-benzeen. Zuivering door chromato-
20 grafie (A) met 2:1, gevolgd door 3:2, PE-ER als eluent.

1c) (1 α , 2 β , 5 α)-(±)-2-[5-fenyl-3-thienyl)methoxy/-6-oxabi-
cyclo-/3.1.0/hexaan, smpt. 38-40° uitgaande van 4-(broommethyl)-
2-fenylthiofeen. Zuivering door chromatografie (A) met eerst
25 CH₂Cl₂ en daarna 3:1 CH₂Cl₂-ER als eluent.

1d) (±)-4-[/2-cyclopenten-1-yloxy/methyl/(1,1'-bifenyl), uit-
gaande van 2-cyclopentenol en 4-(broommethyl)(1,1'-bifenyl).
Zuivering door chromatografie (A) met 19:1 PE-ER als eluent.
Analyse; gevonden: C, 86,6 ; H, 7,4
25 C₁₈H₁₈O vereist C, 86,4; H, 7,3%.

1e) (±)-4-[/3-/2-cyclopenten-1-yloxy/propyl/(1,1'-bifenyl),
30 uitgaande van 2-cyclopentenol en 3-[/(1,1'-bifenyl)-4-yl/propanol-

3501429

4-methylbenzeensulfonaat onder toepassing van 80% NaH. Zuivering door chromatografie (A) met 19:1 PE-ER als eluent.

Analyse; gevonden C, 86,3; H, 8,1

$C_{20}H_{22}O$ vereist C, 86,3; H 8,0%.

5

1f) (±)-4-[[2-cyclopenten-1-yloxy]methyl]-4'-methoxy(1,1'-bifeny], smpt. 54-59° uit 2-cyclopentenol en 4-(broommethyl)-4'-methoxy(1,1'-bifeny] onder toepassing van 80% NaH. Zuivering door chromatografie (A) met 5:1 PE-ER als eluent.

10

Tussenprodukt 2

2a) (1α,2α,5α)-(±)-2-[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexaan

15

m-Chloorperoxybenzoëzuur (85%, 812 mg) werd in de loop van 1,5 uur onder roeren toegevoegd aan een koude (0°) oplossing van tussenprodukt 1d (1 g) in CH_2Cl_2 (30 ml). Na 20 uur bij omgevingstemperatuur werd het mengsel gefiltreerd en het filtraat werd gewassen met een oplossing van K_2CO_3 (5 g) en Na_2SO_3 (1 g) in water (20 ml). De waterige laag werd met CH_2Cl_2 (2 x 25 ml) geextraheerd en de gecombineerde organische lagen werden gedroogd en ingedampt. Het residu werd gezuiverd door chromatografie (A) met 3:1 PE-ER als eluent onder verkrijging van de titelverbinding als een olie (635 mg).

20

Analyse; gevonden C, 81,5; H 7,2

25

$C_{18}H_{18}O_2$ vereist C, 81,2 ; H,6,8%.

Verdere elutie van de kolom met 3:1 PE-ER gaf een isomere verbinding (370 mg) die identiek was aan het tussenprodukt 1a.

30

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

2b) (1α,2α,5α)-(±)-2-[[3-[(1,1'-bifeny]-4-yl]propoxy]-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexaan, uitgaande van tussenprodukt 1e. Zuivering door chromatografie (A) met 3:1 PE-ER als eluent.

8501423

Analyse; gevonden C, 81,8; H, 7,6.

C₂₀H₂₂O₂ vereist C, 81,6; H, 7,5%.

5 Verdere elutie van de kolom met 3:1 PE-ER gaf de isomere verbinding :

2c) (1 α ,2 β ,5 α)-(+) -2- $\sqrt[3]{$ (1,1'-bifenyl)-4-yl $\sqrt[3]{$ propoxy $\sqrt[3]{$ -6-oxabicyclo $\sqrt[3]{$ 3.1.0 $\sqrt[3]{$ hexaan, smpt. 40-41^o.

10 2d) (1 α ,2 α ,5 α)-(+) -2- $\sqrt[4]{$ 4'-methoxy-(1,1'-bifenyl)-4-yl $\sqrt[4]{$ methoxy $\sqrt[4]{$ -6-oxabicyclo $\sqrt[4]{$ 3.1.0 $\sqrt[4]{$ hexaan, smpt. 78,5-80,5^o , uitgaande van tussenprodukt 1f . Zuivering door chromatografie (A) met 3:1 PE-ER als eluent.

15 Verdere elutie van de kolom met 3:1 PE-ER gaf de isomere verbinding :

2e) (1 α ,2 β ,5 α)-(+) -2- $\sqrt[4]{$ 4'-methoxy-(1,1'-bifenyl)-4-yl $\sqrt[4]{$ methoxy $\sqrt[4]{$ -6-oxabicyclo $\sqrt[4]{$ 3.1.0 $\sqrt[4]{$ hexaan, smpt. 77-78,5^o.

Tussenprodukt 3

20 3a) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2- $\sqrt[4]{$ (1,1'-bifenyl)-4-yl $\sqrt[4]{$ methoxy $\sqrt[4]{$ -5-(1-piperidinyl)cyclopentanol

Een oplossing van tussenprodukt 1a (1,35 g) en piperidine (6 ml) in 1-butanol (18 ml) werd onder terugvloeiing gedurende 24 uur verhit. Het oplosmiddel en de overmaat
25 piperidine werden onder vacuum verwijderd en het residu werd uit ER gekristalliseerd onder verkrijging van de titelverbinding (1,05 g), smeltpunt 47-48^o. De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

30 3b) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-(fenylmethoxy)-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, uitgaande van (1 α ,2 β ,5 α)-(+) -2-(fenylmethoxy)-6-oxabicyclo $\sqrt[4]{$ 3.1.0 $\sqrt[4]{$ hexaan en piperidine. Zuivering door chromatografie (A) met 4:1 EA-methanol als eluent.

35 Analyse ; gevonden C, 74,4; H, 9,2; N 5,3.

8501426

$C_{17}H_{25}NO_2$ vereist C, 74,1; H, 9,15; N, 5,1%.

5 3c) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-/[3-/(1,1'-bifenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, smpt. 27-29^o, uitgaande van tussenprodukt 2c en piperidine. Zuivering door chromatografie (C) met EA als eluent.

10 3d) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-/[4'-methoxy-(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, uitgaande van tussenprodukt 2e en piperidine. Zuivering door chromatografie (A) met 89:10:1 EA-methanol-Et₃N als eluent.

Analyse; gevonden C, 75,8; H, 8,7; N, 3,7.

$C_{24}H_{31}NO_2$ vereist C, 75,6; H, 8,2; N, 3,7%.

15 3e) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-/[4-(fenylmethyl)fenylmethoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, uitgaande van tussenprodukt 1b en piperidine. Zuivering door chromatografie (A) met 100:5:2, gevolgd door 90:10:2, EA-methanol-Et₃N als eluent.

Analyse; gevonden C, 78,6; H, 8,55; N 3,9.

20 $C_{24}H_{31}NO_2$ vereist C, 78,9; H, 8,55; N, 3,8%.

25 3f) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-/[5-fenyl-3-thienyl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, smpt. 106-108^o, uitgaande van tussenprodukt 1c en piperidine. Zuivering door kristallisatie uit EA.

30 3g) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-/[/(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-morfolinyl)cyclopentanol, smpt. 97-98,5^o, uitgaande van tussenprodukt 1a en morfoline. Zuivering eerst door chromatografie (C) met ER als eluent en daarna door kristallisatie uit ER.

3h) (1 α ,2 α ,5 β)-(+) -2-/[/(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentanol, uitgaande van tussenprodukt 1a

3501423

en hexahydro-1H-azepine. Zuivering door chromatografie (C) met EA als eluent.

