PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
281 936

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2918-92**

(22) Přihlášeno: **23. 09. 92**

(30) Právo přednosti:
25. 09. 91 FR 91/9111822

(40) Zveřejněno: **14. 04. 93**
(Věstník č. 4/93)

(47) Uděleno: **07. 02. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
C 07 D 333/78
C 07 D 409/12
A 61 K 31/38
A 61 K 31/44

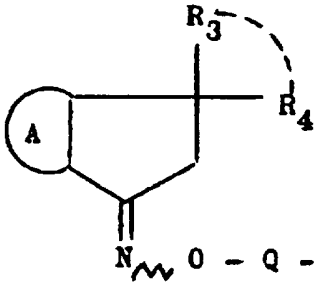
(73) Majitel patentu:
ELF SANOFI, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:
Badorc Alain, Portet, FR;
Courregelongue Jean, Portet, FR;
Ducros Daniel, St. Orens de Gameville, FR;
Frehel Daniel, Toulouse, FR;
Giudice Antonina, Milan, IT;
Serradeil-Legal Claudine, Castanet Tolosan, FR;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr. advokát, Žitná 25, Praha 1, 11505;

(54) Název vynálezu:
Ethery oximů thieno-cyklopentanonů, jejich sole, způsoby jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

(57) Anotace:
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená nesubstituovaný nebo alespoň jednou substituovaný thiofenový kruh, Q znamená alkylenový řetězec, každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená vodík, alkyl, nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, nasycený dusíkatý heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, každý ze symbolů R_3 a R_4 znamená vodík, alkyl, cykloalkyl, trifluormethyl nebo fenyl, thienyl nebo furyl, které jsou popřípadě substituované, nebo R_3 a R_4 tvoří společně C_{5-8} cykloalkyl, jakož i jejich adiční sole s kyselinou a jejich kvarterní amoniové sole, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem.



(I)

CZ 281 936 B6

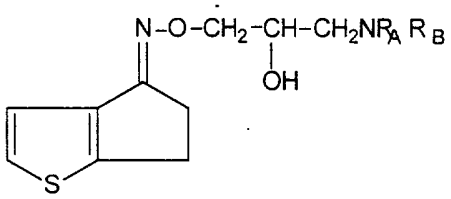
Ethery oximů thieno-cyklopentanonů, jejich sole, způsoby jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se týká etherů oximů thieno-cyklopentanonů, jejich solí, způsobů jejich přípravy jakož i farmaceutických prostředků, které je obsahují, a jejich použití jako léčiva.

Dosavadní stav techniky

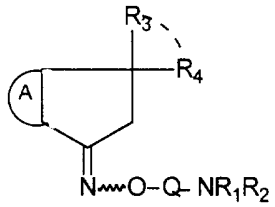
O etherech oximů kondenzovaného cyklopentanonu obecného vzorce



popsaných v evropském patentovém spise EP-A-031266, se uvádí, že inhibují činnost β-receptorů; sloučeniny podle vynálezu tuto farmaceutickou účinnost nemají, nýbrž se váží na biologické receptory serotoninu; jejich therapeutická účinnost nebude tedy srovnatelná s účinností známých sloučenin.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém A, představující cyklickou skupinu nakondenzovanou na cyklopentan, znamená nesubstituovaný nebo alespoň jednou substituovaný thiofenový kruh, přičemž substituenty jsou voleny ze skupiny zahrnující alkyl, alkoxy, halogen, zejména chlor nebo brom, nitro, hydroxy a trifluormethyl,

Q znamená alkylenový řetězec,

každý ze symbolů R_1 a R_2, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, alkyl, pyridylethyl nebo cyklopropyl, nebo společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří nasycený dusíkatý heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, obsahující popřípadě další heteroatom O, S nebo N, přičemž tento poslední může být substituován alkylem nebo fenylem, a

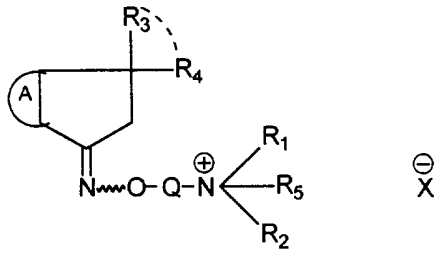
každý ze symbolů R_3 a R_4, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, alkyl, cykloalkyl, trifluormethyl nebo aromatickou skupinu fenyl, thienyl nebo furyl, která je popřípadě substituována alespoň jedenkrát alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, halogenem zejména fluorem, chlorem nebo bromem, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, nitroskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou nebo N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou, nebo

R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku (deriváty spiro),

jakož i jejich adiční sole s kyselinou a jejich kvarterní amoniové sole.

Sloučeniny podle vynálezu mohou mít jednu z konfigurací E a Z kolem dvojné vazby C = N- oximu, což vyjadřuje znázornění C = N ~~~~ O; vynález proto zahrnuje jednotlivé geometrické isomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi v jakémkoliv poměru; nadto, jestliže R_3 má jiný význam než R_4, obsahují sloučeniny podle vynálezu alespoň jeden asymetrický uhlík, a proto do rámce vynálezu spadají rovněž každý ze stereoisomerů vzorce I, pravotočivý i levotočivý, a směsi, ať v jakémkoliv poměru, zmíněných 4 typů isomerů sloučeniny vzorce I.

Kvarterními amoniovými solemi se rozumějí sloučeniny obecného vzorce Ia



(I a)

ve kterém R_1, R_2, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, R_5 znamená alkylovou skupinu a X znamená atom halogenu, zejména Cl nebo Br, nebo skupinu SO_4^{2-} či NO_3^-.

Alkylové skupiny a alkoxyskupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahovat 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenové skupiny mají 2 až 4 atomy uhlíku a cykloalkylové skupiny mají 4 až 8 atomů uhlíku. Z heterocyklických skupin vzorce NR_1R_2 je možno uvést skupiny morfolino, thiomorfolino, piperidino, pyrrolidinylovou, 1-piperazinylovou a 4-alkyl-1-piperazinylovou.

Výhodnou skupinou sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, u nichž A znamená nesubstituovaný thiofen, Q znamená CH_2CH_2 a R_1 a R_2 znamenají vodík nebo alkyl, zejména methyl.

Z obzvláště výhodných sloučenin vzorce I je možno uvést:

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-(2-chlorfenyl)thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-(2-bromfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-(2-methoxyfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-methyl-4-fenyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-methyl-4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-methyl-4-(2-methoxyfenyl)thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4,4-dimethyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-(2-hydroxyfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-methyl-4-(2-methylfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-methyl-4-(2-bromfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-spiro-1'-cyklopentan-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

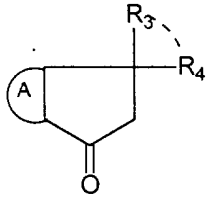
O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-methyl-4-(3-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-spiro-1'-cyklohexan-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

a zejména jejich isomery Z.

Dalším předmětem vynálezu jsou způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Tyto sloučeniny je možno připravit z ketonů obecného vzorce II



(II),

ve kterém A, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, na něž se působí

1) hydroxylaminem, popřípadě substituovaným na kyslíku, tedy hydroxylaminem obecného vzorce III

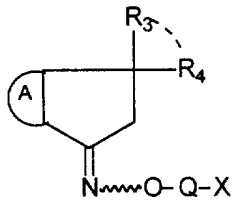
$$H_2NO\text{-}Q\text{-}NR_1R_2 \qquad (III),$$

čímž se přímo připraví sloučenina vzorce I,

nebo hydroxylaminem obecného vzorce IV

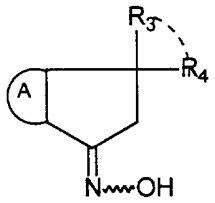
$$H_2NO\text{-}Q\text{-}X \qquad (IV),$$

ve kterém X znamená atom halogenu, zejména Br, kvarterní amoniovou skupinu nebo sulfátovou skupinu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce V



(V),

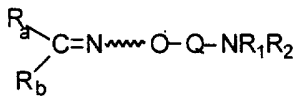
která se pak nechá reagovat s aminem obecného vzorce HNR_1R_2 nebo $NR_1R_2R_3$ podle toho, jaká sloučenina vzorce I se připravuje, nebo hydroxylaminem H_2NOH za vzniku oximu obecného vzorce VI



(VI)

který se substituuje na kyslíku působením sloučeniny vzorce Y-Q-NR_1R_2 k získání sloučeniny vzorce I nebo působením sloučeniny vzorce Y-Q-X za získání sloučeniny vzorce V, která se pak přemění ve sloučeninu vzorce I, nebo

2) etherem oximu o nízké molekulové hmotnosti obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém každý ze symbolů R_a a R_b znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ve výše uvedených vzorcích mají symboly Q, R_1, R_2, R_3, R_4 a R_5 stejný význam jako ve vzorci I a Y znamená atom halogenu nebo sulfátovou skupinu.

Má-li se připravit sloučenina, u níž symboly R_1 nebo R_2 mají jiný význam než vodík, je možno připravit sloučeninu, u níž R_1 a R_2 znamenají vodík, a v ní pak provést substituci obvyklým postupem, například působením alkylhalogenidu.

Sole sloučenin obecného vzorce I, které jsou rovněž předmětem vynálezu, se připravují o sobě známým postupem působením zvolené kyseliny na amin vzorce I rozpuštěný například v acetonu nebo alkoholu; vzniklé sole se samovolně vyloučí z reakčního prostředí nebo se vysráží přídavkem nerozpouštědla nebo odpařením rozpouštědla. Kyselina se volí z farmaceuticky vhodných kyselin známých pro přípravu léčiv, nebo z kyselin schopných usnadnit přečištění sloučenin vzorce I nebo umožnit izolování geometrického isomeru nebo optického isomeru s opticky aktivní kyselinou.

Kvarterní amoniové sole se mohou připravit buď přímo, nebo z příslušných aminů NR_1R_2 působením sloučeniny vzorce R_5-X.

Je známo, že podle typu použitého postupu, reakčních podmínek a struktury ketonu vzorce II je možno získat různá poměrná množství obou geometrických isomerů oximu a odborník si na základě několika předběžných pokusů zvolí z různých možností přípravy tu, která umožní získat požadovaný poměr isomerů nebo popřípadě čistý isomer.

Bylo zjištěno, že geometrické isomery sloučenin vzorce V lze od sebe snadno oddělit chromatograficky na koloně s oxidem křemičitým, a k získání prakticky čistého isomeru Z nebo E sloučeniny vzorce I se tato sloučenina výhodně připraví přes meziprodukt vzorce V (X= Br).

