



H U 0 0 0 2 1 8 2 0 4 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

- (21) A bejelentés ügyszáma: P 92 03050
(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 24.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
91/11822 1991. 09. 25. FR

- (40) A közzététel napja: 1993. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 06. 28.

(11) Lajstromszám:

218 204 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 333/78

C 07 D 409/08

C 07 D 409/12

A 61 K 31/381

A 61 P 9/00

A 61 P 25/18

A 61 P 25/24

(72) Feltalálók:

Badorc, Alain, Portet (FR)
Courregelongue, Jean, Portet (FR)
Ducros, Daniel, St. Orens de Gameville (FR)
Frehel, Daniel, Toulouse (FR)
Giudice, Antonina, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:

ELF SANOFI S. A., Párizs (FR)

(74) Képviselő:

Schläfer László, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Tieno-ciklopentanon-oximok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények,
és eljárás ezek előállítására**

KIVONAT

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

A jelentése a ciklopentángyűrűhöz kondenzált tioféngyűrű, amely adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

Q jelentése 2–4 szénatomos alkilénlánc,

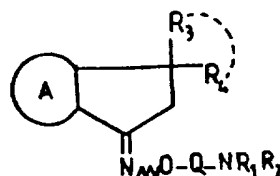
R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, piridil-etil-csoport vagy ciklopropilcsoport, vagy

R₁ és R₂ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidin- vagy morfolingyűrűt képez,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint fenilcsoport vagy tienilcsoport, amely aromás csoportok adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy

R₃ és R₄ a kapcsolódó szénatommal együtt 5–8 szénatomos cikloalkilcsoportot képez, valamint ezek savaddíciós sói és kvaterner ammóniumszármazékai, ahol az (I) általános képlet kiterjed az oximcsoport egyes geometriai izomerjeire, és az aszimmetrikus szénatomok egyes enantiomerjeire és ezek tetszőleges arányú elegyeire. A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

A találmány szerinti vegyületek szerotoninreceptorokhoz kötődnek.



(I)

A találmány tieno-ciklopentanon-oximok éterszármazékaira, ezek előállítására, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

Kondenzált ciklopentanon-oxim-származékok (A) általános képletű éterszármazékait ismerteti a 31 266 számú európai szabadalmi leírás, amelyek β -receptor-gátló hatással rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek nem rendelkeznek ezzel a farmakológiai hatással, de a szerotonin biológiai receptoraihoz kötődnek, terápiás hatásuk ezért nem hasonlítható össze az ismert vegyületek hatékonyságával.

A találmány szerinti vegyületek I általános képletében

A jelentése a ciklopentángyűrűhöz kondenzált tioféngyűrű, amely adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

Q jelentése 2–4 szénatomos alkilénlánc,

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, piridil-etil-csoport vagy ciklopropilcsoport, vagy

R₁ és R₂ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidin- vagy morfolingyűrűt képez,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint fenilcsoport vagy tienilcsoport, amely aromás csoportok adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy

R₃ és R₄ a kapcsolódó szénatommal együtt 5–8 szénatomos cikloalkilcsoportot képez (spiroszármazék).

A találmány kiterjed az I általános képletű vegyületek savaddíciós sóira és 1–4 szénatomos alkilcsoporttal képezett kvaterner ammóniumszármazékaira is.

Az I általános képletű vegyületek az oximcsoport C=N kötésének függvényében E- vagy Z-konfigurációban állhatnak, amit a nitrogénatom és az oxigénatom közötti hullámos kötés fejez ki. Az oltalmi körbe tartoznak az I általános képletű vegyületek egyes geometriai izomerjei, valamint ezek tetszőleges arányú elegyei. Emellett, ha R₃ és R₄ jelentése egymástól eltérő, a vegyületek legalább egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, és ezért jobbra forgató vagy balra forgató sztereoizomerek formájában fordulhatnak elő. Az oltalmi kör kiterjed az egyes izomerekre, valamint ezek tetszőleges arányú elegyeire is.

Az I általános képletű vegyületek kvaterner ammóniumszármazékai az Ia általános képlettel ábrázolhatók, ahol

R₅ jelentése alkilcsoport,

X jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, valamint SO₄²⁻ vagy NO₃⁻ képletű csoport.

A fenti értelmezésben az alkilcsoport, alkoxicsoport és alkilénlánc általában 1–4 szénatomos, és lehet egyenes vagy elágazó szénláncú. A cikloalkilcsoport általában 4–8 szénatomos. Az alkilénlánc általában 2–4 szénatomos.

Előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A jelentése szubsztituátlan tioféngyűrű,

Q jelentése –CH₂CH₂– képletű csoport,

5 R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

Az előnyös vegyületekre példaként a következőket említjük meg:

10 4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

4-(2-bróm-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

4-(2-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

15 4-(4-metil-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

4-metil-4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

4-metil-4-(2-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

20 4,4-dimetil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

4-(2-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

25 spiro-(ciklopentán-1,4'-tieno[2',3'-b]ciklopentán-6'-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

4-metil-4-(3-klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

spiro-(ciklopentán-1,4'-tieno[2',3'-b]ciklopentán-6'-on-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

30 metil-4-(2-metil-fenil)-4-tieno[2,3-b]ciklopentanon-6-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

metil-4-(2-bróm-fenil)-4-tieno[2,3-b]ciklopentanon-6-oxim-O-(2-{N,N-dimetil-amino}-etil)-éter;

35 elsősorban ezek Z izomerjei.

A találmány kiterjed az I általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásra.

A találmány értelmében az I általános képletű vegyületeket II általános képletű ketonszármazékokból állítjuk elő, a képletben

40 A, R₃ és R₄ jelentése a fenti.

1) A találmány szerinti eljárás egyik megvalósítási módja szerint a II általános képletű vegyületeket oxigénatomján szubsztituált hidroxil-amin-származékokkal reagáltatjuk, amikor is

– II általános képletű vegyületek alkalmazása esetén közvetlenül I általános képletű vegyületet kapunk,

– IV általános képletű vegyület alkalmazása esetén a képletben

50 X jelentése halogénatom, előnyösen brómatom, valamint kvaterner ammóniumcsoport vagy szulfátcsoport,

V általános képletű vegyületet kapunk, amit HNR₁R₂ vagy NR₁R₂R₅ általános képletű aminnal I általános képletű vegyületté alakítunk.

2) A találmány szerinti eljárás egy másik megvalósítási módja szerint a II általános képletű vegyületet kis móltömegű VII általános képletű oxim-éterrel reagáltatjuk, a képletben

60 R_a és R_b jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A fenti képletekben Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti.

Az R_1 vagy R_2 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítása során eljárhatunk úgy is, hogy az R_1 vagy R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületet utólag szubsztituáljuk, például alkil-halogenid segítségével.

Az I általános képletű vegyületek savaddíciós sóit a szokásos módon állítjuk elő. Ennek során előnyösen úgy járunk el, hogy az I általános képletű amint a kiválasztott savval reagáltatjuk oldószerben, így acetonban vagy alkoholban. A keletkezett só általában önmagától kicsapódik, vagy megfelelő segédanyaggal, illetve az oldószer eltávolításával kicsapható. Savként általában farmakológiailag alkalmazható savakat, vagy az I általános képletű vegyületek tisztítását elősegítő savakat, illetve a geometriai vagy optikai izomerek elválasztását lehetővé tevő optikailag aktív savakat alkalmazunk.

Az I általános képletű vegyületek kvaterner ammóniumszármazékai előállíthatók közvetlenül, vagy az NR_1R_2 aminszármazékot R_5-X általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Ismert, hogy az alkalmazott reakció típusától, a reakciókörülményektől és a II általános képletű keton szerkezetétől függően az oxim két geometriai izomerje különböző arányokban nyerhető, és szakember köteles tudásához tartozik azon paraméterek kiválasztása, amely lehetővé teszi egy adott izomer kívánt arányban vagy akár tisztán történő előállítását.

Az V általános képletű vegyületek geometriai izomerjei szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiásan könnyen szétválaszthatók, és így lehetővé válik, hogy az V általános képletű intermedieren (X =brómatom) keresztül az I általános képletű vegyületek gyakorlatilag tiszta Z vagy E izomerjét állítsuk elő.

A két geometriai izomer elválasztható továbbá az I általános képletű vegyület megfelelő sójának átkristályosításával, vagy nagynyomású folyadékkromatográfias módszerrel.

Az olyan I általános képletű enantiomerek, amelyek képletében R_3 és R_4 jelentése egymástól eltérő, az alábbi eljárásokkal választhatók szét:

- Az I általános képletű vegyületek egy optikailag aktív sav tiszta enantiomerjével képezett addíciós sójának frakcionált átkristályosítása, amelyhez előnyösen olyan savat alkalmazunk, amely a két geometriai izomer közül csak az egyikkel képez sót, vagy
- a II általános képletű ketonok két enantiomerjét a reakció előtt valamely fent említett módszerrel szétválasztjuk, amely megvalósítható például úgy, hogy a II általános képletű vegyületeket olyan származékká alakítjuk, amelyek egy második aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, és frakcionált kristályosítással elválasztjuk a tiszta diasztereoizomert, amelyből a ketont felszabadítjuk. A II általános képletű vegyületek fenti származékaira példaként említhetők az acetálok vagy oxim-éterek, amelyek olyan amincsoportot vagy savcsoportot tartalmaznak, amely optikailag ak-

tív savval vagy bázissal sóvá alakítható, és amelyről ismert, hogy vizes közegben ketonná hidrolizálható.

A III és IV általános képletű hidroxilamin-éterek ismert vegyületek, vagy ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók. Ennek során például úgy járunk el, hogy egy VII általános képletű vegyületet, ahol R_a és R_t jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, savas-vizes közegben hidrolizálunk, vagy hidrazint vagy egy primer amint VIII általános képletű ftálimidszármazékkal reagáltatunk, ahol Z jelentése $-NR_1R_2$ általános képletű csoport vagy valamely X jelentésében megadott csoport, Q , R_1 és R_2 jelentése a fenti.