I.r. (CHBr_3) 3540 cm^{-1} .

3i) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl/methoxy]-5-(1-pyrrolidinyl)cyclopentanol, uitgaande van tussenprodukt 1a en pyrrolidine. Zuivering door chromatografie (C) met 2:1 EA-ER als eluent.

Analyse; gevonden C, 78,0; H, 8,5; N, 4,2.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ vereist C, 78,3; H, 8,1; N, 4,15%.

3j) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl/methoxy]-5-(4-thiomorfolinyl)cyclopentanol, smpt. $76-80^\circ$, uitgaande van tussenprodukt 1a en thiomorfoline. Zuivering eerst door chromatografie (A) met 95:5:2 EA-methanol- Et_3N als eluent en daarna door kristallisatie uit PE-isopropylacetaat.

3k) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl/methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, smpt. $89-90^\circ$, uitgaande van tussenprodukt 2a en piperidine. Zuivering door chromatografie (C) met 1:1 EA-ER als eluent.

3l) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl/methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentanol, smpt. $62-63^\circ$, uitgaande van tussenprodukt 2a en hexahydro-1H-azepine. Zuivering door chromatografie (C) met EA als eluent.

3m) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl/propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, smpt. $47-48^\circ$, uitgaande van tussenprodukt 2b en piperidine. Zuivering door chromatografie (C) met EA als eluent.

3n) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[4'-methoxy-(1,1'-bifenyl)-4-yl/methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, smpt. $55-59^\circ$, uitgaande van

8501429

tussenprodukt 2d en piperidine. Zuivering door chromatografie (A) met 89:10:1 EA-methanol-Et₃N als eluent.

Tussenprodukt 4

4a) (1 α ,2 β ,3 β)-(±)-1- $\sqrt[3]{\sqrt[3]{(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/-2- $\sqrt[3]{(2,2$ -dimethoxy)ethoxy/cyclopentyl/piperidine

NaH (165 mg, 60%) werd onder N₂ en onder roeren toegevoegd aan een oplossing van broomacetaldehydedimethylacetaal (0,49 ml) en tussenprodukt 3a (0,8 g) in droge DMF (8 ml) . Na 20 uur werd de suspensie in pekkel (150 ml) gegoten en met EA (3 x 50 ml) geextraheerd. De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt en het residu werd door chromatografie (C) met 1:1 EA-ER als eluent gezuiverd onder verkrijging van de titelverbinding als een vaste stof (0,6 g) smeltpunt 35-36°.

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

4b) (1 α ,2 β ,3 α)-(±)-1- $\sqrt[3]{\sqrt[3]{(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/-2- $\sqrt[3]{(2, 2$ -dimethoxy)ethoxy/cyclopentyl/piperidine, uitgaande van tussenprodukt 3k. Zuivering door chromatografie (C) met 1:1 PE-ER als eluent. T.l.c. (C) 1:1 PE-ER Rf 0,29.

4c) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-4- $\sqrt[2]{\sqrt[2]{(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/-5-(1-piperidiny)cyclopentyl/oxy/butaannitril, uitgaande van tussenprodukt 3a en 4-broombutyronitril. Zuivering eerst door chromatografie (A) met 95:4:1 CH₂Cl₂-methanol-Et₃N als eluent gevolgd door chromatografie (C) met 9:1 ER-EA als eluent. I.r. (CHBr₃) 2240 cm⁻¹.

Tussenprodukt 5

5a) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)- $\sqrt[2]{\sqrt[2]{(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/5-(1-piperidiny)cyclopentyl/oxy/ethanal

Geconcentreerd zoutzuur (3 ml) werd langzaam onder roeren toegevoegd aan een oplossing van tussenprodukt 4a

8501429

(0,56 g) in aceton (20 ml) en water (6 ml). Na 3 uur werd een oplossing van K_2CO_3 (3 g) in water (20 ml) bij 0° toegevoegd. De oplossing werd met fosfaatbuffer met pH 6,5 (150 ml) verdund en met CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) geextraheerd. De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt onder verkrijging van de titelverbinding als een gom (0,5 g).

I.r. ($CHBr_3$) 1733 cm^{-1} .

De volgende verbinding werd op een soortgelijke wijze bereid:

5b) $(1\alpha, 2\beta, 5\beta) - (\pm) - /2-/(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/-5-(1-piperidiny)cyclopentyl/oxy/ethanal, uitgaande van tussenprodukt 4b.

T.l.c. (A) 1:1:0,01 EA-methanol- Et_3N Rf 0,62.

Tussenprodukt 6

$(1\alpha, 2\alpha, 5\beta) - (\pm) - 4-/(2-/(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/-5-(1-piperidiny)cyclopentyl/oxy/butanal.

Diisobutylaluminiumhydride (1,44 ml, 1M in hexaan) werd onder stikstof en onder roeren aan een koude (-78°) oplossing van tussenprodukt 4c (200 mg) in CH_2Cl_2 (15 ml) toegedruppeld. Men liet het mengsel tot omgevingstemperatuur opwarmen en roerde het gedurende 2 uur. Methanol (2 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd in 2N H_2SO_4 (50 ml) gegoten. De pH van de suspensie werd op 8-9 ingesteld met 2N NaOH-oplossing, en met CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) geextraheerd. De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt onder verkrijging van de titelverbinding als een olie (200 mg).

T.l.c. (C) 9:1 ER-EA Rf 0,28.

Tussenprodukt 7

7a) $/1R-/(1\alpha(R^*) , 2\alpha, 5\beta) - (+) - /2-/(1,1'$ -bifenyl)-4-yl/methoxy/-5-(1-piperidiny)cyclopentyl/-1-(1-naftalenyl)ethylcarbamaat

Een mengsel van tussenprodukt 3a (3,28 g) en R-(-)-1-(1-naftyl)ethyl-isocynaat (2,78 g) in 9:1 toluen- Et_3N werd bij 100° in een afgesloten vat gedurende 20 uur verhit. Het meeste oplosmiddel werd onder vacuum verwijderd en het residu

werd gezuiverd door herhaalde chromatografie (B) met 4:1 CH₂Cl₂-EA als eluent. Het snelst lopende (t.l.c.) diastereomeer werd uit CH₂Cl₂-ER-PE bij 0° gekristalliseerd onder verkrijging van de titelverbinding (0,6 g). Een gedeelte werd opnieuw gekristalliseerd uit EA-methanol, smeltpunt 131-135°.

5 $[\alpha]_D^{20} = +19,7^\circ$ (CHCl₃)
N.m.r. (CDCl₃) δ 2,86 (CHN); δ 4,0 (CHOCH₂).
Verdere elutie van de kolom gaf het langzamer lopende diastereomeer, dat verder gezuiverd werd door chromatografie (C) met

10 9:1 CH₂Cl₂-EA als eluent en kristallisatie uit EA onder verkrijging van :

7b) 1S-1 α (S^x), 2 α , 5 β]-(-)-2-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopentyl]-1-(1-naftalenyl)ethylcarbamaat,
15 (850 mg).
smpt. 148-150°,
 $[\alpha]_D^{21,2} = -11,7^\circ$ (CHCl₃)
N.m.r. (CDCl₃) δ 2,96 (CHN); δ 3,95 (CHOCH₂)

20 De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:
7c) 1R-1 α (R^x), 2 β , 5 β]-(+)-2-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopentyl]-1-(1-naftalenyl)ethylcarbamaat,
uitgaande van tussenprodukt 3k. Zuivering door chromatografie (A) met 9:1 CH₂Cl₂-ER, gevolgd door gradientelutie tot aan

25 1:1 CH₂Cl₂-ER. Het snelst lopende diastereomeer werd opnieuw gechromatografeerd (B) met 5:1 CH₂Cl₂-ER als eluent onder verkrijging van de titelverbinding als een schuim.
 $[\alpha]_D^{23} = +11,3^\circ$ (CHCl₃)
T.l.c. (C) 5:1 CH₂Cl₂-ER RF 0,5

30 N.m.r. (CDCl₃) δ 2,77 (CHN); δ 3,82 (CHOCH₂)

Het langzaamst lopende diastereomeer werd opnieuw gechromatografeerd (B) met 5:1 CH₂Cl₂-ER als eluent onder verkrijging van

7d) $[1S, [1\alpha (S^*), 2\beta, 5\beta]]-(+)-2-[[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-1-(1-nafta1enyl)ethylcarbamaat$.