Nicméně lze použít i jiných metod, například dělení ve stadiu oximu vzorce VI, po případném zvýšení množství požadovaného isomeru isomerací kolem dvojné vazby C = N kyselým nebo i zásaditým zpracováním oximu vzorce VI známými postupy.

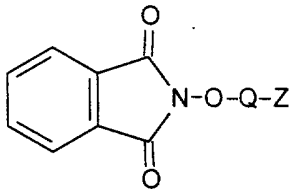
Oba geometrické isomery se mohou od sebe oddělit též překrystalováním vhodné sole sloučeniny vzorce I, nebo popřípadě kapalinovou vysokotlakou chromatografií sloučeniny vzorce I.

K oddělení obou enantiomerů vzorce I, které vzniknou, když R_3 je odlišný od R_4, je možno

- buď podle klasického postupu provést frakcionovanou krystalizaci adiční sole sloučeniny vzorce I, s výhodou sole jednoho z obou geometrických isomerů, s čistým enantiomerem opticky aktivní kyseliny,

- nebo oddělit od sebe oba enantiomery ketonů vzorce II před přípravou sloučenin vzorce I jedním z výše popsaných postupů tím, že se provede frakcionovaná krystalizace derivátu vzorce II majícího druhý asymetrický uhlík k získání čistého diastereoisomeru, z něhož je možno keton regenerovat; z derivátů vzorce II je možno uvést acetaly nebo ethery oximu, mající aminovou skupinu nebo kyselinovou skupinu přeměněnou v sůl působením opticky aktivní báze respektive kyseliny, kde ze dvou skupin je známo keton uvolnit hydrolyticky ve vodném prostředí.

Ethery hydroxylaminu vzorců III a IV jsou známé sloučeniny nebo je možno je připravit analogicky se známými postupy; například mohou být připraveny ve vodně kyselém prostředí hydrolýzou derivátů vzorce VII, ve kterém R_a a R_b znamenají alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylové skupiny, nebo též působením hydrazinu nebo primárního aminu na ftalimidy vzorce VIII



(VIII),

ve kterém Z znamená buď NR_1R_2, nebo X, a Q, R_1 a R_2 mají výše uvedený význam.

Ethery hydroxylaminů se čistí překrystalováním svých solí s kyselinou, zejména se silnou minerální kyselinou, například překrystalováním svých hydrochloridů, nebo u sloučenin vzorce III předestilováním.

K získání sloučeniny vzorce I nebo V se nechá ether hydroxyaminu vzorce III nebo IV, s výhodou v podobě sole, reagovat s ketonem vzorce II rozpuštěným v alkoholu, zpravidla při teplotě zpětného toku rozpouštědla; rovněž je možno použít jakéhokoliv jiného inertního rozpouštědla nebo směsi alkoholu s pyridinem, nebo pyridinu s kyselinou octovou.

K přípravě sloučeniny vzorce V, ve kterém X znamená kvarterní amoniovou skupinu, se nechá reagovat amin vzorce $NR_1R_2R_3$ se sloučeninou vzorce V, ve kterém X znamená atom halogenu.

Oxim vzorce VI ketonu vzorce II se může připravit známým způsobem působením sole hydroxylaminu na keton v roztoku, v přítomnosti kyseliny nebo zásady, například v alkoholu v přítomnosti alkalického hydroxidu, octanu sodného nebo pyridinu, nebo v kyselině octové nebo v pyridinu; zpravidla se použije nadbytku hydroxylaminu. Procentová množství obou získaných grometrických isomerů se mohou znatelně měnit výběrem reakčních podmínek.

Alkylace oximu vzorce VI se může provést působením sloučeniny vzorce

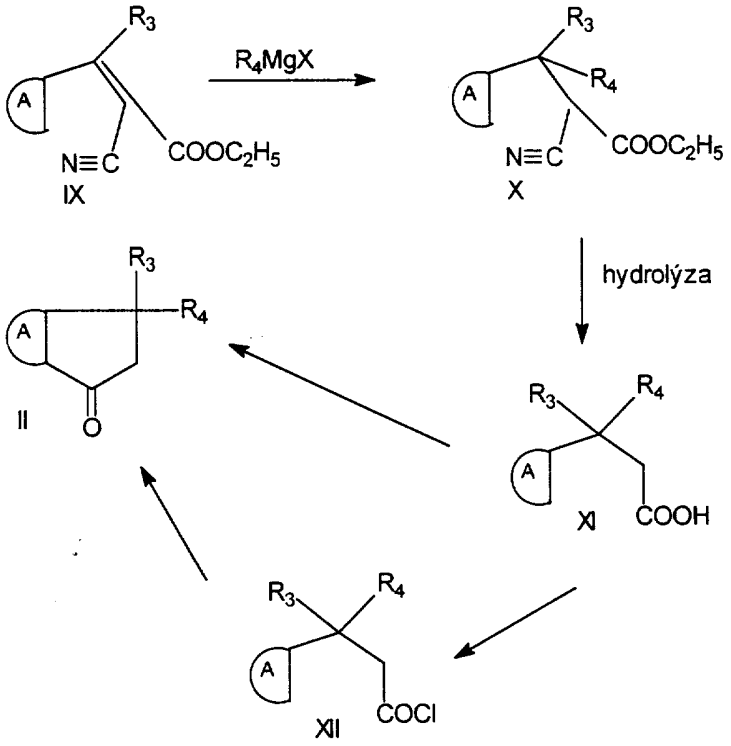
$$Y - Q - NR_1R_2$$

v zásaditém prostředí, za různých známých reakčních podmínek, například v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, s alespoň jedním ekvivalentem alkoholátu, hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, nebo v alkoholu s alespoň jedním ekvivalentem alkoholátu nebo hydroxidu alkalického kovu, nebo ve směsi pyridinu s alkoholem nebo v uhlovodíkovém rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen, v přítomnosti například uhličitanu alkalického kovu.

Reakce sloučeniny vzorce VII s ketonem vzorce II se může provádět v alkoholickém rozpouštědle, jako je butanol, popřípadě v přítomnosti vody při teplotě zpětného toku rozpouštědla, v kyselém prostředí, a výhodně se současně odstraňuje vzniklý keton $R_aR_bC=0$ oddestilováním; jestliže sloučenina vzorce VII není vnesena do reakčního prostředí v podobě sole aminu, přidá se do reakčního prostředí dostatečné množství kyseliny pro vytvoření této sole, kromě množství potřebného pro transoximační reakci; toto poslední množství není rozhodující, avšak v případě, kdy kyselinou je kyselina, která může být strhována při oddestilování ketonu, zejména kyselina chlorovodíková, přidává se jí velký nadbytek; kyseliny sírová, p-toluensulfonová a methansulfonová se používají v menším množství.

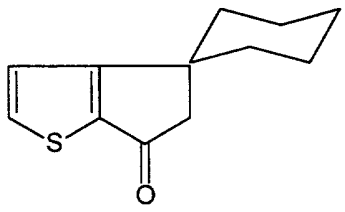
Je známo, že alkylace oximů se může provádět buď na kyslíku, nebo na dusíku, což v tomto posledním případu vede k nitronům; tyto nejsou obsaženy v rámci vynálezu a je nutno se vystříhat použití postupu, který vede k tvorbě nezanedbatelného množství nitronu. Rovněž, když se bude chtít izolovat jen jeden z obou geometrických enantiomerů, bude výhodným postupem ten, který jej umožní izolovat v největším výtěžku a nejjednodušším způsobem; tento výhodný postup bude záviset na A, Q, R_1, R_2, R_3, R_4 a odborník jej stanoví obvyklými pokusy. Když se bude chtít izolovat jen jeden z enantiomerů, bude zpravidla výhodné provést toto dělení na ketonu, poněvadž pozdější oximace nemá za následek racemizaci, nebo na jednom geometrickém isomeru pro usnadnění opakovaných krystalizací a dělení diastereoisomerů.

Ketony vzorce II jsou známé nebo je lze připravit analogicky se známými postupy. Výhodně se připravují podle dále uvedeného reakčního schématu (a)

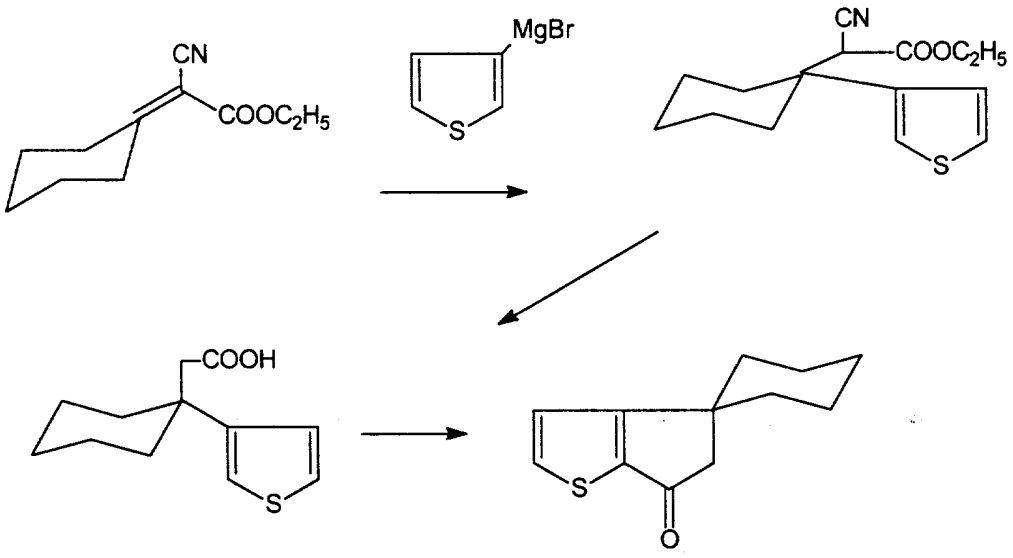


kde X znamená atom halogenu a A, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.

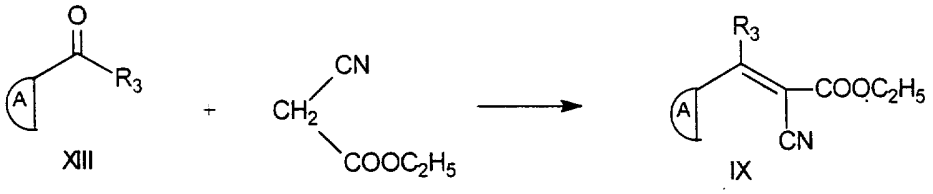
Podstata tohoto způsobu byla popsána P. Stanettyem v časopisu J. Chem. Research (M) 1043 (1981) pro přípravu sloučeniny vzorce



podle reakčního schématu (b)



Sloučeniny vzorce IX lze připravit z ketonů vzorce XIII postupem Knoevenagelovy kondenzace popsané například v časopise Org. Reactions 15, str. 204 (1967), jak ji znázorňuje toto reakční schéma (c)

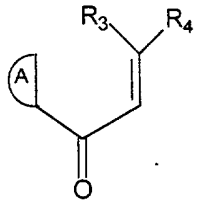


v přítomnosti kyseliny octové a octanu amonného.