A hidroxil-amin-származékokat savval, előnyösen erős szervesen savval, így sósavval képezett sóik átkristályosításával, vagy a III általános képletű vegyületek esetében desztillálással tisztítjuk.

Az I vagy V általános képletű vegyületek előállításához a III vagy IV általános képletű hidroxilamin-étert, előnyösen só formájában, II általános képletű ketonnal reagáltatjuk alkoholos oldatban, általában az oldószer forrásponti hőmérsékletén. Oldószerként alkalmazható továbbá bármely más inert oldószer, vagy alkohol és piridin, vagy piridin és ecetsav elegye.

Az X helyén kvaterner ammóniumcsoportot tartalmazó V általános képletű vegyületek előállításához egy $NR_1R_2R_3$ általános képletű amint X helyén halogénatomot tartalmazó V általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

A VII általános képletű vegyületek és a II általános képletű ketonok reakcióját alkoholos oldószerben, így butanolban végezzük, adott esetben víz jelenlétében, az oldószer forrásponti hőmérsékletén savas közegben, és a $< \text{épződő } R_aR_bC=O$ általános képletű ketont előnyösen folyamatosan ledesztilláljuk. Ha a VII általános képletű kiindulási anyagot nem só formájában alkalmazunk, akkor a reakcióközeghez a transzoximáláshoz szükséges mennyiségben felül a só kialakításához szükséges mennyiségű savat is hozzáadjuk. Ha az alkalmazott sav a ketonnal együtt kidesztillálható, ilyenre példaként említhető a sósav, akkor azt nagy feleslegben kell alkalmazni. Nem desztillálható ki, és ezért kisebb mennyiségben is elegendő a kénsav, para-toluolszulfonsav és metánszulfonsav.

Ismert, hogy az oximok az oxigénatomon és a nitrogénatomon is alkilezhetők, amikor is az utóbbi esetben nitronszármazékok keletkeznek. Ez utóbbi nem tartozik az oltalmi körbe, ezért el kell kerülni azokat az eljárásokat, amelyek jelentős mennyiségű nitron képződésével járnak együtt. Ha szükség van arra, hogy a két geometriai enantiomer közül az egyiket izoláljuk, akkor előnyösen olyan eljárást választunk, amely a legnagyobb kitermeléssel és/vagy a legegyszerűbb módon lehetővé teszi a kívánt izomer elválasztását. Ez az előnyös módszer függ a szubsztituensek jelentésétől, és a területen jártas szakember egyszerű előkísérletekkel könnyen meghatározhatja. Ha csak az egyik enantiomert kívánjuk előállítani, akkor előnyösen a ketonszármazékot választjuk el, mivel az ezt követő oximálás nem okoz racemizálódást. Eljárhatunk úgy is, hogy az

elválasztást egyetlen geometriai izomerén végezzük, ami meggyorsítja a diasztereoizomerek átkristályosítását és elválasztását.

A II általános képletű ketonszármazékok ismertek, vagy ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók.

Ennek során előnyösen az A reakcióvázlatban ábrázolt módon járunk el, ahol X jelentése halogénatom, A, R₃ és R₄ jelentése a fenti.

Az eljárás alapjait P. Stanetty: J. Chem. Research (M) 1043 (1981) ismerteti a B reakcióvázlatban ábrázolt eljárásra.

A IX általános képletű vegyületek előállíthatók például a XIII általános képletű ketonszármazékokból Knoevenagel-kondenzációval [például Org. Reactions, 15, 204 (1967)], a C reakcióvázlatban ábrázolt módon ecetsav és ammónium-acetát jelenlétében.

A XI általános képletű vegyületek ciklizálása megvalósítható közvetlenül tiszta polifoszforsavban vagy inert oldószerben, így toluolban vagy xilolban felvett szuszpenzióban, 40–120 °C közötti hőmérsékleten.

Az eljárás megvalósítható a XII általános képletű sav-kloridokon keresztül is Lewis-sav, így AlCl₃ vagy SnCl₄ jelenlétében a Friedel–Crafts-reakcióban szokásos oldószerben, így szén-diszulfidban [J. Org. Chem. 32, 1226 (1967)].

Ha az A és R₃ jelentése nem teszi lehetővé az R₄MgX általános képletű szerves magnéziumvegyületek alkalmazását, akkor a II általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő XIV általános képletű kalkonszármazékok foszforsavban, 40–120 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben oldószerben, így xilolban végzett ciklizálásával [például J. Heterocyclic Chem. 18, 727 (1981); és Act. Chem. Scand. 20, 1577 (1966)].

Az R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó XIV általános képletű kalkonszármazékok előállíthatók úgy, hogy a megfelelő metil-ke-ton-származékot R₄CHO általános képletű aldehiddel reagáltatjuk. A többi XIV általános képletű kalkonszármazék előállításához az A gyűrűnek megfelelő heterociklikus vegyületet XV általános képletű akrilsavval acilezzük a D reakcióvázlatban ábrázolt módon, például oldószerben, így diklór-metánban, polifoszforsav jelenlétében [Act. Chem. Scand. 20, 1577 (1966)], vagy az A gyűrűnek megfelelő heterociklikus vegyület és egy XV általános képletű sav-klorid Friedel–Crafts-reakciójával Lewis-sav, így AlCl₃ vagy SnCl₄ jelenlétében.

A XV általános képletű akrilsavszármazékok a kereskedelmi forgalomban hozzáférhetők, vagy előállíthatók például Wadworth–Emmons módszerével [Advances in Organic Chemistry 1, 43 (1960)], az E reakcióvázlatban ábrázolt módon.

Az I általános képletű vegyületek és sóik a szerotonin biológiai receptoraihoz (5HT) kötődnek, amelyek emberben elsősorban az agyban, a lépben, a vérlemezékben és a gasztrointesztinális traktusban találhatók meg. Ez az amin egy sor fiziológiai aktivitást szabályoz, és kimutatták, hogy részt vesz különböző patológias folyamatokban, így a magas vérnyomásban és egyes vaszkuláris betegségekből, valamint pszichiá-

triai rendellenességekben, így a depresszióban, félelemérzetben és memóriazavarokban, a migrénben, az étvágytalanságban vagy elhízásban. Fontos szerepet tölt be továbbá a fájdalomérzet kialakulásában.

5 Embereknél és állatoknál különböző típusú szerotoninreceptorokat találtak, amelyek P. B. Bradley csoportosítása [Neuropharmacology 25 (6), 563–576 (1986)] szerint 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ és 5HT₄ csoportokra, és az 5HT₁ csoporton belül 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C} és 5HT_{1D} alcsoportokra oszthatók. A különböző receptortípusokat a szerotonint helyettesítő különböző radiojelölésű molekulák szelektív kötődése alapján azonosították. Az adott receptortípusra szelektív agonista vagy antagonistá előfordulásától függően kevesebb precizitással meghatározták, hogy a szerotonin említett fiziológiai aktivitásaihoz mely receptortípusok rendelkeznek.

15 Ennek megfelelően kimutatták, hogy az 5HT₃ receptorokra vonatkozó szerotoninantagonisták csökkentik az émelygést és a hányást, amit a radioterápia vagy a rák elleni kemoterápia vált ki. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok szerint ezek az antagonisták anxiolitikus szerek, és felhasználhatók skizofrénia és kognitív zavarok kezelésére, drogfüggőség megszüntetésére (TIPS, 89. április, 127–129), valamint stimulánsként egyes bélmozgászavarok kezelésére.

25 Az utóbbi időben azonosították az 5HT_{1D} receptorokat, amelyek csak kismértékben térnek el az 5HT_{1B} receptoroktól, és csak bizonyos állatfajtáknál fordulnak elő. Ezekre a receptorokra szelektív agonistákat és antagonistákat még nem találtak, bár a szumatriptán (más néven GR 43175), amely hatékony 5HT_{1D} receptoragonista, és kisebb mértékben 5HT_{1A} receptoragonista [Headache 29, 420–422 (1989)], embereknel jelentős migrénellenes hatékonysággal rendelkezik, feltehetően a karotidra és a cerebrális áramlásra gyakorolt hatása következtében. Emellett depresszióellenes hatással rendelkezik az 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol (más néven RU 24969).

40 Az új hatóanyagok az 5HT₃ és 5HT_{1D} és 5HT_{1B} típusú receptorokhoz kötődnek. Szerkezetüktől és konfigurációjuktól függően többé vagy kevésbé specifikusak az 5HT₃ receptorokra vagy az 5HT_{1D} és 5HT_{1B} receptorokra. Ennek alapján a humán terápiában felhasználhatók az 5HT₃ receptorok túlzott stimulálásából, vagy az 5HT_{1D} receptorok alulstimulálásából eredő rendellenességek megelőzésére és kezelésére. Az adott receptortípusra specifikus hatóanyag alkalmazása esetén csak minimális mellékhatásokkal kell számolnunk.

50 A találmány tárgya tehát olyan gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként legalább egy I általános képletű vegyületet, ennek izomerjét vagy farmakológiai-lag alkalmazható savval képezett sóját tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyagok és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyagok mellett.

55 A találmány szerinti készítmények orálisan, transzdermálisan vagy injekció formájában adagolhatók naponta egyszer vagy többször a hatóanyag szerkezetétől, az adagolás módjától, és a kezelt betegség fajtájától és súlyosságától függő dózisban. A dózisegység a szoká-

sos hordozóanyagok és segédanyagok mellett orális adagolás esetén általában 10–500 mg, injekciós dózis esetén 1–20 mg hatóanyagot tartalmaz.