T.l.c. (C) 5:1 CH_2Cl_2 -ER Rf 0,3

$[\alpha]_D^{24} = +8,4^\circ$ ($CHCl_3$)

5 N.m.r. ($CDCl_3$) δ 2,8 ($\underline{CHN}$); δ 3,72 ($\underline{CHOCH_2}$)

Tussenprodukt 8

10 8a) $[1R-(\alpha, 2\alpha, 5\beta)]-(+)-2-[[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol$

Een oplossing van tussenprodukt 7a (0,8 g) in CH_2Cl_2 (11 ml) werd met Et_3N (374 mg) en Cl_3SiH (498 mg) behandeld, waarna het mengsel gedurende 2 uur bij 20° geroerd werd. Het mengsel werd met CH_2Cl_2 (50 ml) en fosfaatbuffer met pH 6,5 (50 ml) verdund en gedurende 18 uur geroerd. De vaste stoffen werden door filtratie verwijderd en goed met CH_2Cl_2 en buffer gewassen. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd en ingedampt, en het residu werd gezuiverd door chromatografie (B) met EA, gevolgd door 9:1 EA-methanol als eluent. Het resulterende produkt in CH_2Cl_2 (50 ml) werd met fosfaatbuffer met pH 6,5 (2 x 25 ml) gewassen, en de organische laag werd gedroogd en ingedampt onder verkrijging van de titelverbinding als een vaste stof, smeltpunt $84-86^\circ$.

$[\alpha]_D^{23} = +37^\circ$ ($CHCl_3$)

25

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

30 8b) $[1S-(1\alpha, 2\alpha, 5\beta)]-(-)-2-[[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol$, smeltpunt $86-88^\circ$ uitgaande van tussenprodukt 7b .

$[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ ($CHCl_3$)

35

8501429

8c) $[1R-(1\alpha,2\beta,5\beta)]-(+)-2-[[[1,1'-Bifenyl-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)]cyclopentanol$, smpt. 103-104^o, uitgaande van tussenprodukt 7c.

$$[\alpha]_D^{21,7} = + 8,9^o \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

5

8d) $[1S-(1\alpha,2\beta,5\beta)]-(-)-2-[[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)]cyclopentanol$, smpt. 99-101^o, uitgaande van tussenprodukt 7d.

$$[\alpha]_D^{23} = -9,8^o \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

10

Tussenprodukt 9

9a) $[1R-[1\alpha(Z),2\alpha,5\beta]]-(+)-1,1\text{-Dimethylethyl } 6-[[2-[[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)]cyclopentyl]oxy]-4\text{-hexenoaat}$.

15

Een oplossing van tussenprodukt 8a (416 mg) en NaH (70 mg, 80 %) in droge DMF (4 ml) werd onder stikstof geroerd en verhit om de waterstofontwikkeling volledig te maken. Het gekoelde (0^o) mengsel werd met tussenprodukt 10 (0,47 ml) behandeld en na 30 minuten werd het koelbad verwijderd en het mengsel bij omgevingstemperatuur gedurende 1,5 uur geroerd. Het mengsel werd voorzichtig aan fosfaatbuffer met pH 6,5 (75 ml) toegevoegd en met EA (3 x 60 ml) geextraheerd. De gecombineerde extrakten werden gedroogd en ingedampt, waarna het residu gezuiverd werd door chromatografie (B) met EA als eluent onder verkrijging van de titelverbinding als een olie (461 mg).

20

25

$$\text{I.r. (CHBr}_3\text{)} 1720 \text{ cm}^{-1}$$

$$[\alpha]_D^{23,1} = + 52,6^o \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

30

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

9b) $[1R-[1\alpha(Z),2\alpha,5\beta]]-(-)-1,1\text{-Dimethylethyl } 6-[[2-[[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)]cyclopentyl]oxy]-4\text{-hexe-}$

35

9531423

noaat, uit tussenprodukt 8b. Zuivering door chromatografie (B) met EA als eluent.

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹
 $\angle \alpha \gamma_D^{21,3} = -52,8^\circ$ (CHCl₃)

5

9c) $\angle 1 \alpha (Z), 2 \alpha, 5 \beta \gamma - (\pm) - 1,1$ -Dimethylethyl 6- $\angle \angle 2$ -(fenylmethoxy)-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3b. Zuivering door chromatografie (C) met 9:1 CH₂Cl₂-ER als eluent.

10 Analyse; gevonden: C, 72,9; H 9,0; N 3,4.

C₂₇H₄₁NO₄ vereist C, 73,1; H 9,3; N 3,2 %.

9d) $\angle 1 \alpha (Z), 2 \alpha, 5 \beta \gamma - (\pm) - 1,1$ -Dimethylethyl 6- $\angle \angle 2 - \angle 3 - \angle (1,1'$ -Bifenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-

15 hexenoaat, uit tussenprodukt 3c. Zuivering door chromatografie (B) met ER als eluent.

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹.

9e) $\angle 1 \alpha (Z), 2 \alpha, 5 \beta \gamma - (\pm) - 1,1$ -Dimethylethyl 6- $\angle \angle 2 - \angle \angle 4'$ -Methoxy-(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3d. Zuivering door chromatografie (C) met 1:1 ER-PE als eluent.

20

Analyse; gevonden: C 74,4; H, 8,95; N 2,5.

C₃₄H₄₇NO₄ vereist: C 74,3; H 8,6; N 2,55 %.

25

9f) $\angle 1 \alpha (Z), 2 \alpha, 5 \beta \gamma - (\pm) - 1,1$ -Dimethylethyl 6- $\angle \angle 2 - \angle 4$ -(fenyl-methyl)-fenylmethoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3e. Zuivering door chromatografie (A) met 50:25:1 ER-CH₂Cl₂-Et₃N als eluent.

30

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹

9g) $\angle 1 \alpha (Z), 2 \alpha, 5 \beta \gamma - (\pm) - 1,1$ -Dimethylethyl 6- $\angle \angle 2 - \angle (5$ -fenyl-3-thienyl)-methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3f. Zuivering door chromatografie (B) met ER, gevolgd door 49:1 methanol-ER als eluent.

35

0501429

Analyse; gevonden: C 70,3; H 8,4; N 2,7.

$C_{31}H_{43}NO_4S$ vereist C, 70,8; H, 8,2; N, 2,7 %.

5 9h) $[1 \times (Z), 2 \times, 5 \beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl 6- $[2-[[(1,1'$ -Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-morfolinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat,
uit tussenprodukt 3g. Zuivering door chromatografie (C) met CH_2Cl_2 gevolgd door 19:1 CH_2Cl_2 -ER als eluent.

Analyse; gevonden: C, 74,05; H, 8,0; N, 3,2

$C_{32}H_{43}NO_5$ vereist C, 73,7; H, 8,3; N, 2,7 %.

10

9i) $[1 \times (Z), 2 \times, 5 \beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl 6- $[2-[[(1,1'$ -bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3h. Zuivering door chromatografie (B) met ER als eluent.

15 Analyse; gevonden: C, 76,25; H, 9,05; N, 2,9.

$C_{34}H_{47}NO_4$ vereist: C, 76,5; H, 8,9; N, 2,6 %.