Cyklizaci kyseliny vzorce XI lze uskutečnit přímo v konc. kyselině polyfosforečné nebo v suspenzi v inertním rozpouštědle, jako je toluen nebo xylen při teplotě v rozmezí od 40 do 120 °C.

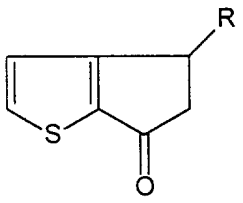
Cyklizaci je možno rovněž provést přes meziprodukt, chlorid kyseliny vzorce XII, v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je $AlCl_3$ nebo $SnCl_4$, v rozpouštědle běžně používaném pro Friedel-Craftsovy reakce, například sirouhlíku, jak je to popsáno v časopise J. Org. Chem. 32, str. 1226 (1967).

Jestliže substituenty heterocyklu A nebo R_3 nedovolují použít organohořečnaté sloučeniny vzorce R_4MgX, je možno ketony vzorce II připravit cyklizací příslušných chalkonů vzorce XIV



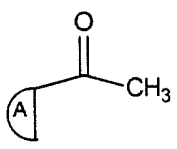
(XIV),

v kyselině fosforečné při teplotě v rozmezí od 40 do 120 °C, popřípadě s přidáním třetiny rozpouštědla, jako je xylen, podle postupu popsaného například v časopise J. Heterocyclic Chem. 18, str., 727 (1981) a Act. Chem. Scand. 20, str. 1577 (1966) pro sloučeniny vzorce

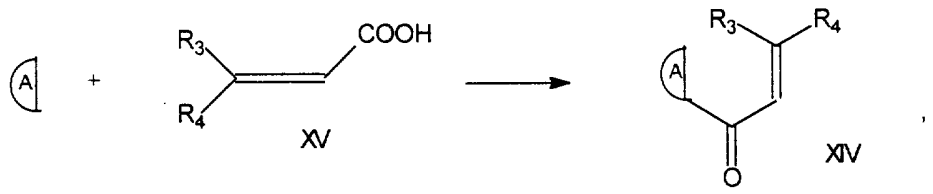


,kde R znamená alkyl nebo fenyl.

Chalkony vzorce XIV, ve kterém R znamená vodík, je možno připravit působením aldehydu vzorce R_4CHO na methylketon

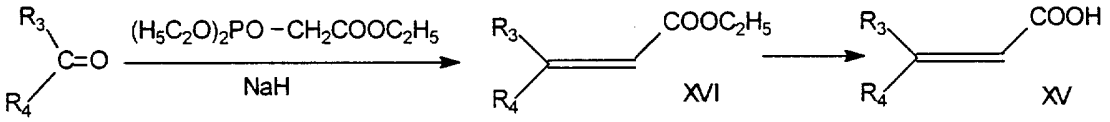


Ostatní chalkony vzorce XIV je možno připravit acylací heterocyklu A kyselinou akrylovou vzorce XV podle reakčního schématu (d)



například v rozpouštědle, jako je dichlormethan, v přítomnosti kyseliny polyfosforečné, jak je to popsáno v časopise Acta Chem. Scand. 20, str. 1577 (1966), nebo Friedel-Craftsovou reakcí působením chloridu kyseliny vzorce XV na heterocyklus A v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je $AlCl_3$ nebo $SnCl_4$.

Akrylové kyseliny vzorce XV jsou komerčně dostupné produkty nebo je lze připravit například metodou Wadworth-Emmonsovou, popsanou v časopise Advances in Organic Chemistry 1, str. 43 (1960), podle reakčního schématu (e)



Sloučeniny podle vynálezu a jejich sole se váží na biologické receptory serotoninu (nebo 5HT), které jsou u lidí přítomny zejména v mozku, slezině, krevních destičkách a gastrointestinálním traktu; tento amin reguluje a kontroluje četné fyziologické činnosti a bylo zjištěno, že je v souvislosti s různými pathologickými stavy, mezi nimi s hypertenzí a některými vaskulárními potížemi, s psychiatrickými poruchami, jako jsou deprese, úzkostlivost a poruchy paměti, s migrénou, anorexií nebo obezitou; má co činit i s vnímáním bolesti.

U lidí a savců byla prokázána existence různých typů receptorů serotoninu, tedy $5HT_1$, $5HT_2$, $5HT_3$ podle klasifikace P. B. Bradleyho, uvedené v časopise Neuropharmacology 25, (6), str. 563 až 576 (1986), jakož i, od tohoto data, receptoru $5HT_4$ a podružných typů receptoru $5HT_1$: $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$. Tyto typy receptorů byly identifikovány při studiu selektivní fixace různých radioaktivně značených molekul místo serotoninu, v různých tkáních; též bylo zjištěno s větší nebo menší přesností, podle toho, zda byl nebo nebyl k dispozici agonista nebo antagonista selektivní pro daný typ receptoru, které třídě receptorů odpovídají některé z fyziologických účinků serotoninu.

Tak bylo ukázáno, že antagonisté serotoninu v úrovni receptorů $5HT_3$ mírní nauseu a nutkání ke zvracení vyvolané protirakovinnou radiotherapií a chemotherapií; tito antagonisté jsou v současné době též studováni klinicky jakožto anxiolytika a pro léčení schizofrenie nebo potíží se schopností poznávání a potíží při přerušení užívání drog, jak je to popsáno v časopise TIPS, duben 89, na str. 127 až 129, a též - jakožto stimulační látky - pro léčení některých poruch motility střev.

Receptory typu $5HT_{1D}$, které se jen málo liší od receptorů typu $5HT_{1B}$, který se nevyskytuje u některých druhů zvířat, byly identifikovány později a specificky selektivní agonista nebo antagonista těchto receptorů nebyl ještě objeven; nicméně například sumatriptan (označovaný též GR 43175), který je mocným agonistou receptoru $5HT_{1D}$ a slabým agonistou receptoru $5HT_{1A}$, jak je to zmíněno v časopise Headache, 29, str. 420 až 422, červenec 1989, prokázal zřetelný účinek proti migréně u lidí, pravděpodobně následkem svého působení na karotický a mozkový

krevní oběh; jinak byl též studován, jako antidepresivní látka, 5-methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4--pyridinyl)-1H-indol (označovaný jako RU 24969).

Sloučeniny podle vynálezu se váží na receptory $5HT_3$ a $5HT_{1D}$, nebo $5HT_{1B}$, s výjimkou jiných v současné době identifikovaných receptorů serotoninu; podle své struktury a prostorového uspořádání mohou být více nebo méně specifické na receptory $5HT_3$ nebo na receptory $5HT_{1D}$ a $5HT_{1B}$. Mohou tedy být použity zejména v humánní medicíně pro prevenci nebo léčení potíží způsobených, podle okolností, hyperstimulací receptorů $5HT_3$ nebo hypostimulací receptorů $5HT_{1D}$ endogenním serotoninem, a to s minimálními vedlejšími účinky, když jsou tyto produkty specifické pro daný typ receptoru.

Dalším předmětem vynálezu jsou farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou látku, spolu s ostatními obvyklými přísadami, alespoň jeden z isomerů sloučenin vzorce I nebo jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

Mohou se aplikovat obvyklým způsobem orálně nebo transkutánně nebo injekčně, jednou nebo několikrát denně, v dávkách, které závisejí na struktuře sloučeniny, na způsobu aplikace, na povaze a intenzitě nemoci. Jednotkové aplikační dávky budou obsahovat, kromě obvykle používaných přísad pro orální aplikaci, zpravidla 10 až 500 mg sloučeniny podle vynálezu, zatímco injekční formy budou obsahovat 1 až 20 mg účinné látky.

Bylo zjištěno, že jeden z geometrických isomerů každé sloučeniny vzorce I, příležitostně isomer Z, vykazuje zřetelně výraznější afinitu k receptoru $5HT_{1D}$ než jeho homolog, jehož afinita je zpravidla příliš malá, než aby se fyziologicky projevila na therapeuticky přijatelných dávkách, a to ať má A, R_3, R_4, Q a NR_1R_2 kterýkoli z uvedených významů; kromě toho, geometrický isomer Z nemá na rozdíl od svého homologu E prakticky žádnou afinitu k receptoru $5HT_3$.

Ostatně, jak tomu často bývá, oba enentiomery, které odpovídají asymetrickému uhlíku, na nějž jsou vázány substituenty R_3 a R_4, mohou vykazovat rozdílnou míru svého farmakologického účinku, popřípadě i rozdílnou toxicitu.

Afinita sloučenin podle vynálezu k receptorům $5HT_{1D}$ byla studována in vitro na blanitých preparátech buněčných jader z ocasů hovězích dobytčat podle metody, jejíž podstata je popsána v časopise J. Neuroscience 7 (3), str. 894 až 903 (1987) a která spočívá v tom, že se zjišťuje oddělování tritiovaného serotoninu od jeho receptorů působením zkoumané sloučeniny, použité ve zvyšující se koncentraci v prostředí; za těchto podmínek je koncentrace, způsobující 50% inhibici fixace tritiované sloučeniny (CI_{50}), přibližně 100 nM pro sumatriptan a 10 až 200 nM pro geometrické isomery Z sloučenin vzorce I; ze zkoumaných sloučenin jsou nejúčinnější ty, u nichž Q znamená CH_2CH_2, R_1 a R_2 znamenají CH_3 a R_3 znamená vodík, přičemž R_4 znamená fenyl, popřípadě substituovaný v poloze ortho, zejména halogenem, jako je chlor či brom, nebo methoxyskupinou OCH_3.

In vivo se tyto sloučeniny rovněž ukázaly účinnými při psychofarmakologických testech zaměřených na zjišťování antidepresivní nebo antiagresivní účinnosti; na rozdíl od sloučeniny GR 43175 překračují sloučeniny podle vynálezu hematoencefalickou bariéru.

Účinek sloučenin podle vynálezu, antagonistický účinku serotoninu na receptory $5HT_3$, byl studován in vivo na krysách podle methody popsané v časopise J. Pharm. Pharmacol. 40, str. 301 až 302 (1988); tato metoda spočívá v tom, že se zjišťuje Bezold-Jarischův reflex: dávka inhibující z 50 % aktivitu serotoninu (DI_{50}), činí při tomto pokusu přibližně 1 μg/kg pro ICS 205--930, 400 μg/kg pro metoclopramid a 0,25 μg/kg pro zacoprid, tedy pro sloučeniny zkoumané a uvedené ve výše zmíněném článku. Pro geometrické isomery E sloučenin vzorce I jsou hodnoty DI_{50} v rozmezí od 1 do 250 μg/kg; isomery Z jsou méně účinné nebo neúčinné.