Azt találtuk, hogy az I általános képletű vegyületek egyik geometriai izomerje, nevezetesen a Z izomer, nagyobb affinitást mutat az 5HT_{1D} receptorokkal szemben, mint a megfelelő homológok, amelyek affinitása általában túl gyenge ahhoz, hogy a terápiásan alkalmazható dózisban fiziológiai hatást váltson ki, amely hatás független A, R₃, R₄, Q és –NR₁R₂ jelentésétől. Emellett a Z geometriai izomer gyakorlatilag nem mutat affinitást az 5HT₃ receptorokkal szemben, ami ellentétes az E homológnál tapasztaltakkal.

Általában kimutatható továbbá, hogy az R₃ és R₄ szubsztituenseket hordozó aszimmetrikus szénatomnak megfelelő két enantiomer egymástól eltérő farmakológiai hatást vált ki, és egymástól eltérő toxicitással rendelkezik.

Az új hatóanyagok 5HT_{1D} receptorokkal szemben mutatott affinitását borjú Nucleus caudatusból preparált membránon in vitro vizsgáljuk [J. Neuroscience, 7, (3), 894–903 (1987)]. A vizsgálat során azt mérjük, hogy a hatóanyagok növekvő koncentráció mellett a receptorokon milyen mértékben helyettesítik a tríciumozott szerotonint. Az eredmények szerint a tríciumozott szerotonin kötődésének 50%-os gátlásához szükséges koncentráció (IC₅₀) szumatriptán esetében mintegy 100 nmol/l, az I általános képletű vegyületek Z geometriai izomerje esetében 10–200 nmol/l, ahol a legaktívabb vegyületek képletében Q jelentése –CH₂CH₂– képletű csoport, R₁ és R₂ jelentése metilcsoport, R₃ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R₄ jelentése fenilcsoport, amely orthohelyzetben előnyösen halogénatommal, így klór- vagy brómatommal, vagy metoxicsoporttal szubsztituálva lehet.

Az új hatóanyagok a depresszióellenes és agressziócsökkentő hatékonyság kimutatására alkalmas in vivo pszichofarmakológiai tesztekben is hatékonyak, az ismert GR 43175 hatóanyaggal szemben, mivel ezek a vegyületek áttörik a vér-likőr gátat.

Az új hatóanyagok 5HT₃ receptorokra kifejtett szerotoninantagonista hatását in vivo patkányokon vizsgáljuk [J. Pharm. Pharmacol. 40, 301–302 (1988)]. Ennek során a Bezold–Jarisch-reflexet vizsgáljuk, és meghatározzuk a szerotoninaktivitás 50%-os gátlásához szükséges dózist (ID₅₀). Ennek értéke a fenti irodalom szerint az ICS 205–930 esetében 1 µg/kg, a metoklopramid esetében 400 µg/kg és a zakoprid szerint 0,25 µg/kg. Az I általános képletű vegyületek E geometriai izomerjének ID₅₀-értéke 1–250 µg/kg, míg a Z izomer legfeljebb csak elhanyagolható hatást mutat.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példákban olvadáspontként az azonnali olvadáspontot adjuk meg, az elemanalízis, az infravörös

és az NMR-adatokat helyesbítés nélkül adjuk meg, a fajlagos optikai forgatóképességet a nátrium D vonalánál 20 °C hőmérsékleten g/100 ml értékben megadott koncentráción mérjük. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat a szokásos szilikagéles lemezen, például Merck-lemezen végezzük. A H-oxalát és H-fumarát kifejezés oxálsavval vagy fumársavval képezett sót jelent, ahol egy molekula disavhoz egy molekula amin kapcsolódik.

10 A kalkonszármazékok előállítása

A) 2-(2-Bróm-fenil)-vinilén-2-tienil-keton

A XIV általános képletben A jelentése 2-tienilcsoport, R₃ jelentése hidrogénatom és R₄ jelentése 2-bróm-fenil-csoport.

15 2,04 g (0,016 mol) 2-acetil-tiofént 10 ml etanolban oldunk. Az oldathoz hozzáadunk 3 g (0,016 mol) 2-bróm-benzaldehidet és 0,2 g kálium-hidroxid-pelletet. Az elegyet ultrahangos edénybe töltjük, és 30 percen keresztül szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután 50 ml etil-acetátra öntjük, amit 20 ml sós vízzel extrahálunk. A vi-

25 Kitermelés: 70%.

Olvadáspont: 52 °C.

B) 2-(2-Klór-fenil)-vinilén-2-tienil-keton

30 A XIV általános képletben A jelentése 2-tienil-csoport, R₃ jelentése hidrogénatom és R₄ jelentése 2-klór-fenil-csoport.

289,2 g 2-klór-benzaldehidet, 252,34 g 2-acetil-tiofént és 120 ml ecetsavat, és 2 literes gömblobbikba töltünk nitrogénatmoszféra alatt. Elkeverjük, és 10 perc alatt 198 ml piperidint adunk hozzá. A reakcióelegy hőmérséklete 60 °C értékre emelkedik. Ezután 1 óra alatt 115–120 °C hőmérsékletre melegítjük. 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd az illékony részeket csökkentett nyomáson (130 Pa) ledesztilláljuk addig, míg a kondenzátorban piperidinium-acetát jelen-

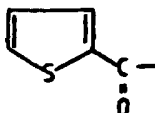
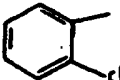
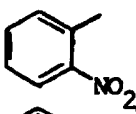
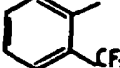
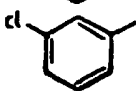
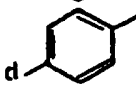
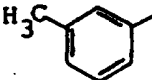
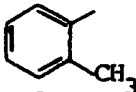
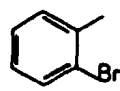
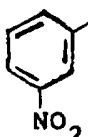
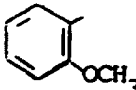
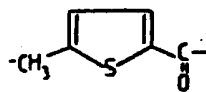
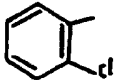
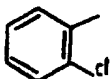
40 nik meg.
A maradékot 50–60 °C hőmérsékletre hűtjük, és 2,5 l izopropil-éterrel hígítjuk. 2,5 liter vízzel, 2,5 liter 1 n sósavval, majd kétszer 2 liter vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az izopropi-éteres elegyet csökkentett nyomáson mintegy 1,5 liter térfogatra bepároljuk. A kalkonszármazék részlegesen kristályosodik. Az elegyet 12 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük, minimális mennyiségű petroléterrel átnedvesítjük, szűrjük, és csökkentett nyomáson 35 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 343 g cín szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 61 °C.

Az A és B pontokban leírt módon állíthatók elő az 1. táblázatban felsorolt vegyületek.

55 A táblázatokban „id” jelentése az előzővel azonos csoport.

1. táblázat
XIV általános képletű vegyületek

(R₄ jelentése hidrogénatom)

A - C - O	R ₃	Op. (°C) Fp. (p)	Előállítás módja
		61	A
id		134	B
id		86	A
id		88	B
id		113	B
id		56	A
id		89	B
id		82	B
id		52	B
id	-C(CH ₃) ₃	olaj *	B
id		148	B
id		71	B
id	-CH ₃	Fp. = 134 °C (2MPa)	B
		89	A
		138	A

1. táblázat (folytatás)

A - C - O	R ₃	Op. (°C) Fp. (p)	Előállítás módja
		75	A
		50	B
		103	B
		olaj**	B

* R_f=0,23 (CH₂Cl₂/ciklohexán - 1/1)** R_f=0,2 (CH₂Cl₂/ciklohexán - 1/1)

C) α. Etíl-3-etil-2-pentenoát

A XVI általános képletben R₃ és R₄ jelentése etil-csoport.

74 g etil-dietil-foszfono-acetát 200 ml tetrahydrofuranban felvett oldatához 10–15 °C hőmérsékleten 15,5 g nátrium-hidrid 100 ml tetrahydrofuranban felvett szuszpenzióját csepegtetjük. Az adagolás befejezése után az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 15 °C alatti hőmérsékletre hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 28 g 3-pentanon 200 ml tetrahydrofuranban felvett oldatával elegyítjük. Ezután 12 órán keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk, majd 1 liter telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot bepároljuk, sós vízzel mossuk, és szárítjuk. A kvantitatív kitermeléssel kapott olajat a következő lépéshez közvetlenül felhasználjuk.

β. 3-Etíl-2-penténsav

A XV általános képletben R₃ és R₄ jelentése etil-csoport.

35 g kálium-hidroxid 200 ml vízben felvett oldatát 49 g α. pontban kapott olaj 300 ml metanolban felvett oldatához adjuk, és 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 100 ml vízzel hígítjuk, és a vizes-alkoholos fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az elválasztott vizes fázist 10 n kénsavval hűtés közben megsavanyítjuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot bepároljuk, sós vízzel mossuk, és szárítjuk. A cím szerinti sav olaj formájában izolálható.

Kitermelés: 66%.

γ. 2-Etíl-1-butilén-2-tienil-ke-ton

A XIV általános képletben R₃ és R₄ jelentése etil-csoport.

33,6 g tiofént adunk 18,8 g akrilsav (a XV általános képletben R₃ és R₄ jelentése etilcsoport) 40 ml diklór-metánban felvett oldatához, és az elegyet 20 perc alatt 100 g polifoszforsavhoz adagoljuk 35 °C hőmérsékleten. 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd

jeges vízre öntjük, és a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a maradék olajat szilikagéllal töltött oszlopon toluallal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, majd 132 °C/2000 Pa forrásponton desztilláljuk.

Kitermelés: 65%.

Kondenzált ciklopentanonszármazékok előállítása

D) 4-(2-Klór-fenil)-4-metil-tieno[2,3-c]ciklopentán-6-on

A II általános képletben A jelentése tiofénygyűrű, R₃ jelentése metilcsoport, R₄ jelentése 2-klór-fenil-csoport.