20 9j) $[1 \times (Z), 2 \times, 5 \beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl 6- $[2-[[(1,1'$ -bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-pyrrolidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat,
uit tussenprodukt 3i. Zuivering door chromatografie (A) met 95:5:2 EA-methanol- Et_3N als eluent.

Analyse; gevonden: C, 75,6; H, 9,1; N, 3,0.

$C_{32}H_{43}NO_4$ vereist: C, 76,0; H, 8,6; N, 2,8 %.

25 9k) $[1 \times (Z), 2 \times, 5 \beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl 6- $[2-[[(1,1'$ -bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat,
uit tussenprodukt 3j. Zuivering door chromatografie (A) met 100:1:2 EA-methanol- Et_3N als eluent, gevolgd door chromatografie (C) met 1:1 PE-ER als eluent.

30 Analyse; gevonden: C, 71,7; H, 8,4; N, 2,6.

$C_{32}H_{43}NO_4S$ vereist C, 71,5; H, 8,1; N, 2,6 %.

35 9l) $(1 \times, 2 \times, 5 \beta)-(\pm)-1,1'$ -Dimethylethyl 6- $[2-[[(1,1'$ -bifenyl)-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]hexanoaat, uit
tussenprodukt 3a en 1,1-dimethylethyl-6-jodiumhexanoaat. Zuive-

9501429

ring door chromatografie (C) met ER als eluent.

Analyse; gevonden: C, 75,8; H, 9,4; N, 2,8.

$C_{33}H_{47}NO_4$ vereist C, 76,0; H, 9,1; N, 2,7 %.

- 5 9m) $(1\alpha, 2\alpha, 5\beta)$ -(+)-1,1-Dimethylethyl 7-[[2-[[1,1'-bifeny]-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]heptanoaat, uit tussenprodukt 3a en 1,1-dimethylethyl-7-jodiumheptanoaat. Zuivering door chromatografie (C) met 4:1 ER-PE als eluent.
- Analyse; gevonden: C, 76,0; H, 9,1; N, 2,6.
- 10 $C_{34}H_{49}NO_4$ vereist C, 76,2; H, 9,2; N, 2,6%.
- 9n) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]$ -(+)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3l. Zuivering door chromatografie
- 15 (B) met ER als eluent.
- I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹.
- 9o) $[1R-1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]$ -(+)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 8c. Zuivering door chromatografie
- 20 (B) met EA als eluent.
- Analyse; gevonden: C, 76,3; H, 9,0; N, 2,9.
- $C_{33}H_{45}NO_4$ vereist C, 76,3; H, 8,7; N, 2,7%.
- $[\alpha]_D^{20,7} = +1,9^\circ$ (CHCl₃)
- 25 9p) $[1S-1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]$ -(-)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 8d. Zuivering door chromatografie
- (B) met ER als eluent.
- 30 Analyse; gevonden: C, 76,45; H, 9,1; N, 2,6.
- $C_{33}H_{45}NO_4$ vereist C, 76,3; H, 8,7; N, 2,7 %.
- $[\alpha]_D^{19,5} = -1,1^\circ$ (CHCl₃)
- 35 9q) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]$ -(+)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[1,1'-bifeny]-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat,

uit tussenprodukt 3m. Zuivering door chromatografie (B) met ER als eluent.

I.r. (CHBr_3) 1720 cm^{-1} .

5 9r) $[\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl 6- $[[2-[[4'$ -methoxy-(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 3n. Zuivering door chromatografie (C) met 1:1 ER-PE als eluent.

Analyse; gevonden: C, 73,8; H, 8,5; N, 2,5.

10 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_5$ vereist: C, 74,3; H, 8,6; N, 2,55 %.

Tussenprodukt 10

Z-1,1-Dimethylethyl-6-chloor-4-hexenoaat.

15 $n\text{-BuLi}$ (1,6 M, 6 ml) werd in de loop van 5 minuten onder roeren en koelen (-10°) toegevoegd aan een oplossing van cyclohexylisopropylamine (1,64 ml) in droge THF (10 ml) onder stikstof. Na 5 minuten werd de oplossing tot -78° afgekoeld en 15 minuten later werd tert-butylacetaat (1,35 ml)

20 in 5 minuten toegevoegd. Na 20 minuten werd cis-1,4-dichloor-2-buteen (4 ml) toegevoegd; daarna liet men het mengsel in de loop van 4 uur opwarmen tot 10° . Het mengsel werd met 1 N HCl (25 ml) verdund en met ER (2 x 30 ml) geextraheerd. De gecombineerde extracten werden achtereenvolgens met 1 N HCl (20 ml),

25 pekkel (20 ml) en 8 % NaHCO_3 -oplossing (20 ml) gewassen, vervolgens gedroogd en ingedampt. De overmaat dichloormethaan werd onder vacuum verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie (A) met PE, gevolgd door 1:1 CH_2Cl_2 -PE toenemend tot alleen CH_2Cl_2 als eluent onder verkrijging van de titel-

30 verbinding als een olie (0,66 g).

Analyse; gevonden: C, 58,6; H, 8,3.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ vereist C, 58,7; H, 8,4 %.

35

8501428

Voorbeeld I

$[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(+)-6-[[2-[[1,1'-\text{Bifeny}] -4\text{-yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidinyl})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$, hydrochloride.

- 5 3-Carboxypropyltrifenylfosfoniumbromide (1,64 g) werd onder roeren aan een oplossing van kaliumtert-butanolaat (0,86 g) in droge THF (30 ml) onder N_2 toegevoegd. Na 15 minuten werd een oplossing van tussenprodukt 5a (0,5 g) in droge THF (15 ml) toegevoegd, waarna het roeren gedurende 0,5 uur voort-
- 10 gezet werd. Water (5 ml) werd toegevoegd en het oplosmiddel werd onder vacuum verwijderd. Het residu in water (50 ml) werd met ER (2 x 30 ml ; opzij gezet) gewassen, en vervolgens op pH 6,5 gebracht met verdund zoutzuur. De waterige oplossing werd met CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) geextraheerd en de gecombineerde extrakten
- 15 werden gedroogd en ingedampt. Het residu werd door chromatografie (A) met 1:1:0,01 EA-methanol- Et_3N als eluent gezuiverd onder verkrijging van een olie. De olie in CH_2Cl_2 (10 ml) werd met fosfaatbuffer met pH 6,5 gewassen, gedroogd en met een overmaat waterstofchloride in ether behandeld. Het oplosmiddel werd onder
- 20 vacuum verwijderd, en het residu werd met ER aangewreven onder verkrijging van een vaste stof (0,31 g). Een gedeelte werd uit EA gekristalliseerd onder verkrijging van de titelverbinding, smeltpunt $109,5-110,5^\circ$.
- Analyse; gevonden: C, 69,5; H, 7,5; N, 2,7.
- 25 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ vereist C, 69,65; H, 7,65; N, 2,8 %.

Voorbeeld II

IIa) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]-(\pm)\text{-Methyl } 6-[[2-[[1,1'\text{-bifeny}] -4\text{-yl}]\text{-methoxy}]-5-(1\text{-piperidinyl})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexenoaat}$.