Afinita sloučenin podle vynálezu k receptorům $5HT_{1D}$ byla zjišťována výše zmíněnou methodou. Získané výsledky zřetelně dokládají, že sloučeniny podle vynálezu se vyznačují antagonistickými vlastnostmi vůči $5HT_3$ receptorům serotoninu.

V níže uvedené tabulce jsou tyto výsledky shrnuty.

Tabulka

Sloučeniny z příkladů č.	CI_{50} (n-molech)
2, 3, 4 (Z), 22, 25, 31, 33, 60, 62, 72, 77	$5 \leq CI_{50} \leq 90$
10, 16, 24, 27-29, 34-37, 41, 43, 55/59, 63, 65-66, 68-69, 74-76, 78, 79	$90 \leq CI_{50} \leq 900$
5, 7, 8, 17, 18, 23, 32, 39, 42, 80	$900 \leq CI_{50} \leq 2000$
4 (E)	$2000 \leq CI_{50} \leq 4000$

Těmito výsledky se užitečnost sloučenin podle vynálezu jeví plně demonstrována.

V dalším jsou uvedeny příklady provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Uvedené teploty tání jsou teplotami okamžitými; centesimální výsledky analýz a infračervená a nukleární magnetická resonanční spektra jsou souhlasná; specifické optické otáčivosti byly měřeny pro čáru D sodíku při teplotě 20 °C při uvedených koncentracích, vyjádřených v g/100 ml; chromatografické analýzy na tenké vrstvě byly prováděny na obvyklých silikagelových destičkách vyráběných například firmou Merck. H-oxalátem a H-fumarátem se rozumí kyselá sůl kyseliny oxalové nebo fumarové, u níž je molekula dvojsytné kyseliny vázána na molekulu aminu.

Níže je nejprve popsána příprava některých výchozích sloučenin.

Příprava chalkonů

Postup

A) [2-(2-bromfenyl)-vinylen]-(2-thienyl)-keton

vzorce XIV: A = 2-thienyl ; R_3 = H; R_4 = (2-bromfenyl)

V 10 ml ethanolu se rozpustí 2,04 g (0,016 molu) 2-acetylthiofenu. Ke vzniklému roztoku se přidají 3 g (0,016 molu) 2-brombenzaldehydu a 0,2 g hydroxidu draselného v tabletách. Směs se vlije do ultrazvukové nádoby, v níž se ponechá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se reakční prostředí vlije do 50 ml ethylacetátu a směs se extrahuje 20 ml slané vody. Vodná fáze se odlije a organické fáze se vysuší bezvodým síranem sodným. Odpařením se získá olejovitá kapalina, která se přečistí mžikovou chromatografií na koloně se silikagelem (eluční činidlo: toluen). Výtěžek 70 %, teplota tání 52 °C.

B) [2-(2-chlorfenyl)-vinylen]-(2-thienyl)-keton

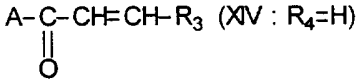
vzorce XIV: A = 2-thienyl; R_3 = H ; R_4 = (2-chlorfenyl)

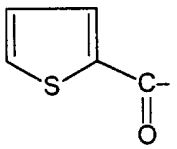
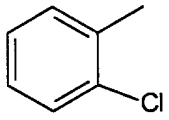
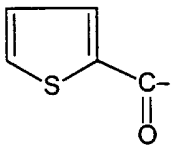
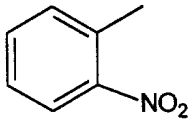
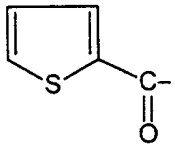
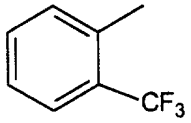
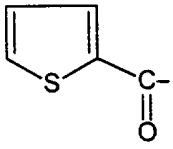
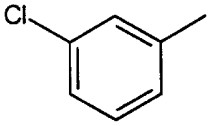
Do baňky o objemu 2 litrů se v atmosféře dusíku vnese 289,2 g 2-chlorbenzaldehydu, 252,34 g 2-acetylthiofenu a 120 ml kyseliny octové. Za míchání se během 10 minut přidá 198 ml piperidinu. Teplota reakční směsi se zvýší na 60 °C. Během 1 hodiny se pak teplota zahříváním zvýší na 115 až 120 °C, při níž se udržuje 30 minut, načež se těkavé produkty oddestilují za sníženého tlaku (130 Pa), až se v chladiči objeví piperidiniumacetát.

Po ochlazení na teplotu 50 až 60 °C se přidá 2,5 litru isopropyletheru, směs se promyje 2,5 litru vody, 2,5 litru kyseliny chlorovodíkové (1 N) a dvakrát 2 litry vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se postupně oddestiluje isopropylether až na objem přibližně 1,5 litru. Chalkon částečně vykrystaluje. Během 12 hodin se směs ochladí na teplotu 0 °C, načež se sfiltruje a vyloučená sraženina se rozmíchá znovu v co nejmenším množství petroletheru; po odfiltrování, odstředění a vysušení za sníženého tlaku při teplotě 35 °C se získá 343 g v záhlaví uvedeného produktu o teplotě tání 61 °C.

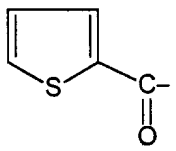
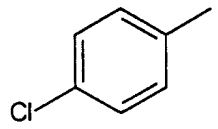
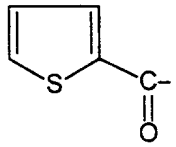
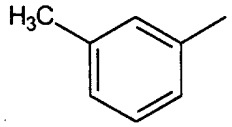
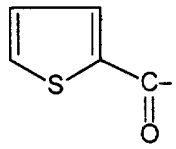
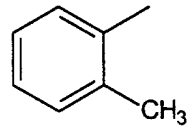
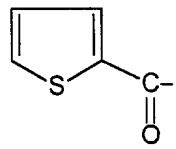
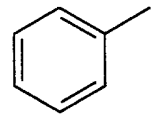
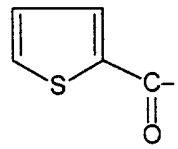
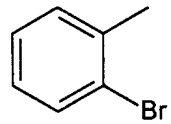
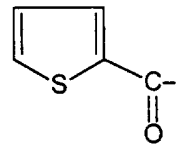
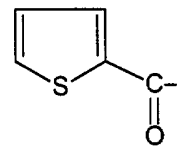
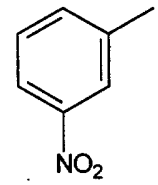
Sloučeniny uvedené v tabulce I se připraví jedním z popsaných postupů A a B:

Tabulka I



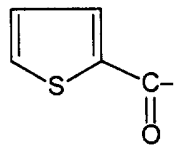
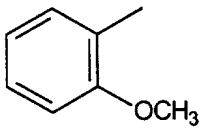
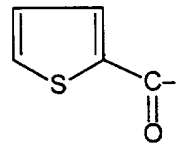
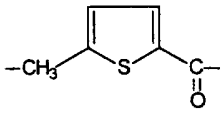
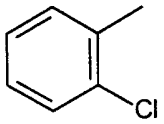
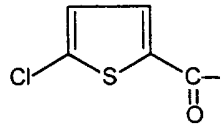
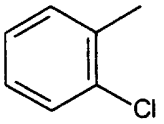
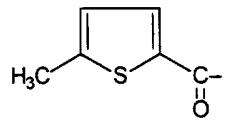
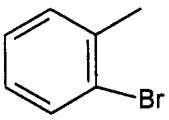
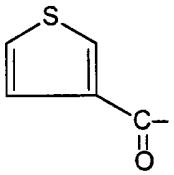
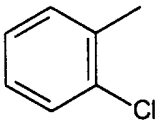
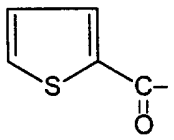
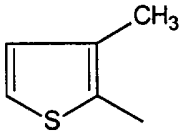
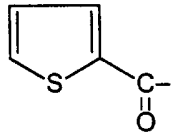
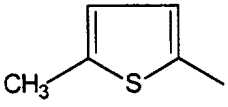
A-C(=O)-	R_3	teplota tání	postup podle
		61	A
		134	B
		86	A
		88	B

Tabulka I - pokračování

A-C(=O)-	R_3	teplota tání	postup podle
		113	B
		56	A
		89	B
		82	B
		52	B
	$-C(CH_3)_3$	olej*	B
		148	B

* Rf = 0,23 (CH_2Cl_2/cyclohexan - 1/1)

Tabulka I - pokračování

A-C- (=O)	R_3	teplota tání teplota varu (za tlaku)	postup podle
		71	B
	-CH_3	t. v. = 134 °C (2MPa)	B
		89	A
		138	A
		75	A
		50	B
		103	B
		olej≠	B

≠ Rf = 0,3 (CH_2Cl_2/cyclohexan - 1/1)

C) α) Ethylester 3-ethyl-2-pentenkyseliny vzorce XVI: $R_3 = R_4 = C_2H_5$

K 15,5 g hydridu sodíku, suspendovaného ve 100 ml tetrahydrofuranu, se při teplotě 10 až 15 °C přikape roztok 74 g ethylesteru kyseliny diethylfosfonooctové ve 200 ml tetrahydrofuranu.

Po skončeném přídavku se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se ochladí na teplotu pod 15 °C a přidá se roztok 28 g 3-pentanonu ve 200 ml tetrahydrofuranu, přičemž se teplota udržuje pod 15 °C. Pak se reakční směs ponechá 12 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije do 1 litru nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Vodná fáze se pak extrahuje diethyletherem a extrakty se zahustí, promyjí slanou vodou a vysuší. Získaný olej se použije bez dalšího zpracování pro následující stupeň. Výtěžek je kvantitativní.

β) 3-ethyl-2-pentenkyselina

vzorce XV: $R_3 = R_4 = C_2H_5$

K roztoku 49 g oleje, získaného v odstavci α), ve 300 ml methanolu se přidá 35 g hydroxidu draselného, rozpuštěného ve 200 ml vody, a směs se za míchání ponechá 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá 100 ml vody a vodně-alkoholická fáze se extrahuje diethyletherem. Oddělená vodná fáze se za ohlazení okyselí přidáním 10 N kyseliny sírové, načež se extrahuje diethyletherem. Etherové extrakty se zahustí, promyjí slanou vodou a vysuší. Vyráběná kyselina se takto získá v podobě olejovité kapaliny.
Výtěžek: 66 %.