α. Etíl-2-ciano-3-(3-tienil)-2-butenóat

A IX általános képletben A jelentése 3-tienilcsoport és R₃ jelentése metilcsoport.

19,3 g 3-acetil-tiofén, 14,15 g etil-ciano-acetát, 1,9 g aramónium-acetát és 6 g ecetsav 50 ml toluolban felvett elegyét a víz azeotrop ledesztillálása (Dean–Stark-feltét) mellett melegítjük. 8 óra elteltével az elegyet lehűtjük, és 50 ml vízzel és 100 ml dietil-éterrel hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, sós vízzel mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert szára-razra pároljuk, és az olajat vákuumban 140 °C/80 Pa forrásponton desztilláljuk. A cím szerinti termék kikristályosodik.

Olvadáspont: 80 °C.

Kitermelés: 78%.

β. Etíl-3-(2-klór-fenil)-2-ciano-3-(3-tienil)-butanoát

A X általános képletben A jelentése 3-tienilcsoport, R₃ jelentése metilcsoport, R₄ jelentése 2-klór-fenil-csoport.

Argonatmoszféra alatt 15 g 2-bróm-1-klór-benzol 50 ml száraz dietil-éterben felvett oldatának egyharmad-részt 2 g magnéziumforgács 5 ml száraz etil-éterben felvett szuszpenziójához adjuk. Ezután a reakcióelegy-hez jódkristályokat adunk, és vízfürdőn felmelegítjük. A magnézium reakciójának beindulása után hozzácepegtetjük a maradék 2-bróm-1-klór-benzol-oldatot. A reakcióelegyet a magnézium teljes eltűnéséig reflu-

xáljuk, majd lehűtjük, és 15–20 °C közötti hőmérsékleten 17,5 g α . pont szerinti etil-2-ciano-3-(3-tienil)-2-butenoát 400 ml dietil-éterben felvett oldatát adjuk hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 50 ml 1 n vizes sósavoldattal hígítjuk. 10 perc elteltével az éteres fázist elválasztjuk, jéghideg vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert el-

távolítjuk, a maradék olajat szilikagéllel töltött oszlopcen toluollal eluálva flash-kromatográfiásan tisztítjuk.

Kitermelés: 80%, sárga olaj.

Vékonyréteg-kromatográfia (SiO_2): $R_f=0,7$

(toluol/etil-acetát 97:3).

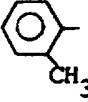
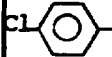
Azonos módon állíthatók elő a 2. táblázatban megadott vegyületek, amelyek ellenkező értelmű megjelölés hiányában olaj formájában izolálhatók.

2. táblázat

X általános képletű vegyületek

A	R ₃	R ₄	kitermelés ₃	VRK (SiO_2) rf (eluens) V/V
	CH ₃		72	0,6 (toluol /AcOEt)9/1
id	id		78	0,42 (toluol /AcOEt)96/4
id	id		80	0,7 (toluol /AcOEt)97/3
id	id		68	0,3 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán)1/1
id	id	C ₂ H ₅	80	0,4 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán)1/1
id			72	0,5 (toluol /AcOEt)95/5 F = 66°C
id	H		76	0,4 (toluol)
id	H		97	0,4 (toluol /AcOEt)97/3
id	id		80	0,4 (toluol /AcOEt) F = 116°C
	CH ₃		80	0,6 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán)8/2

2. táblázat (folytatás)

A	R ₃	R ₄	kitermelés %	VRK (SiO ₂) rf (eluens) V/V
	CH ₃		30	0,6 (toluol /AcOEt) 96/4
id	id		40	0,3 (ciklohexán /izopropiléter) 50/50
id	id		49	0,3 (toluol)
id			10	0,6 (CH ₂ Cl ₂)

AcOEt=etil-acetát

γ. 3-(2-Klór-fenil)-3-(3-tienil)-butánsav

A XI általános képletben A jelentése 3-tienil-
csoport, R₃ jelentése metilcsoport és R₄ jelentése 2-
klór-fenil-csoport.

11,5 g β. pont szerint előállított etil-3-(2-klór-
fenil)-2-ciano-3-(3-tienil)-butanoát 130 ml etilén-glikol-
ban felvett oldatához gyorsan 14,7 g kálium-
hidroxid-pelletet, majd 3,8 ml vizet adunk. A reak-
cióelegyet 48 órán keresztül visszafolyatás közben for-
raljuk. Lehűtés után az oldhatatlan anyagot kiszűrjük,

és a szűrletet 1 térfogatrész vízre öntjük. Háromszor
50 ml dietil-éterrel mossuk, majd a vizes fázist 10 n só-
savval pH=4 értékre állítjuk. Ezután dietil-éterrel
extraháljuk, az éteres extraktumot szárítjuk, majd szá-
razra pároljuk. A maradékot szilikagél ágyon metilén-
klorid/metanol 9:1 eleggyel eluálva szűrjük.

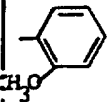
Az olajos maradék kitermelése: 93%.

R_f=0,5 (metilén-klorid/metanol 9:1).

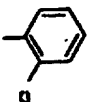
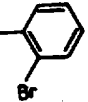
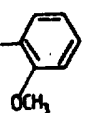
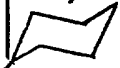
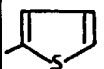
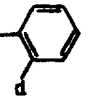
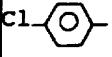
A fent leírt módon állíthatók elő a 3. táblázatban
megadott XI általános képletű savak.

3. táblázat

XI általános képletű vegyületek

A	R ₃	R ₄	kitermelés %	VRK rf (eluens .) V/V
	CH ₃		94	0,3 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 96/4
id	id		75	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /C ₂ H ₅ OH) 95/5

3. táblázat (folytatás)

A	R ₃	R ₄	kiterme- lés _g	VRK rf (eluens .) V/V
id	id		93	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 9/1
id	id		85	0,4 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 96/4
id	id	C ₂ H ₅	98	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 9/1
id			88	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 9/1 Op. = 73°C
id	H		88	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 95/5 Op. = 130°C
id	H		71	0,56 (CH ₂ Cl ₂ /C ₂ H ₅ OH) 95/5
id	id		77	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 95/5 Op. = 123°C
	CH ₃		86	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 96/4
	CH ₃		85	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 95/5
id	id		90	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 9/1
id	id		92	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 9/1
id			90	0,4 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 95/5

8. 4-(2-Klór-fenil)-4-metil-tieno[2,3-c]ciklo-pentán-6-on

A II általános képletben A jelentése tiofénygyűrű, R₃ jelentése metilénecsoport és R₄ jelentése 2-klór-fenil-csoport.

43 g γ. pont szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-3-(3-tienil)-butánsav 120 ml toluolban felvett oldatához mechanikai kevertetés közben lassan 90 °C hőmérsékletre melegített 360 g polifoszforsavat adunk. A reakcióelegyet 8 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten kevertetjük,

majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 1000 ml jéghideg vízzel, ezután 1000 ml etil-acetáttal hígítjuk. 15 percen keresztül intenzíven kevertetjük, majd a szerves fázist elválasztjuk. Mosás és szárítás után az oldószert eltávolítva a kapott olajat szilikagéllal töltött oszlopon, diklórmetánnal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

R_f=0,5 (metilén-klorid).

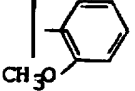
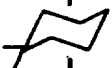
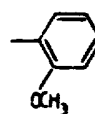
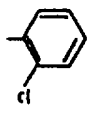
Kitermelés: 87%.

A fent leírt módon olaj formájában állíthatók elő a

4. táblázatban felsorolt ketonok.

4. táblázat

II általános képletű vegyületek

A	R ₃	R ₄	Kitermelés	VRK (SiO ₂) rf (eluens) v/v
	CH ₃		80	0,4 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán) 8/2
id	id		71	0,44 (toluol)
id	id		87	0,5 (CH ₂ Cl ₂)
id	id		87	0,3 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán) 8/2
id	id	C ₂ H ₅	72	0,3 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 9/1
id			96	0,4 (toluol /AcOEt) 97/3
id	H		70	0,4 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán) 95/5
id	id		77	0,4 (toluol /AcOEt) 94/6
id	id		86	0,54 (CH ₂ Cl ₂)
	CH ₃		78	0,4 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán) 8/2

E) 4-(2-Tienil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on

A II általános képletben A jelentése tioféngyűrű, R₃ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése 2-tienilcsoport.

1 g 3-(2-tienil)-3-(3-tienil)-propánsav 15 ml száraz toluolban felvett oldatához 1 ml dimetil-formamidot, majd cseppenként 1 ml oxalil-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a toluolt eltávolítjuk, és a maradékot 16 ml száraz diklór-metánban oldjuk. Az oldathoz 0,6 ml SnCl₂ 2 ml száraz diklór-metánban felvett oldatát csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten, majd másfél órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet 2 g jég és 2 ml víz elegyére öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, 3 n só-savval, majd vízzel mossuk, és szárítjuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon toluol/etil-acetát 94:6 eleggyel eluálva flash-kromatográfián tisztítjuk.

A kapott olaj kitermelése 67%.

F) 4,4-Dimetil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on

A II általános képletben R₃ és R₄ jelentése metilcsoport, A jelentése tioféngyűrű.

75 g polifoszorsavhoz 80 °C hőmérsékleten részletekben 15 g XIV általános képletű kalkonszármazékot (A jelentése 2-tienilcsoport, R₃ és R₄ jelentése metilcsoport) adunk, és 4 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után a reakcióelegyhez 500 g jeget adunk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot bepároljuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szárazra pároljuk, és a maradék olajat szilikagéllal töltött oszlopon diklór-metánnal eluálva flash-kromatográfián tisztítjuk.

Kitermelés: 78% olaj.