- 30 3-Carboxypropyltrifenylfosfoniumbromide (2,83 g) werd onder stikstof en onder roeren toegevoegd aan een oplossing van kalium-t-butanolaat (1,48 g) in droge THF (40 ml). Na 15 minuten werd een oplossing van tussenprodukt 5b (865 mg) in
- 35 droge THF (20 ml) toegedruppeld, waarna het roeren gedurende 1,5

8501429

uur voortgezet werd. Water (7,5 ml) werd toegevoegd en het oplos-
middel werd onder vacuum verwijderd. Het residu werd in water
(75 ml) opgelost en met ER (2 x 50 ml) gewassen. De waterige
laag werd met 2 N HCl op pH 6,5 gebracht en met CH_2Cl_2 (3 x 50 ml)
5 geextraheerd. De gecombineerde extrakten werden gedroogd en
ingedampt, en het residu werd in methanol (25 ml) opgelost en
met geconcentreerd H_2SO_4 (0,5 ml) behandeld. Na 2 uur werd de
oplossing met 8 % NaHCO_3 -oplossing geneutraliseerd en met CH_2Cl_2
(3 x 30 ml) geextraheerd. De gecombineerde extrakten werden
10 gedroogd en ingedampt en het residu werd gezuiverd door chroma-
tografie (A) met 99:1 ER- Et_3N als eluent onder verkrijging van
de titelverbinding als een olie (520 mg).

T.l.c. (A) 99:1 ER- Et_3N Rf 0,32

Analyse; gevonden: C, 75,5; H, 8,3; N, 2,9.

15 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ vereist: C, 75,4; H, 8,2; N, 2,9 %.

De volgende verbindingen ^{werden} op een soortgelijke
wijze bereid.

20 IIb) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]$ -(+)-Methyl 6-[[2-[[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-
methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit
tussenprodukt 5a. Zuivering door chromatografie (A) met 99:1
EA- Et_3N , gevolgd door 95:4:1 EA-methanol- Et_3N als eluent.
T.l.c. (A) 95:4:1 EA-methanol- Et_3N Rf 0,3
25 Analyse; gevonden: C, 74,9; H, 8,5; N, 2,9.
 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ vereist: C, 75,4; H, 8,2; N, 2,9 %.

30 IIc) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]$ -(+)-Methyl 7-[[2-[[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-
methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-5-heptenoaat, uit
tussenprodukt 5a en 4-carboxybutyltrifenylfosfoniumbromide.
Zuivering door chromatografie (B) met ER, gevolgd door 99:1
ER-methanol als eluent.
T.l.c. (B) tweemaal geelueerd met ER Rf 0,21
Analyse; gevonden: C, 75,4; H, 8,6; N, 2,75.
35 $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ vereist C, 75,7; H, 8,4; N, 2,85 %.

8501420

IIId) [1 α (Z), 2 α , 5 β]-(+)-Methyl 8-[[2-[[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-6-octanoaat, uit

5 tussenprodukt 5a en 5-carboxypentyltrifenylfosfoniumbromide. Zuivering door chromatografie, eerst op (B) met CH₂Cl₂ en daarna met 49:1 CH₂Cl₂-methanol als eluent en vervolgens op (A) met 19:1 EA-methanol en daarna met 9:1 EA-methanol als eluent.

T.l.c. (A) 9:1 EA-methanol Rf 0,13.

I.r. (CHBr₃) 1730 cm⁻¹.

10 Voorbeeld III

[1 α (E), 2 α , 5 β]-(+)-Methyl 6-[[2-[[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat.

15 Een mengsel van p-tolueensulfinezuur (192 mg) en het produkt van voorbeeld IIb (480 mg) in 1,4-dioxan (25 ml) werd gedurende 5 dagen onder terugvloeiing verhit. Het oplosmiddel werd onder vacuum verwijderd en het residu in 8 % NaHCO₃-oplossing (100 ml) werd met CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) geextraheerd. De gecombineerde extrakten werden gedroogd en ingedampt, en
20 het residu werd gezuiverd door chromatografie (B) met 19:1 EA-methanol als eluent onder verkrijging van de titelverbinding als een olie (260 mg).

T.l.c. (B) 19:1 EA-methanol Rf 0,3

I.r. (CHBr₃) 1730, 970 cm⁻¹.

25

De verbinding bevatte volgens g.l.c. 17 % Z-isomeer.

Voorbeeld IV

30

IVa) [1 α (Z), 2 β , 5 β]-(+)-6-[[2-[[[1,1'-bifenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, hydrochloride.

Een oplossing van het produkt van voorbeeld IIa (330 mg) in ethanol (3 ml) werd gedurende 1 uur met 5 N NaOH
35 (1,5 ml) geroerd. De oplossing werd met fosfaatbuffer met pH 6,5

3501429

(80 ml) verdund en met CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt, en het residu in CH_2Cl_2 werd met een overmaat waterstofchloride in ether behandeld. De oplosmiddelen werden onder vacuum verwijderd en het residu werd met ER aangewreven, waarna de resulterende vaste stof uit EA-methanol gekristalliseerd werd onder verkrijging van de titelverbinding als een vaste stof (250 mg), smeltpunt $165-166^\circ \text{C}$.

Analyse; gevonden: C, 69,3; H, 7,6; N, 2,6.

10 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ vereist C, 69,7; H, 7,7; N, 2,8 %.

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

15 IVb) $[1 \alpha(\text{E}), 2 \alpha, 5 \beta]-(+)-6-[[2-[[[1,1'-\text{bifeny}] -4-\text{yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$, hydrochloride, smpt. $146-150^\circ$, uit het produkt van voorbeeld III. I.r. (CHBr_3) $1725, 970 \text{ cm}^{-1}$.

20 IVc) $[1 \alpha(\text{Z}), 2 \alpha', 5 \beta]-(+)-7-[[2-[[[1,1'-\text{bifeny}] -4-\text{yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-5\text{-hepteenzuur}$, hydrochloride, smpt. $112-117^\circ$, uit het produkt van voorbeeld IIc. I.r. (CHBr_3) $1730, 1705 \text{ cm}^{-1}$.

25 IVd) $[1 \alpha(\text{Z}), 2 \alpha, 5 \beta]-(+)-8-[[2-[[[1,1'-\text{bifeny}] -4-\text{yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-6\text{-octeenzuur}$, hydrochloride, smpt. $102-104^\circ$, uit het produkt van voorbeeld IIId. I.r. (CHBr_3) 1730 cm^{-1} .

30 Voorbeeld V

$[1 \alpha(\text{E}), 2 \alpha, 5 \beta]-(+)-6-[[2-[[[1,1'-\text{Bifeny}] -4-\text{yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-2\text{-hexenoaat}$.

Carbomethoxymethyleentrifenyfosforaan (0,4 g)

35 werd onder stikstof en onder roeren toegevoegd aan een oplossing

van tussenprodukt 6 (0,2 g) in droge THF (10 ml). Het mengsel werd gedurende 3 uur onder terugvloeiing verhit. Het oplosmiddel werd vervolgens onder vacuum verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie (C) met ER als eluent onder
5 verkrijging van de titelverbinding als een olie (0,113 g).

T.l.c. (C) ER Rf 0,36

Analyse; Gevonden: C, 75,2; H, 8,2; N, 3,1.

$C_{30}H_{39}NO_4$ vereist C, 75,4; H, 8,2; N, 2,9 %.

10 Voorbeeld VI

$[1\alpha(E), 2\alpha, 5\beta]-(+)-6-[2-[1,1'-Bifeny]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-2-hexeenzuur, hydrochloride.$

Een mengsel van tetrabutylammoniumhydroxyde
15 (0,3 ml, 40 % g/v), het produkt van voorbeeld V (0,14 g),
2 N NaOH-oplossing (6 ml) en THF (6 ml) werd gedurende 24 uur
krachtig bij omgevingstemperatuur geroerd, vervolgens op pH
7 gebracht met 2 N H_2SO_4 , met fosfaatbuffer met pH 6,5 (50 ml)
verdund en met CH_2Cl_2 (3 x 25 ml) geextraheerd. De gecombineerde
20 extrakten werden gedroogd en ingedampt, en het residu in CH_2Cl_2
(2 ml) werd met een overmaat waterstofchloride in ether be-
handeld. De oplosmiddelen werden onder vacuum verwijderd en
het residu werd met ER aangewreven onder verkrijging van een
vaste stof die uit ER gekristalliseerd werd en vervolgens opnieuw
25 uit CH_2Cl_2 -isopropylacetaat gekristalliseerd werd onder ver-
krijging van de titelverbinding (0,103 g), smpt. 155-156°.
I.r. ($CHBr_3$) 3490, 1720, 1692, 978 cm^{-1} .