γ) (3-ethyl-1-butylen)-(2-thienyl)-keton

vzorce XIV: $R_3 = R_4 = C_2H_5$

K roztoku 18,8 g kyseliny akrylové (vzorce XV: $R_3 = R_4 = C_2H_5$) ve 40 ml dichlormethanu se přidá 33,6 g thiofenu a vzniklá směs se při teplotě 35 °C přidá během 20 minut ke 100 g kyseliny polyfosforečné. Po jedné hodině ponechání při této teplotě se reakční směs vlije do ledové vody a vodná fáze se pak extrahuje dichlormethanem.

Vysušené organické extrakty se zahustí a zbylý olej se chromatograficky přečistí na koloně se silikagelem (eluční činidlo : toluen), poté předestilováním: teplota varu 132 °C (za tlaku 2 kPa).
Výtěžek: 65 %.

Příprava kondenzovaných cyklopentanonů

D) 4-(2-chlorfenyl)-4-methyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on

vzorce II: A- thiofen; $R_3 = CH_3$; R_4 = (2-chlorfenyl)
(reakční schéma a))

α) Ethylester 2-kyano-3-(3-thienyl)-2-butenkyseliny

vzorce IX: A = 3-thienyl ; $R_3 = CH_3$

Pod zpětným chladičem se zahřívá směs 19,3 g 3-acetylthiofenu, 14,15 g kyanooctanu ethylnatého, 1,9 g octanu amonného a 6 g kyseliny octové v 50 ml toluenu, přičemž se azeotropicky Dean-Starkovým nástavcem odstraňuje voda vznikající při reakci. Po 8 hodinách se reakční prostředí ochladí a přidá se k němu 50 ml vody a 100 ml diethyletheru. Organická fáze se oddělí, promyje slanou vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Pak se rozpouštědlo dokonale odpaří a zbylý olej se předestiluje za sníženého tlaku. Teplota varu je 140 °C za tlaku 80 Pa. Vykrystalováním vznikne v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání 80 °C.
Výtěžek: 78 %

β) Ethylester 3-(2-chlorfenyl)-2-kyano-3-(3-thienyl)-butankyseliny

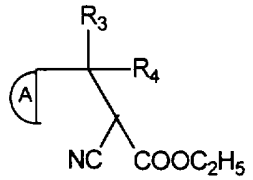
vzorce X: Q = 3-thienyl; $R_3 = CH_3$; R_4 = (2-chlorfenyl)

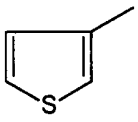
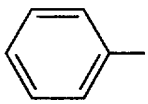
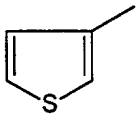
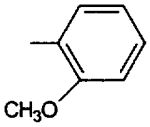
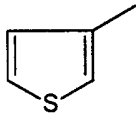
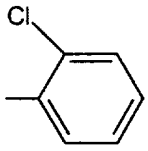
Ke 2 g hoblin hořčíku suspendovaných v 5 ml ethyletheru (bezvodého) se v atmosféře argonu přidá třetina objemu roztoku 15 g 2-brom-chlorbenzenu ve 50 ml bezvodého diethyletheru, načež se přidá krystal jodu a reakční směs se zahřívá na vodní lázni. Jakmile se hořčík začne rozpouštět, přikape se zbývající množství roztoku 2-brom-chlorbenzenu. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem tak dlouho, až rozpuštění hořčíku je úplné. Po ochlazení reakčního prostředí na teplotu v rozmezí 15 až 20 °C, na níž se udržuje i během následného přídavku, se přidá roztok 17,5 g 2-kyano-3-(3-thienyl)-2-butenu, připraveného v předchozím stupni α), ve 400 ml diethyletheru. Po skočení přídavku se reakční prostředí ponechá za míchání při teplotě místnosti přes noc, načež se k němu přidá 50 ml vodného roztoku 1 N kyseliny chlorovodíkové. Po 10 minutách se oddělí etherová fáze, promyje ledovou vodou a vysuší bezvodým síranem sodným s následným odpařením rozpouštědla. Zbylý olej se přečistí mžikovou chromatografií na koloně se silikagelem, přičemž elučním činidlem je toluen.
Výtěžek: 80 %. Žlutá olejovitá kapalina.

CCM(SiO_2) : Rf = 0,7 (směs toluenu s ethylacetátem 97/3).

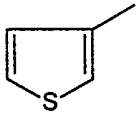
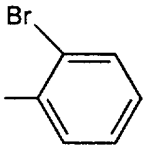
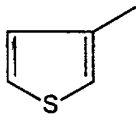
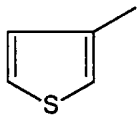
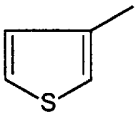
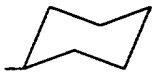
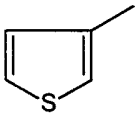
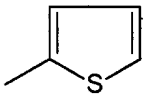
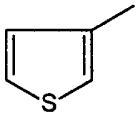
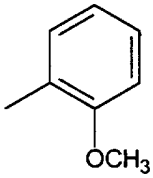
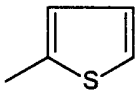
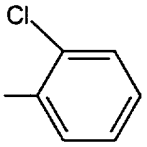
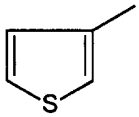
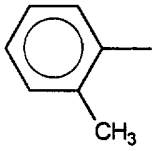
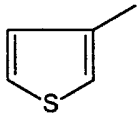
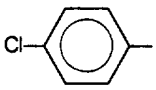
Produkty uvedené v tabulce II se připraví týmž postupem. Pokud není jinak uvedeno, jsou to olejovité kapaliny.

Tabulka II

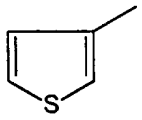
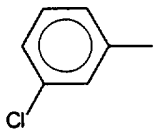
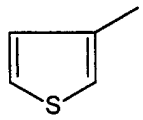
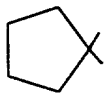


A	R_3	R_4	výt. %	CCM (SiO_2) Rf (eluční činidlo) obj./obj.
	CH_3		72	0,6 (toluen/AcOEt) 9/1
	CH_3		78	0,42 (toluen/AcOEt) 96/4
	CH_3		80	0,7 (toluen/AcOEt) 97/3

Tabulka II - pokračování

A	R_3	R_4	výt. %	CCM (SiO_2) Rf (elueční činidlo) obj./obj.
	CH_3		68	0,3 (CH_2Cl_2/cyclohexan) 1/1
	CH_3	C_2H_5	80	0,4 (CH_2Cl_2/cyclohexan) 1/1
			72	0,5 (toluen/AcOEt) 95/5 F = 66 °C
	H		76	0,4 (toluen)
	H		97	0,4 (toluen/AcOEt) 97/3
	H		80	0,4 (toluen/AcOEt) = 116 °C
	CH_3		80	0,6 (CH_2Cl_2/cyclohexan) 8/2
	CH_3		30	0,6 (toluen/AcOEt) 96/4
	CH_3		40	0,3 (cyclohexan/isopropylether) 50/50

Tabulka II - pokračování

A	R_3	R_4	výt. %	CCM (SiO_2) Rf (eluční činidlo) obj./obj.
	CH_3		49	0,3 (toluen)
			10	0,6 (CH_2Cl_2)

AcOEt = ethylacetát
CCM = chromatografie na tenké vrstvě

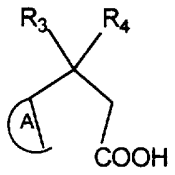
γ) 3-(2-chlorfenyl)-3-(3-thienyl)-butankyselina

vzorce XI; A = 3-thienyl; $R_3 = CH_3$; R_4 = (2-chlorfenyl)

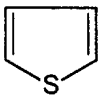
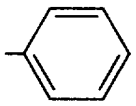
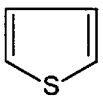
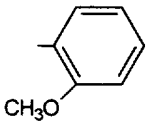
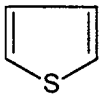
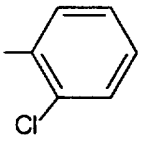
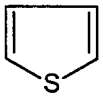
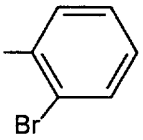
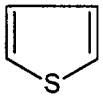
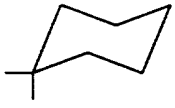
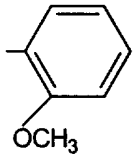
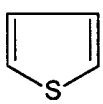
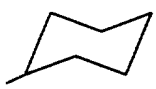
K roztoku 11,5 g ethylesteru 3-(2-chlorfenyl)-2-kyano-3-(3-thienyl)butankyseliny, připraveného podle odstavce β), ve 130 ml ethylenglykolu se rychle přidá 14,7 g hydroxidu draselného v tabletách a pak 3,8 ml vody. Směs se zahřívá 48 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se odfiltrují nerozpustné podíly a směs se vlije do stejného objemu vody. Filtrát se třikrát promyje vždy 50 ml diethyletheru, načež se vodná fáze okyselí 10 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 a pak extrahuje diethyletherem. Etherové extrakty se odpaří a vysuší. Zbytek se přečistí přefiltrováním přes lože silikagelu za použití směsi dichlormethanu s methylalkoholem (9/1) jako elučního činidla.

Olejovitá kapalina, Rf = 0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH - 9/1)
Výtěžek: 93 %.

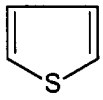
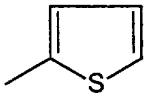
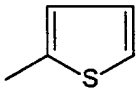
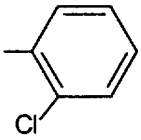
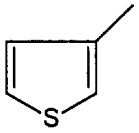
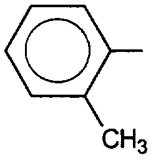
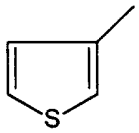
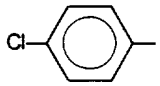
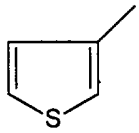
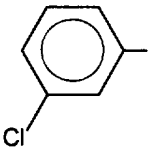
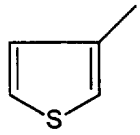
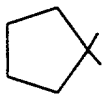
Ostatní kyseliny vzorce XI, které byly připraveny tímtéž postupem, jsou uvedeny v tabulce III.