Vékonyréteg-kromatográfia: R_f=0,5 (toluol).

4,4-Dietil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on

A II általános képletben R₃ és R₄ jelentése etilcsoport, A jelentése tioféngyűrű.

A fenti vegyület a fent leírt módon állítható elő.

Kitermelés: 45% olaj.

Vékonyréteg-kromatográfia: R_f=0,6 (metilén-klorid).

G) 4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on

A II általános képletben A jelentése tioféngyűrű, R₄ jelentése 2-klór-fenil-csoport és R₃ jelentése hidrogénatom.

200 g polifoszorsavat (PPA) és 350 ml toluolt töltünk 1 liter gömblombikba kevertetés közben, nitrogénatmoszféra alatt. Az elegyet 100 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 15 perc alatt 50 g megfelelő kalkonszármazék 150 ml toluolban felvett oldatát adagoljuk hozzá. Az elegyet 3 óra és 30 percen keresztül a toluol forráspontján refluáljuk, majd hagyjuk 40 °C hőmérsékletre hűlni, és 200 g jéggel és 50 ml vízzel elegyítjük. Elválasztás után a szerves fázist háromszor 250 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és a toluolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 500 ml izopropil-éterben felvesszük, felforraljuk, 3 g aktív szénnel elegyítjük, forráson szűrjük, és szobahőmérsékleten, majd 0 °C hőmérsékleten kristályosítjuk. Szűrés után csökkentett nyomáson, 30 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 30,6 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 104 °C.

További 4 g termék nyerhető, ha az izopropil-éteres oldatot fele térfogatra bepároljuk.

A G) pontban leírt módon állíthatók elő az 5. táblázatban megadott vegyületek.

5. táblázat
II általános képletű vegyületek

A-C- 	R ₄	Op.	VRK (SiO ₂) ^o R _f (eluens) f/f	Kitermelés %
	-CH ₃	olaj	0,4 (CH ₂ Cl ₂)	68
id	-C(CH ₃) ₃	olaj	0,35 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán) 8/2	65
id		83°C	-	60
id		104°C	-	65
id		75°C	-	58
id		69°C	-	60
id		92°C	-	64
id		90°C	-	70

5. táblázat (folytatás)

A-C- O	R ₄	Op.	VRK (SiO ₂) [*] R _f (eluens) f/f	Kiterme- lés %
id		105°C	-	71
id		82°C	-	45
		112°C	-	67
id		93°C	-	88
		olaj	0,1 (CH ₂ Cl ₂ /ciklohexán) 1/1	91
		152°C		89

5. táblázat (folytatás)

A-C- O	R ₃	R ₄	kiter- melés %	VRK R _f (eluens) f/f
	CH ₃		46	0,5 (CH ₂ Cl ₂)
id	id		95	0,4 (CH ₂ Cl ₂)
id	id		68	0,3 (ciklohexán/izo- propiléter) 50/50
id			79	0,4 (CH ₂ Cl ₂)
id	H		61	0,3 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 97/3
id	id		63	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 97/3
id	id		89	0,5 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH) 95/5

Aceton-oxim-éterek előállítása

H) *O*-(2-[*N,N*-dimetil-amino]-etil)-éter-aceton-oxim

A VII általános képletben R_a és R_b jelentése metil-csoport, Q jelentése $(CH_2)_2$ képletű csoport és R_1 , valamint R_2 jelentése metilcsoport.

149,2 g aceton-oximot, 345,72 g *N,N*-dimetil-2-klór-etil-amin-hidrokloridot, 2,5 liter toluolt és 45 g Aliquat 336 fázistranszfer-katalizátort (kvaterner ammónium-vegyület, előállítója: Aldrich) mérünk be nitrogénatmoszférában egy 4 literes gömblombikba. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, és 636 g kálium-karbonátot adunk hozzá. Ezután felforraljuk, és 18 órán keresztül melegítjük. Szobahőmérsékletre hűtve másfél liter vízzel hígítjuk, szétválasztjuk, a szerves fázist kétszer 1 liter vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A toluolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot 600 ml acetonban felvesszük, és az oldathoz 180 g oxálsav 850 ml acetonban felvett oldatát adjuk. 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a képződött csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. 189,5 g cím szerinti vegyületet kapunk H-oxalát formájában.

Olvadáspont: 128 °C.

További 50 g termék nyerhető, ha a toluolos desztillátumba oxálsavat adagolunk.

O-szubsztituált hidroxil-amin-származékok előállítása

I) *O*-(2-[*N,N*-Dimetil-amino]-etil)-hidroxil-amin

A III általános képletben Q jelentése $(CH_2)_2$ képletű vegyület, R_1 és R_2 jelentése metilcsoport.

60 g H) pont szerinti aceton-oxim-éter-sót 260 ml víz és 110 ml koncentrált sósav elegyében oldunk. Az oldatot 11 órán keresztül refluxáljuk, majd az acetont csökkentett nyomáson 55 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradékot 160 ml izopropanol, 160 ml etil-éter és 160 ml acetonitril elegyében oldjuk, és a fehér csapadékot elválasztjuk. Így 58 g cím szerinti vegyületet kapunk dihidroklorid formájában.

Olvadáspont: 160–170 °C.

J) *O*-(2-Bróm-etil)-hidroxil-amin

A IV általános képletben Q jelentése $(CH_2)_2$ képletű vegyület, X jelentése brómatom.

a) *N*-(2-Bróm-etoxi)-ftálimid

32,6 g *N*-hidroxi-ftálimidet 240 ml dimetil-formamidban oldunk, és az oldathoz 74 g 1,2-dibrom-etánt és 40 g trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a képződött kristályokat szűrjük. A szűrletet 1500 ml hideg vízre öntjük, és a fehér csapadékot elválasztjuk. Vizes mosás, majd szárítás után cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 60%.

Olvadáspont: 98 °C.

b) *O*-(2-Bróm-etil)-hidroxil-amin

Az a) pontban kapott *N*-(2-bróm-etoxi)-ftálimid-kristályokat 80 ml koncentrált ecetsavban szuszpendáljuk, és 115 ml 48 tömeg%-os hidrogén-bromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet teljes oldódásig (mintegy 10 perc) refluxáljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, végül 1 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten tart-

juk. A ftálsavkristályokat elválasztjuk, és a szűrletet szárazra pároljuk. Az olajos maradékot dietil-éterben kristályosítjuk. Így *O*-(2-bróm-etil)-hidroxil-amin-hidrobromidot kapunk fehér kristályok formájában.

Kitermelés: 60%.

Olvadáspont: 190 °C.

1. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-*b*]ciklopentán-6-on-oxim-*O*-(2-[*N,N*-dimetil-amino]-etil)-éter

Az I általános képletben A jelentése tiofénygűrű, R_3 jelentése 2-klór-fenil-csoport, R_4 jelentése hidrogénatom, Q jelentése $-CH_2CH_2$ képletű csoport, R_1 , valamint R_2 jelentése metilcsoport.

89,4 g 4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-*b*]ciklopentán-6-ont és 95 g acetonoxim-*O*-(2-[*N,N*-dimetil-amino]-etil)-étert 600 ml *n*-butanolhoz adagolunk. Az elegyet 200 ml *n*-butanol, 40 ml koncentrált kénsav és 51 ml víz elegyével hígítjuk. A reakcióelegyből víz/*n*-butanol 40:60 térfogatarányú elegy folyamatos hozzáadása közben ledesztilláljuk a víz/*n*-butanol azeotrop elegyet, amelynek során állandó térfogatot tartunk fenn. 8 óra elteltével az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, 300 ml vízzel hígítjuk, és a szerves fázist elválasztjuk. Vízzel mossuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot 800 ml izopropil-éterben és 400 ml vízben felvesszük, 1 *n* vizes nátrium-hidroxid oldattal pH=10 értékre állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradék olajat 550 ml acetonban oldjuk, és 32,4 g oxálsav 200 ml acetonban felvett oldatával elegyítjük. Így 137 g cím szerinti vegyületet kapunk H-oxalát formájában.

Olvadáspont: 140 °C.

A termék nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint mintegy 70% Z izomert és 30% E izomert tartalmaz.

2. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-*b*]ciklopentán-6-on-oxim-*O*-(2-[*N,N*-dimetil-amino]-etil)-éter

1 g 4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-*b*]ciklopentán-6-ont 20 ml metanolban oldunk, és hozzáadunk 1,12 g *O*-(2-[*N,N*-dimetil-amino]-etil)-hidroxil-amin-hidrokloridot, majd 0,45 ml ecetsavat és 0,65 ml piridint. Az elegyet 12 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk, a maradékot 100 ml etil-acetátra öntjük, 20 ml 0,1 *n* vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, és szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon metilén-klorid/metanol 9:1 térfogatarányú eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

A cím szerinti vegyület H-oxalátsója két geometriai izomer elegye, amely 70% Z izomert tartalmaz, és 140 °C hőmérsékleten olvad.

Az izomereket nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel Porasil oszlopon (Waters) etil-acetát/izopropil-éter/trietil-amin 50:50:0,5 térfogatarányú eleggyel eluálva választjuk szét. A Z izomer H-oxalátsója 124 °C hőmérsékleten, az E izomer H-fumarátsója 144 °C hőmérsékleten olvad.

Az E izomerben a szén-nitrogén kettős kötéshez kapcsolódó oxigénatom transz-helyzetben áll az A gyűrűhöz viszonyítva.

3. példa

4-Fenil-4-metil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N-dimetil-amino]-etil)-éter

a) 4-Fenil-4-metil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-bróm-etil)-éter

Az V általános képletben A jelentése tioféngyűrű, R₃ jelentése metilcsoport, R₄ jelentése fenilcsoport, Q jelentése -CH₂CH₂ képletű csoport és X jelentése brómatom.