Voorbeeld VII

30

VIIa) $[1R-[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]]-(+)-6-[2-[1,1'-Bifeny]-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, hydro-$
 $chloride.$

Een oplossing van tussenprodukt 9a (415 mg)
35 in ethanol (15 ml) en 2 N NaOH (5 ml) werd gedurende 2 uur onder

3501420

terugvloeiing verhit. De meeste ethanol werd onder vacuum verwijderd en het residu in fosfaatbuffer met pH 6,5 (50 ml) werd met CH_2Cl_2 (4 x 25 ml) geextraheerd. De gecombineerde extrakten werden gedroogd en ingedampt tot een klein volume, waarna een overmaat waterstofchloride in ether werd toegevoegd. De oplosmiddelen werden onder vacuum verwijderd en het residu werd met ER aangewreven onder verkrijging van de titelverbinding als een vaste stof (353 mg). smpt. 115-117°.

T.l.c. (B) 1:1 EA-methanol Rf 0,2
 10 $[\alpha]_D^{24,1} = +114,2^\circ (\text{CHCl}_3)$

De volgende verbindingen werden op een soortgelijke wijze bereid:

15 VIIb) $[\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\text{--})-6-[[2-[(1,1'\text{-Bifenyl})-4\text{-yl}]\text{-methoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$, hydrochloride, smpt. 115-117° uit tussenprodukt 9b.
 $[\alpha]_D^{21,9} = -118,3^\circ (\text{CHCl}_3)$
 T.l.c. (B) 1:1 EA-methanol Rf 0,2.

20 VIIc) $[\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-6-[[2\text{-fenylmethoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenoat}$, hydrochloride, uit tussenprodukt 9c. De verbinding was een hygroscopisch schuim.
 T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol- $\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_3$ Rf 0,28
 25 I.r. (smeersel) 3420 (br.), 1725, 1570 cm^{-1} .

VIIId) $[\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-6-[[2-[[3-[(1,1'\text{-Bifenyl})-4\text{-yl}]\text{propoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$, uit tussenprodukt 9d.

30 T.l.c. (B) EA Rf 0,21
 I.r. (CHBr_3) 1710, 1595 cm^{-1} .

VIIe) $[\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-6-[[2-[[4'\text{-Methoxy}-(1,1'\text{-bifenyl})-4\text{-yl}]\text{-methoxy}]-5-(1\text{-piperidiny})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$, uit tussenprodukt 9e.

0501429

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,3
I.r. (smeersel) 3400 (br.), 1715, 1610 cm⁻¹.

5 VIIIf) [1 x (Z), 2 x, 5 β]-(+)-6-[[2-[4-(Fenylmethyl)fenylmethoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, uit tussenprodukt 9f.

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,43
I.r. (CHBr₃) 1705, 1595 cm⁻¹.

10 VIIIg) [1 x (Z), 2 x, 5 β]-(+)-6-[[2-[5-Fenyl-3-thienyl)methoxy]-5-(1-piperidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, uit tussenprodukt 9g.

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,33
I.r. (CHBr₃) 1700-1600 cm⁻¹.

15 VIIHh) [1 x (Z), 2 x, 5 β]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-morfoliny)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, uit tussenprodukt 9h.

20 T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,25
I.r. (CHBr₃) 1710, 1600 cm⁻¹.

25 VIIi) [1 x (Z), 2 x, 5 β]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoaat, hydrochloride, smpt. 127-129° uit tussenprodukt 9i.
I.r. (CHBr₃) 3500, 1720 cm⁻¹.

30 VIIj) [1 x (Z), 2 x, 5 β]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-pyrrolidiny)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, uit tussenprodukt 9j.

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,34
I.r. (CHBr₃) 1710, 1595 cm⁻¹.

35 VIIk) [1 x (Z), 2 x, 5 β]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-thiomorfoliny)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur, uit tussenprodukt 9k.

0301429

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,44
I.r. (CHBr₃) 1705, 1595 cm⁻¹.

5 VIII1) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-6-[[2-[[[1,1'-Bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]hexaanzuur, hydrochloride, smpt 116-117^o, uit tussenprodukt 9l.

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,5.

10 VIIIm) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-7-[[2-[[[1,1'-Bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]heptaanzuur, hydrochloride, smpt 126-127^o, uit tussenprodukt 9m.

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,5.

15 VIIIn) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(+)-6-[[2-[[[1,1'-Bifeny1)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopenty1]oxy]-4-hexeenzuur, hydrochloride, smpt 70-71^o, uit tussenprodukt 9n.

T.l.c. (B) 1:1 EA-methanol Rf 0,37.

20 VIIIo) [1R-[1 α (Z),2 β ,5 β]]-(+)-6-[[2-[[[1,1'-Bifeny1)-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexeenzuur, hydrochloride, smpt 110-113^o, uit tussenprodukt 9o.

$[\alpha]_D^{22} = +15,8^o$ (CHCl₃)

T.l.c. (B) 1:1 EA-methanol Rf 0,28.

25 VIIIp) [1S-[1 α (Z),2 β ,5 β]]-(-)-6-[[2-[[[1,1'-Bifeny1)-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexeenzuur, hydrochloride, smpt 110-113^o, uit tussenprodukt 9p.

$[\alpha]_D^{22} = -14,8^o$ (CHCl₃)

T.l.c. (B) 1:1 EA-methanol Rf 0,28.

30 VIIIf) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(+)-6-[[2-[[3-[[[1,1'-Bifeny1)-4-yl]-propoxy]-5-(1-piperidiny1)cyclopenty1]oxy]-4-hexeenzuur, uit tussenprodukt 9q.

T.l.c. (B) 1:1 EA-methanol Rf 0,36

35 I.r. (CHBr₃) 1705, 1600 cm⁻¹.

0531429

VIIr) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]-(\pm)-6-[2-[(1,1'-\text{bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidinyl})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$, uit tussenprodukt 9r.

T.l.c. (A) 25:15:8:2 EA-isopropanol-H₂O-NH₃Rf 0,34

5 I.r. (CHBr₃) 1710, 1610 cm⁻¹.

Voorbeeld VIII

10 $(1\alpha, 2\alpha, 5\beta)-(\pm)-6-[2-[(1,1'-\text{Bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-5-(\text{hexahydro-1H-azepin-1-yl})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]\text{hexaanzuur}$, hydrochloride.

Een oplossing van het produkt van voorbeeld VIIi (350 mg) in methanol (25 ml) werd gehydrogeneerd over 10 % Pd/C (200 mg) bij NTP tot geen waterstof meer opgenomen werd. De katalysator werd door filtreren verwijderd, waarna het filtraat onder vacuum werd ingedampt. Het residu werd met ER aangewreven onder verkrijging van de titelverbinding als een vaste stof (320 mg), smeltpunt 168-170°.

Analyse; gevonden: C, 69,4; H, 8,4; N, 2,8.

C₃₀H₄₁NO₄.HCl vereist C, 69,8; H, 8,2; N, 2,7 %.

20 De hierna gebruikte uitdrukking "werkzaam bestanddeel" heeft betrekking op een verbinding van de uitvinding en kan bijvoorbeeld een verbinding volgens een van de voorgaande voorbeelden zijn, zoals $[1R-[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]]-(+)-6-[2-[(1,1'-\text{bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-5-(1\text{-piperidinyl})\text{cyclopentyl}]\text{oxy}]-4\text{-hexeenzuur}$.