Tabulka III

A	R_3	R_4	výt. %	CCM Rf (eluční činidlo) obj./obj.
	CH_3		94	0,3 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 96/4
	CH_3		75	0,5 (CH_2Cl_2/C_2H_5OH) 95/5
	CH_3		93	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 9/1
	CH_3		85	0,4 (CH_2Cl_2/CH_3OH)96/4
	CH_3	C_2H_5	98	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 9/1
			88	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 9/1 = 73 °C
	H		88	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH)95/5 = 130 °C
	H		71	0,56 (CH_2Cl_2/C_2H_5OH) 95/5

Tabulka III - pokračování

A	R_3	R_4	výt. %	CCM Rf (eluční činidlo) obj./obj.
	H		77	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 95/5 = 123 °C
	CH_3		86	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 96/4
	CH_3		85	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 95/5
	CH_3		90	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 9/1
	CH_3		92	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 9/1
			90	0,4 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 95/5

δ) 4-(2-chlorfenyl)-4-methylthieno[2,3-b]cyklopentan-6-on

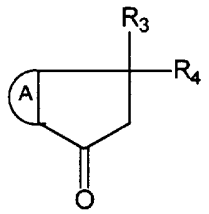
vzorce II; A= thiofen; $R_3 = CH_3$; R_4 = (2-chlorfenyl)

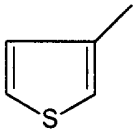
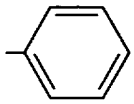
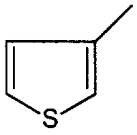
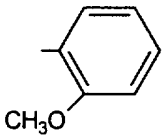
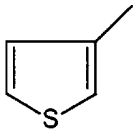
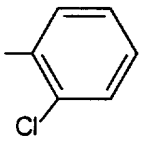
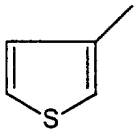
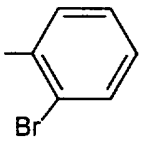
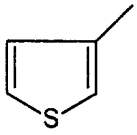
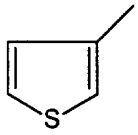
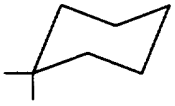
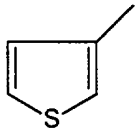
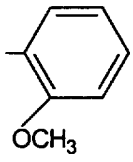
K 360 g kyseliny polyfosforečné, předehřáté na teplotu 90 °C, se za mechanického míchání pomalu přidá 43 g 3-(2-chlorfenyl)-3-(3-thienyl)butankyseliny, připravené podle odstavce γ), v roztoku ve 120 ml toluenu. Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě 110 °C, načež se nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se nejprve 1000 ml ledové vody, pak 1000 ml ethylacetátu; po 15 minutách intenzivního míchání se oddělí organická fáze. Olejovitá kapalina,

získaná odpařením rozpouštědla z této fáze, se promyje, vysuší a přečistí chromatograficky na koloně silikagelu (jako elučního činidla se použije dichlormethanu).
Rf = 0,5 (CH_2Cl_2). Výtěžek: 87 %

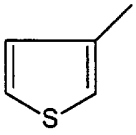
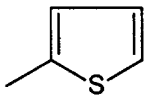
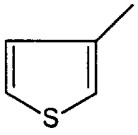
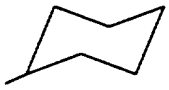
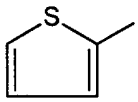
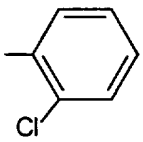
Jiné ketony, připravené výše uvedeným způsobem, jsou uvedeny v tabulce IV; jsou to olejovité kapaliny.

Tabulka IV



A	R_3	R_4	výt. %	CCM (SiO_2) Rf (eluční činidlo) obj./obj.
	CH_3		80	0,4 (CH_2Cl_2/cyklohexan) 8/2
	CH_3		71	0,44 (toluen)
	CH_3		87	0,5 (CH_2Cl_2)
	CH_3		87	0,3 (CH_2Cl_2/cyklohexan) 8/2
	CH_3	C_2H_5	72	0,3 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 9/1
			96	0,4 (toluen/AcOEt) 97/3
	H		70	0,4 (CH_2Cl_2/cyklohexan) 95/5

Tabulka IV - pokračování

A	R_3	R_4	výt. %	CCM (SiO_2) Rf (elueční činidlo) obj./obj.
	H		77	0,4 (toluen/AcOEt) 94/6
	H		86	0,54 (CH_2Cl_2)
	CH_3		78	0,4 (CH_2Cl_2/cyclohexan) 8/2

AcOEt = ethylacetát

E) 4-(2-thienyl)-thieno[2,3-b]-cyklopentan-6-on

vzorce II; A = thiofen; R_3 = H; R_4 = (2-thienyl)

K roztoku 1 g kyseliny 3-(2-thienyl)-3-(3-thienyl)-propionové v 15 ml bezvodého toluenu se přidá 1 ml dimethylformamidu, načež se přikape 1 ml oxalylchloridu. Reakční směs se pak míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, načež se toluen odpaří a zbytek se rozpustí v 16 ml bezvodého dichlormethanu.

Při teplotě 0 °C se k tomuto roztoku přikape roztok 0,6 ml chloridu cíničitého $SnCl_4$ ve 2 ml bezvodého dichlormethanu a směs se míchá 1,5 hodiny. Poté se reakční směs vlije na směs 2 g ledu se 2 g vody, organická fáze se oddělí, promyje 3N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, načež se vysuší. Zbytek, získaný po odpaření, se přečistí mžikovou chromatografií na koloně silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije směsi toluenu s ethylacetátem 94/6
Získá se olejovitá kapalina. Výtěžek: 67 %.

F) 4,4-dimethyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on

vzorce II; A = thiofen; $R_3 = R_4 = CH_3$

K 75 g polyfosforečné kyseliny, předehřáté na teplotu 80 °C, se po částech přidá 15 g chalkonu vzorce XIV ($R_3 = R_4 = CH_3$; A = 2-thienyl), načež se vzniklá směs míchá 4 hodiny při teplotě 110 °C. Po ochlazení se přidá 500 g ledu a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se odpaří do sucha, vysuší bezvodým síranem sodným a vzniklá olejovitá kapalina se přečistí mžikovou chromatografií na koloně silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije dichlormethanu.
Výtěžek: 78 % - olejovitá kapalina CCM: Rf = 0,5 (toluen).

Týmž postupem se připraví 4,4-diethyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on vzorce II (A = thiofen; $R_3 = R_4 = C_2H_5$). Výtěžek: 45 %.
Olejovitá kapalina - CCM: Rf = 0,6 (CH_2Cl_2).

G) 4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on

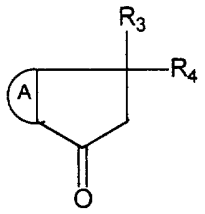
vzorce II; A = thiofen; R_3 = H; R_4 = 2-chlorfenyl

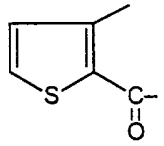
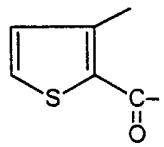
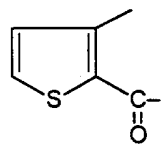
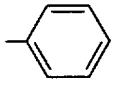
Do baňky o objemu 1 litr se za míchání vnese v atmosféře dusíku 200 g polyfosforečné kyseliny a 350 ml toluenu. Směs se zahřeje na teplotu 100 °C a během 15 minut se přidá roztok 50 g příslušného chalkonu ve 150 ml toluenu. Pak se směs zahřívá 3,5 hodiny pod zpětným chladičem, načež se nechá zchladnout na teplotu 40 °C a přidá se směs 200 g ledu s 50 g vody. Po dekantaci se organická fáze třikrát promyje vždy 250 ml vody, načež se vysuší síranem sodným a toluen se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 500 ml isopropyletheru a vzniklý roztok se zahřívá pod zpětným chladičem. Pak se přidají 3 g aktivního uhlí, směs se sfiltruje za horka a ponechá krystalovat při teplotě místnosti, načež se ochladí na teplotu 0 °C. Po odfiltrování se vyloučené krystaly suší při teplotě 30 °C za sníženého tlaku.

Tím se získá 30,6 g v záhlaví uvedeného produktu o teplotě tání 104 °C. Druhá várka 4 g se získá odpařením isopropyletherového roztoku na poloviční objem.

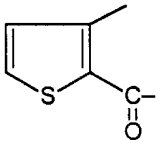
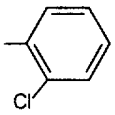
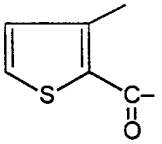
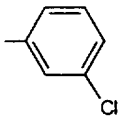
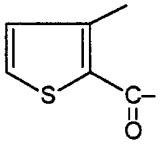
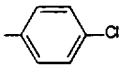
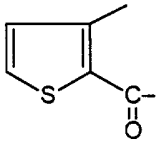
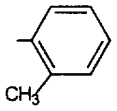
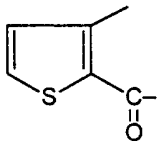
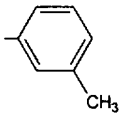
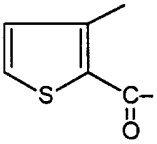
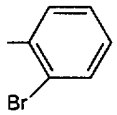
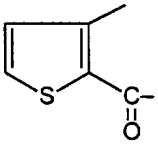
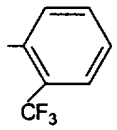
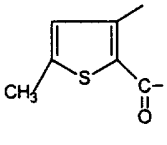
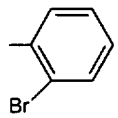
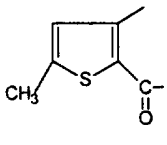
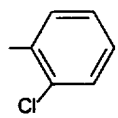
Postupem G) se připraví i sloučeniny uvedené v tabulce V.