1,1 g 4-metil-4-fenil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-ont (a II általános képletben A jelentése tioféngyűrű, R₃ jelentése metilcsoport, R₄ jelentése fenilcsoport) 40 ml abszolút etanolban oldunk, és egymás után 2,1 g (0,0096 mol) 2-(bróm-etil)-hidroxil-amint és 0,6 ml jég-ecetet, majd 0,66 ml száraz piridint adunk hozzá, majd 3 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot víz és etil-acetát elegyben felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot szárítjuk, szárazra pároljuk, amelynek során olajos maradékot kapunk, amely az E és Z sztereoizomereket 80:20 arányban tartalmazza.

A sztereoizomerek szilikagéllel töltött oszlopon diklór-metán/ciklohexán 1:1 eleggyel eluálva flash-kromatográfián izolálhatók.

Z sztereoizomer: olaj, R_f=0,30 (metilén-klorid/ciklohexán 6:4); Kitermelés 65% (a ketonra vonatkoztatva).

E sztereoizomer: olaj, R_f=0,61 (metilén-klorid/ciklohexán 6:4); Kitermelés 22% (a ketonra vonatkoztatva).

b) 4-Metil-4-fenil-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N-dimetil-amino]-etil)-éter Z és E sztereoizomerje

Az I általános képletben A jelentése tioféngyűrű, Q jelentése -CH₂CH₂ képletű csoport, R₁ és R₂ jelentése metilcsoport, R₃ jelentése metilcsoport, R₄ jelentése fenilcsoport.

0,5 g a) pont szerinti Z vagy E brómozott alkoxim-származékot 15 ml dimetil-formamidban oldunk, és 5 mólekvalens feleslegben gáz halmazállapotú dimetil-amint adunk hozzá szobahőmérsékleten, 24 órán keresztül ezen a hőmérsékleten állni hagyjuk, majd vízre öntjük, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Az olajos maradékot szilikagéllel töltött oszlopon diklór-metán/metanol 92:8 eleggyel eluálva flash-kromatográfián tisztítjuk.

Az oxalát előállításához a kapott oxim-éter 5 ml acetonban felvett oldatához minimális mennyiségű acetonban oldott 1 mólekvalens oxálsavat adunk, és a kivált kristályokat szűrjük.

Z sztereoizomer: H-oxalát, olvadáspontja 101 °C, kitermelés 90%.

E sztereoizomer: H-oxalát, olvadáspontja 176 °C, kitermelés 88%.

Analóg módon állíthatók elő a 6. táblázatban felsorolt vegyületek.

6. táblázat
I általános képletű vegyületek

Példaszám		Q	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	Op.°C (H-oxalát)	% Z	% E
4		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H	-CH ₃	116°C	100	0
5	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H	-CH ₃	150°C	0	100
6	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H	-CH ₃	124°C	57	43
7	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H	-C(CH ₃) ₃	127°C	100	0
8	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H	-C(CH ₃) ₃	151°C	0	100
9	id	CH ₂ CH ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		129°C	100	0
10	id	CH ₂ CH ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		148°C	0	100
11	id	CH ₂ CH ₂		H		156°C	100	0
12	id	CH ₂ CH ₂		H		169°C	0	100

6. táblázat (folytatás)

Példa- szám		Q	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	Op °C (H-oxalát)	% Z	% E
13	id	CH ₂ CH ₂		H		105°C	100	0
14	id	CH ₂ CH ₂		H		183°C	0	100
15	id	CH ₂ CH ₂		H		140°C	100	0
16	id	CH ₂ CH ₂		H		154°C	0	100
17	id	CH ₂ CH ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		155°C	70	30
18	id	CH ₂ CH ₂		H		152°C	70	30
19	id	CH ₂ CH ₂		H		144°C	70	30
20	id	CH ₂ CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		142°C	70	30
21	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		124°C	100	0
22	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		144°C	0	100
23	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		100°C	70	30
24	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		78°C	100	0
25	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		182°C	0	100
26	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		129°C	70	30
27	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		116°C	70	30
28		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		153°C	100	0
29	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		155°C	0	100
30	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		114°C	100	0
31	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		164°C	0	100

6. táblázat (folytatás)

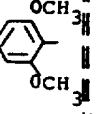
Példa- szám		Q	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	Op.°C (H-oxalát:)	% Z	% E
32	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		120°C	55	45
33	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		133°C	70	30
34	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		151°C	70	30
35	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		168°C	70	30
36		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		olaj(bázis)	100	0
37	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		olaj(bázis)	0	100
38	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		167°C	70	30
39	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		180°C	100	0
40	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		168°C	0	100
41		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		180°C	100	0
42	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		177°C	0	100
43		CH ₂ CH ₂	-NH ₂	H		140°C	70	30
44	id	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₃	H		168°C	100	0
45	id	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₃	H		144°C	0	100
46		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		189°C	100	0
47		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		201°C	0	100
48		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		108°C	90	10
49	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		130°C	0	100
50	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		103°C	96	4
51	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	158°C	100	0
52	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	160°C	0	100
53	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	110°C	75	25

6. táblázat (folytatás)

Példa- szám		Q	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	Op.C, (H-oxalát.)	% Z*	% E*
54	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅	121 °C	96	4
55	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅	155 °C	3	97
56	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂			120 °C	65	35
57		CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		170 °C (dihidrát)	100	0
58	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		136 °C	0	100
59	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		132 °C (hemihidrát)	65	35
60	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	CH ₃		130 °C (H-fumarát)	100	0
61	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	CH ₃		olaj(bázis) (**)	0	100
62	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		olaj(bázis) (**)	100	0
63	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		olaj(bázis) (**)	0	100
64	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		85 °C	100	0
65	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		130 °C	0	100
66	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		90 °C	100	0

Példa- szám		Q	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	Op.C (H-oxalát.)	% Z*	% E*
67	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		142 °C	0	100
68	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		120 °C	100	0
69	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		130 °C	0	100
70	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		146 °C	100	0
71	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	H		154 °C	0	100
72	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		90 °C	0	100
73	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		110 °C	90	10

6. táblázat (folytatás)

Példaszám		Q	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	Op:°C (H-oxalát)	% Z*	% E*
74	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		126 °C	96	4
75	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		185 °C	1	99
76	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		126 °C	98	2
77	id	(CH ₂) ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		100 °C	98	2
78	id	(CH ₂) ₃		-CH ₃		167 °C	2	98
79	id	(CH ₂) ₃		-CH ₃		150 °C	99	1
80	id	(CH ₂) ₂		-CH ₃		160 °C	90	10
81	id	CH ₂ CH ₂		-CH ₃		182 °C	10	90
82	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		120 °C	0	100
82a	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂			140 °C	100	0
82b	id	CH ₂ CH ₂	-N(CH ₃) ₂			172 °C	0	100

A Z és E izomer egymáshoz viszonyított arányát nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálattal állapítjuk meg.

** 61. példa: R_f=0,67 (metilén-klorid/etanol 8:2)

** 62. példa: R_f=0,64 (metilén-klorid/etanol 8:2)

** 63. példa: R_f=0,67 (metilén-klorid/etanol 8:2)

83. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N-metil-amino]-etil)-éter

Az I általános képletben A jelentése tioféngyűrű, R₃ jelentése 2-klór-fenil-csoport, R₄ jelentése hidrogénatom, Q jelentése -CH₂CH₂ képletű csoport, R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom.

a) 4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-bróm-etil)-éter

Az V általános képletben A jelentése tioféngyűrű, Q jelentése -CH₂CH₂ képletű csoport, X jelentése brómatom, R₃ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése 2-klór-fenil-csoport.

0,6 g 4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-ont 15 ml etanolban oldunk, és egymás után 0,3 ml ecetsa-

va, 0,35 ml piridint és 1,1 g O-(2-bróm-etil)-hidroxil-amin-hidrobromidot adunk hozzá, majd az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot etil-acetátban felvesszük, vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. Az olajos maradékot szilikagéllal töltött oszlopon diklór-metánnal eluálva flash-kromatográfián tisztítjuk.

Kitermelés: 98%.

A termék 70% Z geometriai izomert és 30% E geometriai izomert tartalmaz.

b) 0,71 g 4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-bróm-etil)-étert 25 ml dimetil-formamidban oldunk, és -30 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután mintegy 10 mólekvalens feleslegű metil-amin 5 ml dimetil-formamidban felvett oldatát adjuk hozzá, 5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, az olajos maradékot etil-acetátban felvesszük, vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A fent leírt módon előállított H-oxalát só olvadáspontja 159 °C, a só 75% Z izomert és 25% E izomert tartalmaz.

Kitermelés: 93%.

84. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N-dimetil-amino]-etil)-éter balra forgató Z izomerje

a) 1,3 g 21. példa szerinti bázist 20 ml acetonban oldunk. Hozzáadjuk 0,88 g jobbra forgató dibenzoil-borkősav 10 ml acetonban felvett oldatát, a csapadékot szűrjük, és visszafolyatás közben 20 ml metanolban oldjuk. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, a képződött csapadékot elválasztjuk, minimális mennyiségű metanolban visszafolyatás közben oldjuk. Szobahőmérsékletre hűtjük, a képződött csapadékot szűrjük, és így 1 g sót kapunk, amelynek olvadáspontja 161 °C. A sóból a bázist diklór-metán/vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyben tárjuk fel. Így cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában.

Mennyisége: 470 mg.

$[\alpha]_D = -53,7^\circ$ (C=0,918, metanol).

Az acetonban előállított H-oxalátsó olvadáspontja 123 °C; $[\alpha]_D = -40,39^\circ$ (C=1,114, metanol); a hidroklorid olvadáspontja 165 °C; $[\alpha]_D = -52,37^\circ$ (C=1,054, metanol).

b) 18 g 2. példa szerinti bázist, amely 70% Z izomert tartalmaz, 150 ml acetonban oldunk. Hozzáadjuk 20,2 g jobbra forgató dibenzoil-borkősav-monohidrátot. A csapadékot elválasztjuk, és metanolban háromszor egymás után átkristályosítjuk. Így 10 g dibenzoil-tartarátsót kapunk, amelynek olvadáspontja 161 °C. A bázis feltárása után az 5 g olajat az a) pontban leírt módon oxalátsóvá alakítjuk.