Farmaceutische voorbeelden

30 Tabletten

Tabletten kunnen bereid worden door direkte samenpersing of vochtige granulering. De direkte samenpersing heeft de voorkeur, maar is niet altijd geschikt, daar deze methode afhangt van de hoogte van de dosis en de fysische eigenschappen van het werkzame bestanddeel.

8501429

5	A.	Direkte samenpersing	mg/tablet
		Werkzaam bestanddeel	100,00
		Microkristallijne cellulose B.P.C.	298,00
		Magnesiumstearaat	<u>2,00</u>
		Samenpersingsgewicht	400,00 mg

10 Het werkzame bestanddeel wordt door een 250 m⁻⁶-zeef gezeefd, met de excipienten gemengd en met behulp van 10,0 mm drevels samengeperst. Tabletten met een andere sterkte kunnen bereid worden door het samenpersingsgewicht te veranderen en geschikte drevels te gebruiken.

15	B.	Vochtige granulering	mg/tablet
		Werkzaam bestanddeel	100,00
		Lactose B.P.	238,00
		Zetmeel B.P.	40,00
		Tot gelatine omgezet maiszetmeel B.P.	20,00
		Magnesiumstearaat B.P.	<u>2,00</u>
20			400,00 mg

25 Het werkzame bestanddeel wordt door een 250 m⁻⁶-zeef gezeefd en met de lactose, het zetmeel en tot gelatine omgezet zetmeel gemengd. De gemengde poeders worden met gezuiverd water bevochtigd, waarna er korreltjes van gemaakt worden, welke gedroogd, gezeefd en met het magnesiumstearaat gemengd worden. De bevochtigde korreltjes worden tot tabletten samengeperst zoals voor de direkte samenpersing beschreven is.

30 De tabletten kunnen met een laag bedekt worden met geschikte laagvormende materialen, bijvoorbeeld methylcellulose of hydroxylpropylmethylcellulose onder toepassing van standaard methoden. Anderzijds kunnen de tabletten met suiker bedekt worden.

35

	Capsules	mg/capsule
	Werkzaam bestanddeel	100,00
	*STA-RX 1500	99,00
	Magnesiumstearaat B.P.	<u>1,00</u>
5	Vulgewicht	200,00 mg

* Een vorm van direkt samen te persen zetmeel, geleverd door Colorcorn Ltd., Orpington, Kent.

10 Het werkzame bestanddeel wordt door een 250 m^{-6} -zeef gezeefd en met de andere stoffen gemengd. Het mengsel wordt in harde gelatinecapsules no. 2 afgevuld met behulp van een geschikte vulmachine. Andere doses kunnen bereid worden door het vulgewicht te veranderen en de capsulegrootte zonodig ter aanpassing te veranderen.

15	Inhaleerpatronen	mg/patroon
	Werkzaam bestanddeel (gemicroniseerd).	3,00
	Lactose B.P. tot	25,00

20 Het aktieve bestanddeel wordt gemicroniseerd in een "fluid energy" maalinrichting tot een fijne deeltjesgrootte, voordat het met normaal lactose voor het vervaardigen van tabletten gemengd wordt in een menger met groot vermogen.

25 Het poedermengsel wordt in harde gelatinecapsules no. 3 afgevuld met een geschikt machine. De inhoud van de patroon wordt met behulp van een poederinhaleerinrichting toegediend.

30	Onder druk gebrachte aerosol met afgepaste doses	mg/afgepaste dosis	per bus
	Werkzaam bestanddeel (gemicroniseerd)	0,500	120 mg
	Oliezuur B.P.	0,050	12 mg
	Trichloorfluormethaan B.P.	22,25	5,34 g
35	Dichloordifluormethaan B.P.	60,90	14,62 g

8501429

Het werkzame bestanddeel wordt gemicroniseerd in een "fluid energy" maalinrichting tot een fijne deeltjes-grootte. Het oliezuur wordt met het trichloorfluormethaan gemengd bij een temperatuur van 10-15° C, waarna het gemicroniseerde geneesmiddel in deze oplossing gemengd wordt met een menger met grote afschuifkrachten. De suspensie wordt in aluminium-aerosolbussen afgepast, waarna geschikte doseerventielen, die een afgepaste dosis van 85 mg suspensie leveren, op de bussen bevestigd worden; vervolgens wordt het dichloordifluormethaan onder druk in de bussen afgevuld via de ventielen.

	Siroop	mg/ 5 ml dosis
	Werkzaam bestanddeel	100,00
	Buffer)	
15	Aroma)	
	Kleurstof)	desgewenst
	Conserveermiddel)	
	Verdikkingsmiddel)	
	Zoetstof)	
20	Gezuiverd water tot	5,00 ml

Het werkzame bestanddeel, de buffer, het aroma, de kleurstof, het conserveermiddel, het verdikkingsmiddel en de zoetstof worden in een gedeelte van het water opgelost, waarna de oplossing op het juiste volume gebracht wordt en gemengd wordt. De geproduceerde siroop wordt door filtratie helder gemaakt.

	Injektie voor intraveneuze toediening	
30	Werkzaam bestanddeel	50 mg
	Water voor injecties	
	B.P.	tot 5 ml

Natriumchloride of een andere geschikte stof kan toegevoegd worden voor het instellen van de toniciteit van

4501429

de oplossing, en de pH kan worden ingesteld op die waarde, waarbij het werkzame bestanddeel maximaal stabiel is, met behulp van verdund zuur of alkali of door het toevoegen van geschikte bufferzouten. De oplossing wordt bereid, helder gemaakt en afgevuld in ampullen met een geschikte grootte, waarvan het glas vervolgens dichtgesmolten wordt. De ampul voor de injectie wordt gesteriliseerd door verhitten in een autoclaaf onder toepassing van een van de aanvaardbare cycli. Anderzijds kan de oplossing gesteriliseerd worden door filtreren en afvullen in steriele ampullen onder aseptische omstandigheden. De oplossing kan onder een inerte stikstofatmosfeer verpakt worden.

	Suspensies	mg/ 5 ml dosis
	Werkzaam bestanddeel	100,00
15	Aluminiummonostearaat	75,00
	Zoetstof)	
	Aroma)	desgewenst
	Kleurstof)	
20	Gefraktioneerde kokosnootolie	
	tot	5,00 ml

Het aluminiummonostearaat wordt in ongeveer 90 % van de gefraktioneerde kokosnootolie gedoseerd. De resulterende suspensie wordt onder roeren tot 115° C verhit en vervolgens afgekoeld. De zoetstof, het aroma en de kleurstof worden toegevoegd en het werkzame bestanddeel wordt op geschikte wijze gedispergeerd. De suspensie wordt op het juiste volume gebracht met de resterende gefraktioneerde kokosnootolie en gemengd.

C O N C L U S I E S

1. Cyclopentyl derivaat, met het kenmerk, dat het de algemene formule 1 heeft, waarbij

R_1 een waterstofatoom of een methylgroep is,

X cis of trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ of $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ is, m 2, 3 of 4

5 is en n 1 is, of X trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ is, m 0 is en n 3 is,

Y een verzadigde heterocyclische aminogroep (verbonden met de cyclopentaaanring via het stikstofatoom) met 5-8 ringatomen is en (a) desgewenst in de ring $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, of $-\text{NR}_3$ bevat (waarin R_3 een waterstofatoom, C_{1-7} alkyl of aralkyl met een C_{1-4} alkylgedeelte^{is}), en/of (b) desgewenst door één of 10 meer C_{1-4} alkylgroepen gesubstitueerd is,

R_2 (i) een rechte of vertakte C_{1-5} alkyl gesubstitueerd door (a) fenyl [desgewenst gesubstitueerd door C_{1-6} alkyl, C_{5-7} cycloalkyl, fenylalkyl met een C_{1-3} alkylgedeelte, 15 thienyl, fenyl (desgewenst gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy of fenyl)], (b) thienyl [desgewenst gesubstitueerd door C_{5-7} cycloalkyl of fenyl (desgewenst gesubstitueerd door C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy of halogeen)], of (c) naftyl (desgewenst gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl of C_{1-4} alkoxy) of (ii) cinnamyl 20 is, en de fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat Y piperidino of hexamethyleenimino is.