Tabulka V

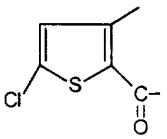
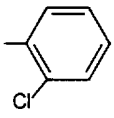
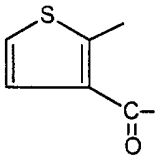
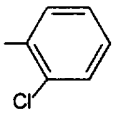
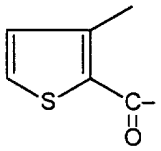
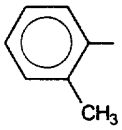
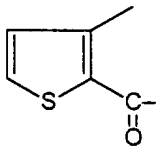
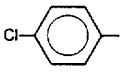
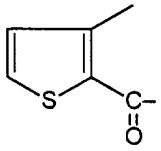
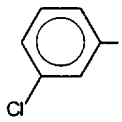
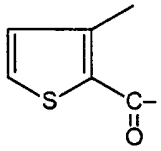
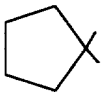


A–C(=O)–	R_3	R_4	tepl. tání	CCM (SiO_2) Rf (elueční činidlo) obj./obj.	výt. %
	H	$-CH_3$	olej	0,4 (CH_2Cl_2)	68
	H	$-C(CH_3)_3$	olej	0,35 (CH_2Cl_2/cyklohexan)8/2	65
	H		83 °C	-	60

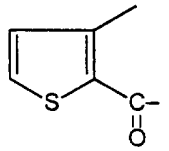
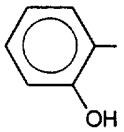
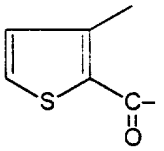
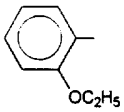
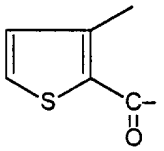
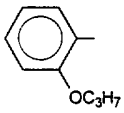
Tabulka V - pokračování

A–C(=O)–	R_3	R_4	tepl. tání	CCM (SiO_2) Rf (eluční činidlo) obj./obj.	výt. %
	H		104 °C	-	65
	H		75 °C	-	58
	H		69 °C	-	60
	H		92 °C	-	64
	H		90 °C	-	70
	H		105 °C	-	71
	H		82 °C	-	45
	H		112 °C	-	67
	H		93 °C	-	88

Tabulka V - pokračování

A–C(=O)–	R_3	R_4	tepl.tání	CCM (SiO_2) Rf (elueční činidlo) obj./obj.	výt. %
	H		olej	0,1 (CH_2Cl_2/cyklohexan)1/1	91
	H		152 °C	-	89
	CH_3		-	0,5 (CH_2Cl_2)	46
	CH_3		-	0,4 (CH_2Cl_2)	95
	CH_3		-	0,3 (cyklohexan/isopropyleter)50/50	68
			-	0,4 (CH_2Cl_2)	79

Tabulka V - pokračování

A–C(=O)–	R_3	R_4	tepl. tání	CCM Rf (eluční činidlo) obj./obj.	výt. %
	H		-	0,3 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 97/3	61
	H		-	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH) 97/3	63
	H		-	0,5 (CH_2Cl_2/CH_3OH)95/5	89

Příprava etheru aceton-oximu

H) O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether aceton-oximu

vzorce VII; $R_a = R_b = CH_3$; $Q = (CH_2)_2$; $R_1 = R_2 = CH_3$

Do baňky o objemu 4 litrů se v atmosféře dusíku vnese 149,2 g aceton-oximu, 345,72 g hydrochloridu N,N-dimethyl-(2-chlorethyl)-aminu, 2,5 litru toluenu a 45 g Aliquatu 336 (katalyzátor fázového přenosu na bázi kvarterní amoniové sole, vyráběný firmou Aldrich). Za míchání při teplotě místnosti se ke směsi přidá 636 g uhličitanu draselného K_2CO_3. Směs se postupně zahřívá pod zpětným chladičem a dosažená teplota se udržuje 18 hodin, načež se ochladí na teplotu místnosti. Po přidání 1,5 litru vody se směs dekantuje, organická fáze se dvakrát promyje vždy 1 litrem vody a vysuší síranem hořečnatým. Toluen se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 600 ml acetonu a přidá se roztok 180 g kyseliny šťavelové v 850 ml acetonu.

Směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti, načež se vzniklá sraženina odfiltruje, propláchne acetonem a vysuší za sníženého tlaku. Tím se získá 189,5 g H-oxalátu v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 128 °C.

Po přidání kyseliny šťavelové k toluenovému destilátu se získá dalších 50 g uvedené sloučeniny.

Příprava O-substituovaných hydroxylaminů

I) O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-hydroxylamin

vzorce III: $Q = (CH_2)_2$; $R_1 = R_2 = CH_3$

V 260 ml vody, k nimž bylo přidáno 110 ml koncentrovaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, se rozpustí 60 g sole etheru aceton-oximu, připravené podle odstavce H). Vzniklý roztok se udržuje 11 hodin na teplotě zpětného toku, aceton se oddestiluje a zbytek se zahustí při teplotě 55 °C za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve směsi 160 ml isopropanolu, 160 ml ethyletheru a 160 ml acetonitrilu a vyloučená bílá sraženina se izoluje.

Získá se tak 58 g dihydrochloridu výsledného produktu o teplotě tání 160 až 170 °C.

J) O-(2-bromethyl)hydroxylamin

vzorce IV: Q = $(CH_2)_2$; X = Br

a) N-(2-bromethoxy)ftalimid

Ve 240 ml dimethylformamidu se rozpustí 32,6 g N-hydroxyftalimidu a ke vzniklému roztoku se přidá nejprve 74 g 1,2-dibromethanu, pak 40 g triethylaminu. Reakční směs se pak míchá 20 hodin při teplotě místnosti a vyloučené krystaly se pak odfiltrují. Filtrát se pak vlije do 1500 ml chladné vody a vzniklá bílá sraženina se odfiltruje. Po promytí vodou a sušení v sušárně se ve výtěžku 60 % získá produkt o teplotě tání 98 °C.

b) O-(2-bromethyl)hydroxylamin

Krystaly N-(2-bromethoxy)ftalimidu, získané podle odstavce a), se suspendují v 80 ml koncentrované kyseliny octové a k suspenzi se přidá 115 ml 48% kyseliny bromovodíkové. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem asi 10 minut do úplného rozpuštění suspendovaných krystalů, načež se nechá zchladnout na teplotu místnosti a pak se během 1 hodiny ochladí na teplotu 0 °C. Vyloučené krystaly kyseliny ftalové se odfiltrují a filtrát se odpaří do sucha. Olejovitý zbytek se nechá ztuhnout v diethyletheru, čímž se ve výtěžku 60 % získají bílé krystaly O-(2-bromethyl)hydroxylaminu o teplotě tání 190 °C.

Příklad 1

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-(2-chlorfenyl)thieno [2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu

vzorce I; A = thiofen; R_3 = (2-chlorfenyl); R_4 = H; Q = CH_2CH_2; R_1 = R_2 = CH_3; transoximačním postupem.

Do 600 ml n-butanolu se vnese 89,4 g 4-(2-chlorfenyl)-thieno [2,3-b]cyklopentan-6-onu a 95 g O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-etheru aceton-oximu. Přidá se směs 200 ml n-butanolu, 40 ml koncentrované kyseliny sírové a 51 ml vody. Z reakční směsi se nepřetržitě odstraňuje azeotropickou destilací azeotropická směs vody s n-butanolem, přičemž se k udržení konstantního objemu přidává směs vody s n-butanolem (40/60 obj./obj.). Po 8 hodinách se směs nechá zchladnout na teplotu místnosti, přidá se 300 ml vody a organická fáze se oddělí; po promytí vodou se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přilije 800 ml isopropyletheru a 400 ml vody a směs se zalkalizuje přidáváním vodného 1N roztoku hydroxidu sodného až na pH 10. Organická fáze se oddělí a po promytí a vysušení se rozpouštědlo odpaří.

Zbytek tvořený olejovitou kapalinou se rozpustí v 550 ml acetonu a přidá se 32,4 g kyseliny šťavelové rozpuštěné ve 200 ml acetonu. Získá se 137 g krystalů H-oxalátu v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 140 °C.

Produkt obsahuje přibližně 70 % isomeru Z a 30 % isomeru E (stanoveno kapalinovou vysokotlakou chromatografií).

Příklad 2

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-(2-chlorofenyl)-thieno [2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu] působením O-alkylhydroxylaminu

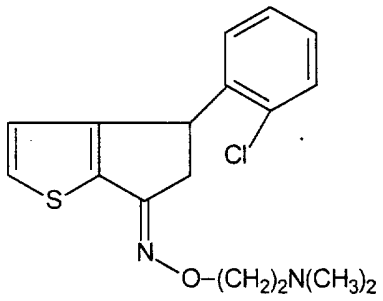
Ve 20 ml methanolu se rozpustí 1 g 4-(2-chlorfenyl)-thieno [2,3-b]cyklopentan-6-onu a k roztoku se přidá 1,12 g hydrochloridu O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-hydroxylaminu a pak 0,45 ml kyseliny octové a 0,65 ml pyridinu. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 12 hodin. Po zahuštění se ke zbytku přilije 100 ml ethylacetátu, směs se promyje nejprve 20 ml vodného 0,1N roztoku hydroxidu sodného, pak vodou, načež se vysuší.

Rozpouštědle se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na koloně silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije směsi methylenchloridu s methanolem (9/1 - obj./obj.).

H-oxalát výsledného produktu je směsí 2 geometrických isomerů, zahrnující 70 % isomeru Z, a taje při teplotě 140 °C.

Isomery se oddělí kapalinovou vysoce účinnou chromatografií na koloně Porasilu, vyráběného firmou Waters, přičemž jako elučního činidla se použije směsi ethylacetátu s isopropyletherem a triethylaminem (50/50/0,5 - obj./obj./obj.). H-oxalát isomeru Z taje při teplotě 124 °C; H-fumarát isomeru E má teplotu tání 144 °C.

Vzorec XVI znázorňuje schematicky polohu substituentu vázaného na kyslíku u isomeru E (v konfiguraci trans vzhledem k A, kolem vazby C = N).



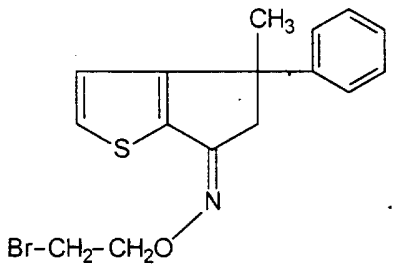
Příklad 3

O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-ether [4-fenyl-4-methyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu]

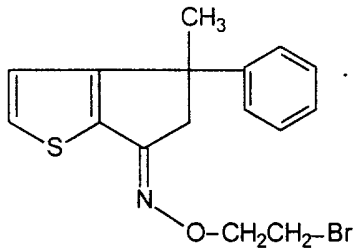
a) O-(2-bromethyl)-ether [4-fenyl-4-methyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu]

vzorce V: A = thiofen; $R_3 = CH_3$; R_4 = fenyl; Q = CH_2CH_2; X = Br

Ve 40 ml bezvodého ethanolu se rozpustí 1,1 g 4-methyl-4-fenyl-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-onu (vzorce II: A = thiofen; $R_3 = CH_3$; R_4 = fenyl) a postupně se přidá nejprve 2,1 g (0,0096 molu) (2-bromethyl)-hydroxylaminu, pak 0,6 ml ledové kyseliny octové a 0,66 ml bezvodého pyridinu, načež se reakční směs zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po skončení reakce se směs odpaří do sucha a zbytek se rozpustí ve směsi vody s ethylacetátem. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší a zahustí do sucha, čímž se získá olejovitý zbytek tvořený racemickou směsí obou stereoisomerů E a Z (80/20).



stereoisomer Z



stereoisomer E

Jednotlivé stereoisomery se izolují mžikovou chromatografií na koloně silikagelu za použití směsi dichlormethanu s cyklohexanem - 1/1 jako elučního činidla.