Kitermelés: 79%, az oxalátsó legfeljebb 1% E izomert tartalmaz, fő tömege a balra forgató Z izomer.

85. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N-dimetil-amino]-etil)-éter jobbra forgató Z izomerje

A 84. b) példa szerint előállított acetonos oldatot bepároljuk, a maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és diklór-metánnal hígítjuk, elkeverjük, üleptjük, és a szerves fázist elválasztjuk. Szárítás után az oldószert ledesztilláljuk. A maradék olajat 100 ml acetonban oldjuk, és 12,6 g balra forgató dibenzoil-borkősav-monohidráttal elegyítjük. A csapadékot elválasztjuk, és metanolból kétszer átkristályosítjuk.

Így 9 g sót kapunk, amelynek olvadáspontja 161 °C. A bázist a szokásos módon nátrium-hidrogén-karbonáttal víz/diklór-metán elegyben feltárjuk. A kapott olaj $[\alpha]_D = +52,85^\circ$ (C=0,852, metanol).

Az acetonban előállított H-oxalátsó kitermelése 70%.

Olvadáspont: 123 °C.

$[\alpha]_D = +40,56^\circ$ (C=0,965, metanol).

A hidrokloridsó olvadáspontja 165 °C.

$[\alpha]_D = +52,01^\circ$ (C=1,015, metanol).

86. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N-dimetil-amino]-etil)-éter balra forgató E izomerje

3,2 g 84. példa szerint előállított balra forgató Z izomerbázist 50 ml n-butanolban oldunk. Hozzáadjuk 1,84 g metánszulfonsavat, és 2 órán keresztül 85 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután 1 térfogatrész vízre öntjük és 1 térfogatrész etil-éterrel hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist meglúgosítjuk, és a végterméket etil-éterrel extraháljuk. A Z és E izomert nagynyomású folyadékkromatográfiával Porasil oszlopon (Waters) etil-acetát/izopropil-éter/trietil-amin 50:50:0,5 térfogat-arányú elegyével eluálva választjuk szét.

A balra forgató E izomer H-oxalátsóját acetonban állítjuk elő.

Olvadáspont: 162 °C.

$[\alpha]_D = -3,56^\circ$ (C=1,038, metanol).

87. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N-dimetil-amino]-etil)-éter jobbra forgató E izomerje

A 85. példa szerint előállított jobbra forgató Z izomert a 86. példában leírt módon részlegesen izomerizáljuk, és a kapott elegyet kromatográfiásan szétválasztjuk.

A H-oxalátsó olvadáspontja 162 °C.

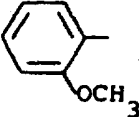
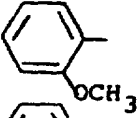
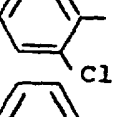
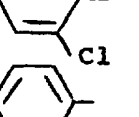
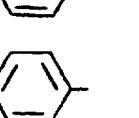
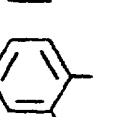
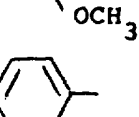
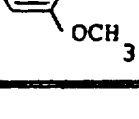
$[\alpha]_D = +3,67^\circ$ (C=0,952, metanol).

Hasonló módon, az egyes enantiomerek dibenzoil-tartarátsóján keresztül állítjuk elő a 7. táblázatban felsorolt sztereoizomereket. A forgatóképességet metanolos oldatban mintegy 1 g/100 ml koncentrációban határozzuk meg.

7. táblázat

I általános képletű vegyületek

(A jelentése tioféngyűrű, az oxim-éter-csoport a 6-os helyzethen van, Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport, R_1 és R_2 jelentése metilcsoport)

Pld.	R_3	R_4	Op. (H-oxalát)	% Z	% E	énan-tiómer
88	H		120 °C	100	0	+ 32,6
89	H		120 °C	100	0	- 32,3
90	CH_3		166 °C	100	0	+126,6
91	CH_3		166 °C	100	0	-126,6
92	CH_3		109 °C	100	0	+ 3,85
93	CH_3		109 °C	100	0	- 4,25
94	CH_3		120 °C	100	0	+109,7
95	CH_3		120 °C	100	0	-108,7

96. példa

4-(2-Klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-O-(2-[N,N,N-trimetil-ammónium]-etil)-éter-bromid

Az Ia általános képletben A jelentése tioféngyűrű, Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport, R_1 , R_2 és R_5 jelentése metilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom és R_4 jelentése 2-klór-fenil-csoport.

0,4 g 4-(2-klór-fenil)-tieno[2,3-b]ciklopentán-6-on-oxim-(2-bróm-etil)-éter Z vagy E sztereoizomert 10 ml acetonitrilben oldunk, és cseppenként 0,0065 mol trimetil-amin 25 tömeg%-os vizes oldatát, majd 15 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Az elegyet 3 napon keresztül szobahőmérsékleten reagáltatjuk, majd az illékony részeket ledesztilláljuk, és a maradékot diklór-metánban felvesszük. Vízzel mossuk, szárítjuk, és a

45 szerves fázist szárazra pároljuk. Az olajos maradékot szilikagéllel töltött oszlopon metanollal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A kvaterner ammóniumvegyület kitermelése nagyobb, mint 90%.

Z sztereoizomer: olajos amorf termék.

Kitermelés: 92%.

E sztereoizomer: olvadáspont 201 °C.

Kitermelés: 91%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 55 1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben A jelentése a ciklopentángyűrűhöz kondenzált tioféngyűrű, amely adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

Q jelentése 2–4 szénatomos alkilénlánc,
 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, piridil-etil-csoport vagy ciklopropilcsoport, vagy
 R₁ és R₂ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidin- vagy morfolingyűrűt képez,
 R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint fenilcsoport vagy tienilcsoport, amely aromás csoportok adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy
 R₃ és R₄ a kapcsolódó szénatommal együtt 5–8 szénatomos cikloalkilcsoportot képez,
 valamint ezek savaddíciós sói és 1–4 szénatomos alkilcsoporttal képezett kvaterner ammóniumszármazékai, ahol az (I) általános képlet kiterjed az oximcsoport egyes geometriai izomerjeire, és az aszimmetrikus szénatomok egyes enantiomerjeire és ezek tetszőleges arányú elegyeire.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben
 A jelentése tiofénecsopott,
 Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,
 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben
 A jelentése tiofénecsopott,
 Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,
 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, és
 R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben
 A jelentése tiofénecsopott,
 Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,
 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R₃ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és
 R₄ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben klór-, bróm- vagy fluoratómmal, hidroxilcsoporttal, metoxicssoporttal vagy metilcsoporttal szubsztituálva lehet.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben
 A jelentése tiofénecsopott,
 Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,
 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, és
 R₃ és R₄ a kapcsolódó szénatommal együtt 5–8 szénatomos cikloalkilcsoportot képez.

6. Az 1–5. igénypont szerinti vegyületek Z izomerje.

7. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal képe-

zett kvaterner ammóniumszármazékaik előállítására, a képletben

A jelentése a ciklopentángyűrűhöz kondenzált tiofén-gyűrű, amely adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

Q jelentése 2–4 szénatomos alkilénlánc,
 R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, piridil-etil-csoport vagy ciklopropilcsoport, vagy

R₁ és R₂ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidin- vagy morfolingyűrűt képez,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint fenilcsoport vagy tienilcsoport, amely aromás csoportok adott esetben egy vagy több, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy

R₃ és R₄ a kapcsolódó szénatommal együtt 5–8 szénatomos cikloalkilcsoportot képez,
 ahol az (I) általános képletű kiterjed a tiszta geometriai és optikai izomerekre és ezek elegyeire, *azzal jellemezve* hogy

(a) egy (II) általános képletű ketonszármazékot, a képletben

A, R₃ és R₄ jelentése a tárgyi körben megadott, egy NH_2OR általános képletű hidroxil-aminnal reagáltunk, a képletben

R jelentése $-\text{Q}-\text{NR}_1\text{R}_2$ általános képletű csoport, ahol Q, R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott, amikor is közvetlenül az (I) általános képletű vegyületet kapjuk, vagy

R $-\text{Q}-\text{X}$ általános képletű csoport, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom, kvaterner ammóniumcsoport vagy szulfátcsopott,

amikor is (V) általános képletű vegyületet kapunk, ahol A, R₃, R₄ és Q jelentése a tárgyi körben megadott,

X jelentése a fenti,
 amit egy HNR_1R_2 vagy egy $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ általános képletű vegyülettel, a képletekben

R₁ és R₂ jelentése a fenti,

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, (I) általános képletű vegyületté vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal képezett kvaterner ammóniumsó-jává alakítunk, vagy

(b) egy (II) általános képletű ketonszármazékot egy (VII) általános képletű oxim-éter-származékkal reagáltunk, a képletben

R₁ és R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, transzoximációs körülmények között,

majd a kapott vegyületet kívánt esetben savval addíciós sóvá vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal képezett kvaterner ammóniumsó-já alakítjuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

A jelentése tiofénecsopott,

Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

A jelentése tiofénecsopott,

Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, és

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

A jelentése tiofénecsopott,

Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és

R_4 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben klór-, bróm- vagy fluoratommal, hidroxilcsoporttal, metoxilcsoporttal vagy metilcsoporttal szubsztituálva lehet,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

11. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

A jelentése tiofénecsopott,

Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, és

R_3 és R_4 a kapcsolódó szénatommal együtt 5–8 szénatomos cikloalkilcsoportot képez,