3. Verbinding volgens conclusie 1 of conclusie 2, met het kenmerk, dat R_2 benzyl is gesubstitueerd door fenyl of 25 methoxyfenyl, of fenpropyl gesubstitueerd door fenyl.

4. Verbinding volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat n 1 is, m 2 of 4 is, X cis $-\text{CH}=\text{CH}-$ is en R_1 een waterstofatoom is.

5. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, 30 dat

R_1 een waterstofatoom is,

2501429

n 1 is, m 2 is en X cis -CH=CH- is,
Y piperidino of hexamethyleenimino is,
R₂ benzyl gesubstitueerd door fenyl of methoxy-
fenyl,

5 of fenpropyl gesubstitueerd door fenyl is,
en de fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

6. Verbinding volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de -OR₂-groep de α -positie inneemt, en dat het koolstofatoom dat de -O(CH₂)_nX(CH₂)_mCOOR₁-groep
10 draagt, de R-configuratie heeft.

7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze $[1R-[1\alpha(Z),2\alpha,5\beta]]-(+)-6-[[2-[[1,1'-bifenyl)-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur$ of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan is.

15 8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze $[1\alpha(Z),2\alpha,5\beta]]-(+)-6-[[2-[[1,1'-bifenyl)-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur$;

$[1\alpha(Z),2\alpha,5\beta]]-(+)-6-[[2-[[1,1'-bifenyl)-4-yl]-methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepine-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeen-$
20 zuur;

$[1\alpha(Z),2\alpha,5\beta]]-(+)-6-[[2-[[3-[[1,1'-bifenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeenzuur$;

$[1\alpha(Z),2\beta,5\beta]]-(+)-6-[[2-[[4'-methoxy-(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-$
25 hexeenzuur; of

$[1\alpha(Z),2\beta,5\beta]]-(+)-6-[[2-[[1,1'-bifenyl)-4-yl]-methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepine-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexeen-$
zuur;

of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan is.

30 9. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding volgens een der voorgaande conclusies omvat.

10. Werkwijze voor het bereiden van een ver-
binding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men
35 (a) een verbinding met formule 2 laat reageren

3501423

met een verbinding $(R_4)_3P=CH(CH_2)_mCO_2R_1$ (waarin R_4 C_{1-6} alkyl of fenyl is) of een zout daarvan, voor het bereiden van een verbinding met formule 1 waarin X -CH=CH- is,

5 (b) een alkanolaat van een alcohol met formule 3 alkyleert,

(c) bij de bereiding van een verbinding waarin R_1 een waterstofatoom is, een overeenkomstige ester hydrolyseert,

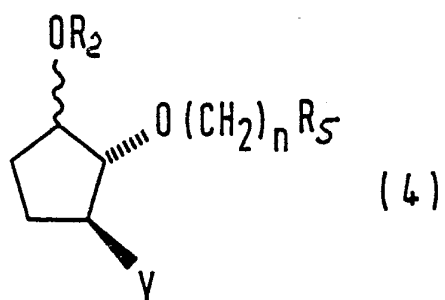
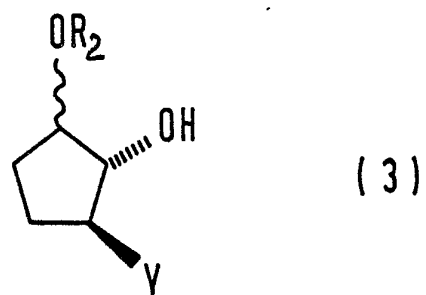
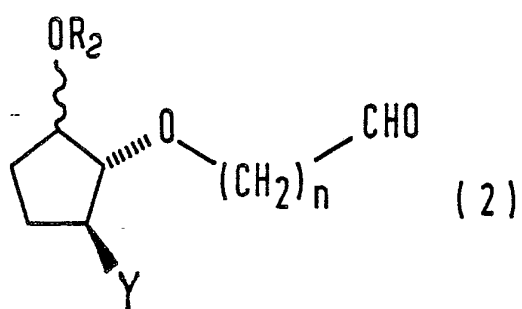
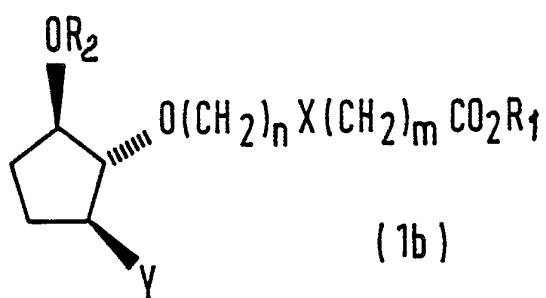
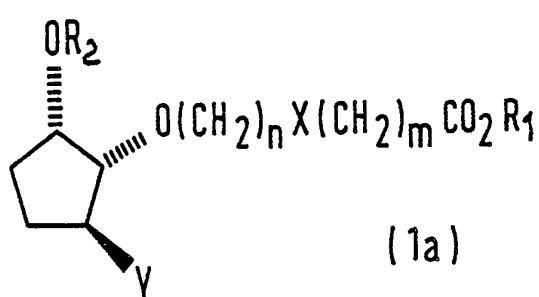
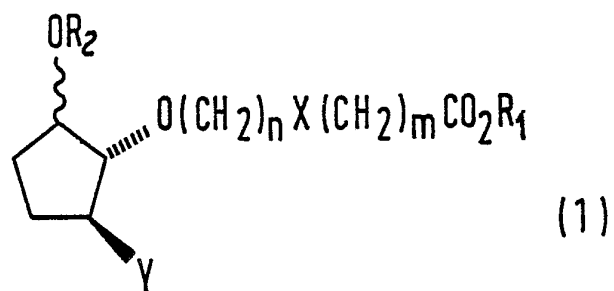
10 (d) bij de bereiding van een verbinding waarin R_1 een methylgroep is, de overeenkomstige verbinding waarin R_1 een waterstofatoom is, methyleert,

(e) bij de bereiding van een verbinding waarin X trans-CH=CH- is, de overeenkomstige cis-verbinding isomeriseert,

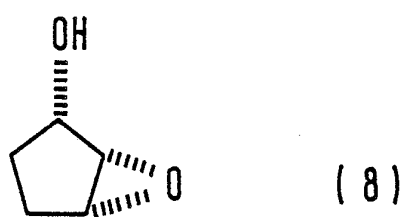
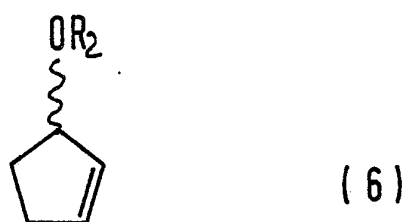
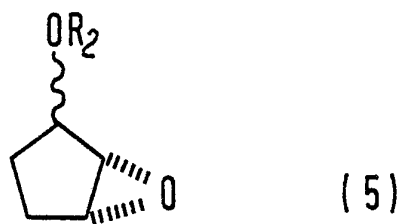
15 (f) bij de bereiding van een verbinding waarin X -CH₂CH₂- is, de overeenkomstige verbinding waarin X -CH=CH- is, reduceert, en/of

(g) bij de bereiding van een zout, een verbinding met formule 1 met een zuur of (als R_1 een waterstofatoom is) een base behandelt.

20



8501429



8501429