10 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

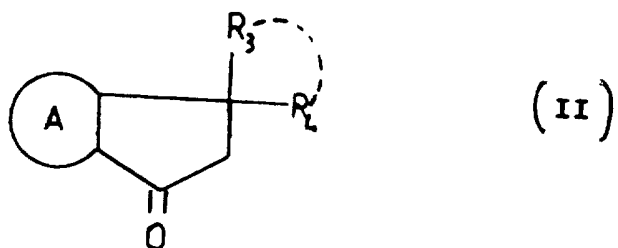
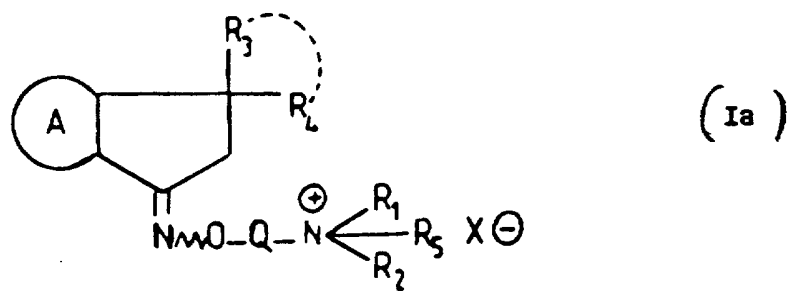
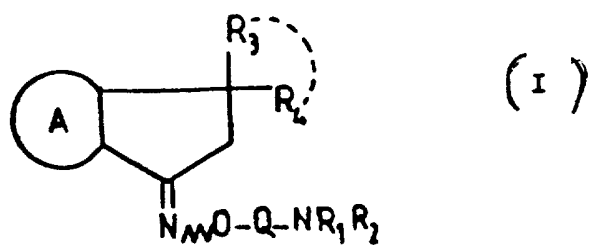
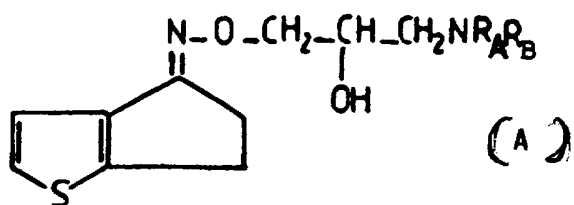
12. A 7–11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás a vegyületek Z izomerjének előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási ve-

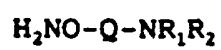
15 gyületeket alkalmazunk.

13. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1–6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyagok és adott esetben egyéb segédanyagok mellett.

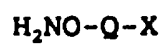
20 14. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, a 7. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, a képletben A, Q, R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a 7. igénypontban megadott, gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk,

25 és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

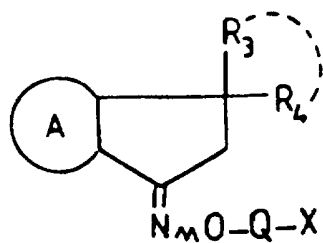




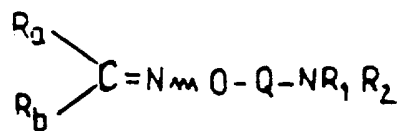
(III)



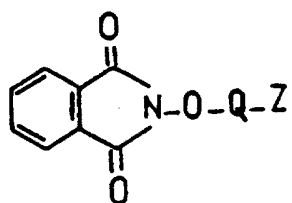
(IV)



(v)

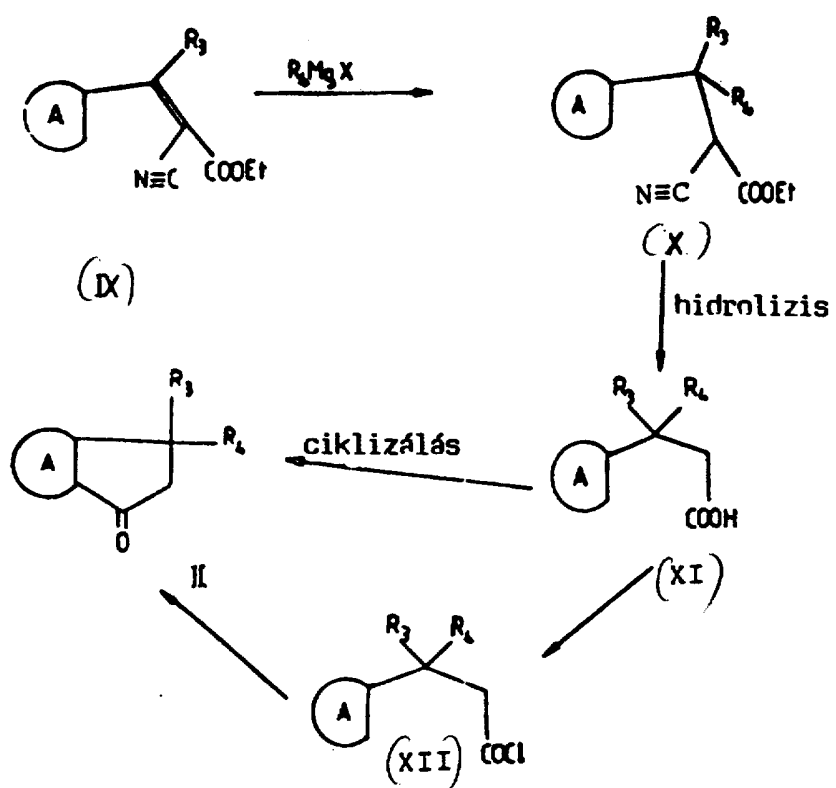


(vii)

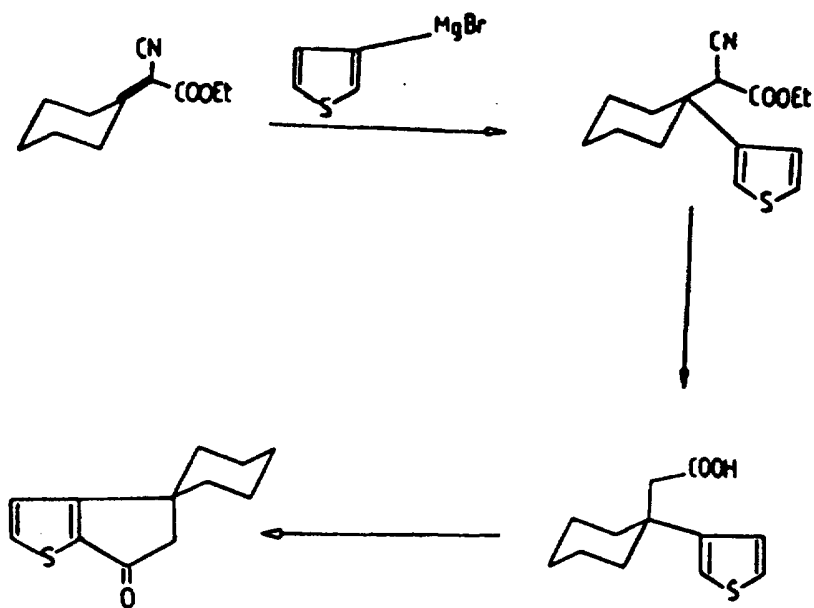


(viii)

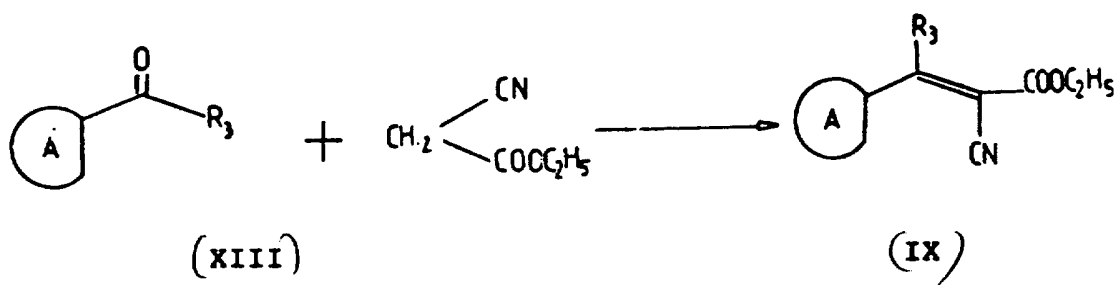
A reakcióvázlat

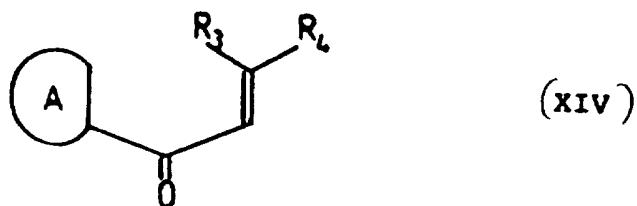


B reakcióvázlat

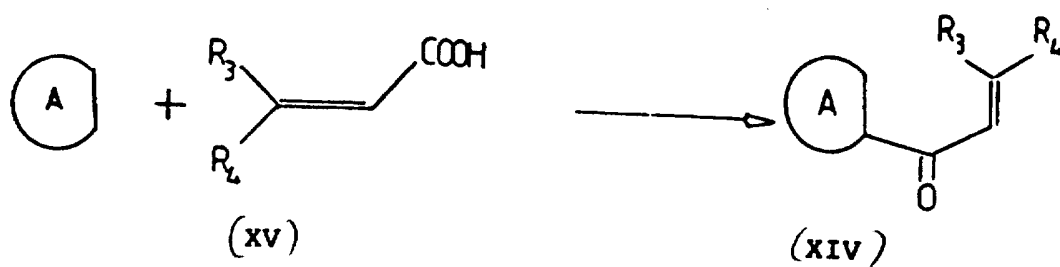


C reakcióvázlat





D reakcióvázlat



E reakcióvázlat