- stereoisomer Z: olejovitá kapalina; Rf = 0,30 (CH_2CH_2/cyklohexan - 6/4); výtěžek 65 %, vztaženo na keton

- stereoisomer E: olejovitá kapalina; Rf = 0,61 (CH_2CH_2/cyklohexan - 6/4); výtěžek 22 %, vztaženo na keton.

b) Stereoisomery Z a E O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-etheru [4-methyl-4-fenyl-thieno[2,3-b]-cyklopentan-6-on-oximu]

vzorce I: A = thiofen; Q = CH_2CH_2; $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 = CH_3$; R_4 = fenyl

V 15 ml dimethylformamidu se rozpustí 0,5 g bromovaného alkoximu Z nebo E, připraveného podle odstavce a). Do vzniklého roztoku se při teplotě místnosti zavede nadbytek (5 ekvivalentů) plynného dimethylaminu. Směs se ponechá 24 hodiny při teplotě místnosti, načež se vlije do vody a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na koloně silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije směsi dichlormethanu s methanolem - 92/8.

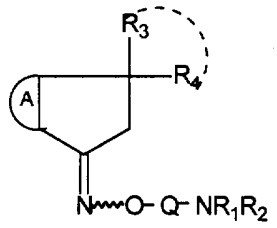
Příprava oxalátu

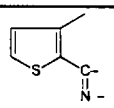
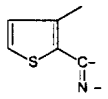
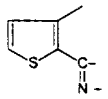
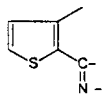
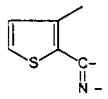
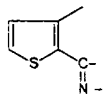
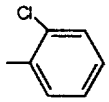
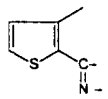
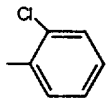
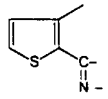
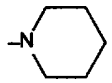
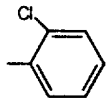
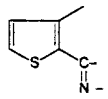
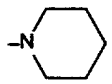
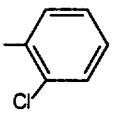
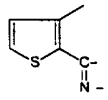
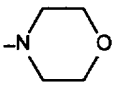
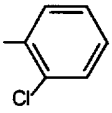
K roztoku výše připraveného ether-oximu v 5 ml acetonu se přidá ekvivalent kyseliny šťavelové rozpuštěné v co nejmenším množství acetonu. Vyloučené krystaly oxalátu se odfiltrují.

Stereoisomer Z: teplota tání H-oxalátu: 101 °C, výtěžek: 90 %
Stereoisomer E: teplota tání H-oxalátu: 176 °C, výtěžek: 88 %

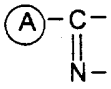
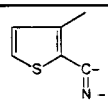
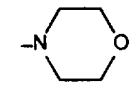
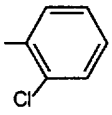
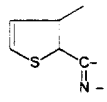
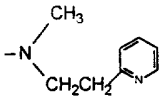
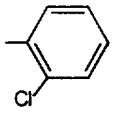
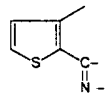
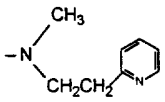
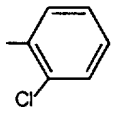
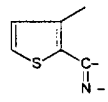
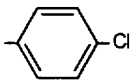
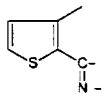
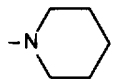
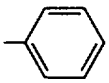
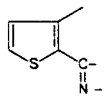
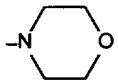
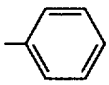
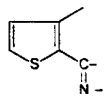
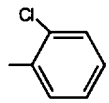
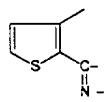
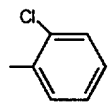
Sloučeniny uvedené v následující tabulce VI se připraví jedním z výše popsaných postupů.

Tabulka VI

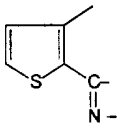
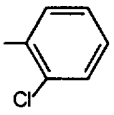
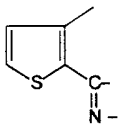
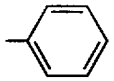
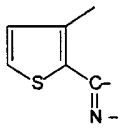
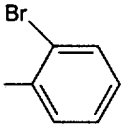
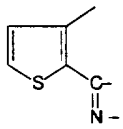
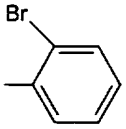
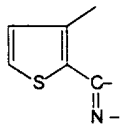
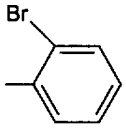
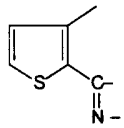
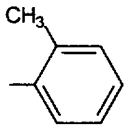
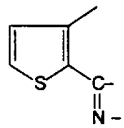
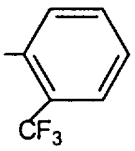
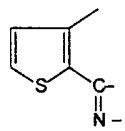
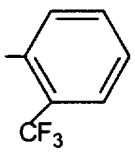
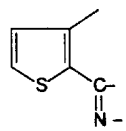
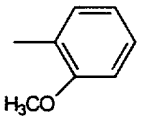


Příkl. č.	A–C(=N)–	Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
4		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H	$-CH_3$	116 °C	100	0
5		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H	$-CH_3$	150 °C	0	100
6		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H	$-CH_3$	124 °C	57	43
7		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H	$-C(CH_3)_3$	127 °C	100	0
8		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H	$-C(CH_3)_3$	151 °C	0	100
9		CH_2CH_2	$-N(C_2H_5)_2$	H		129 °C	100	0
10		CH_2CH_2	$-N(C_2H_5)_2$	H		148 °C	0	100
11		CH_2CH_2		H		156 °C	100	0
12		CH_2CH_2		H		169 °C	0	100
13		CH_2CH_2		H		105 °C	100	0

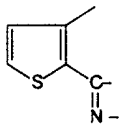
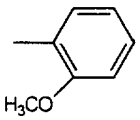
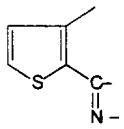
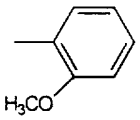
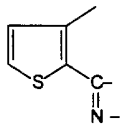
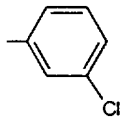
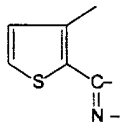
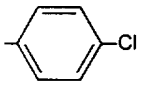
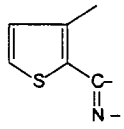
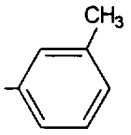
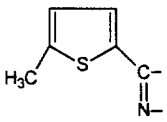
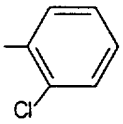
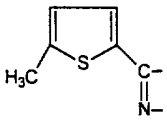
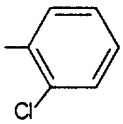
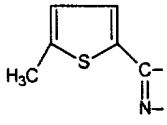
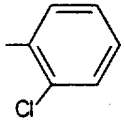
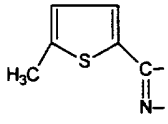
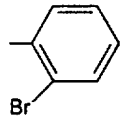
Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.		Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
14		CH_2CH_2		H		183 °C	0	100
15		CH_2CH_2		H		140 °C	100	0
16		CH_2CH_2		H		154 °C	0	100
17		CH_2CH_2	$-N(C_2H_5)_2$	H		155 °C	70	30
18		CH_2CH_2		H		152 °C	70	30
19		CH_2CH_2		H		144 °C	70	30
20		$CH_2CH_2CH_2$	$-N(CH_3)_2$	H		142 °C	70	30
21		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		124 °C	100	0

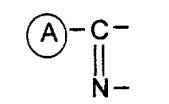
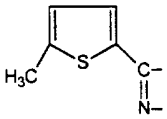
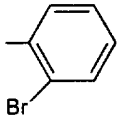
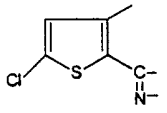
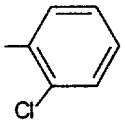
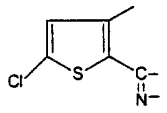
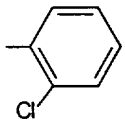
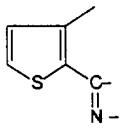
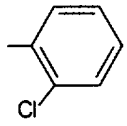
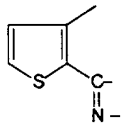
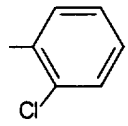
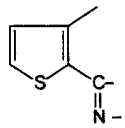
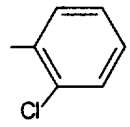
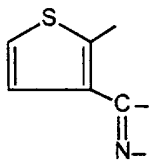
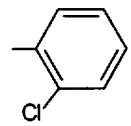
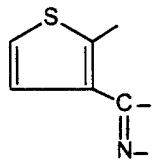
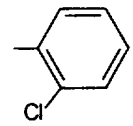
Tabulka VI - pokračování

Příkl. Č.	Ⓐ–C(=N–)	Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
22		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		144 °C	0	100
23		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		100 °C	70	30
24		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		78 °C	100	0
25		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		182 °C	0	100
26		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		129 °C	70	30
27		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		116 °C	70	30
28		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		153 °C	100	0
29		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		155 °C	0	100
30		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		114 °C	100	0

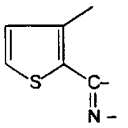
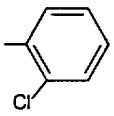
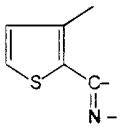
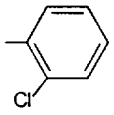
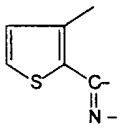
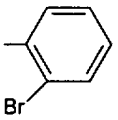
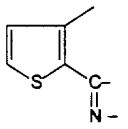
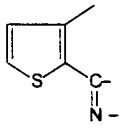
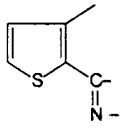
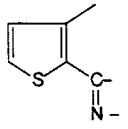
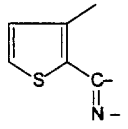
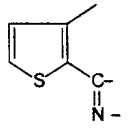
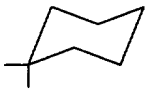
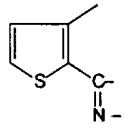
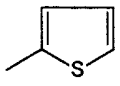
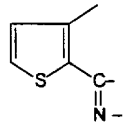
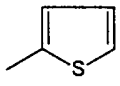
Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.	A–C(=N–)	Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
31		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		164 °C	0	100
32		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		120 °C	55	45
33		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		133 °C	70	30
34		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		151 °C	70	30
35		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		168 °C	70	30
36		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		olej (báze)	100	0
37		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		olej (báze)	0	100
38		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		167 °C	70	30
39		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		180 °C	100	0

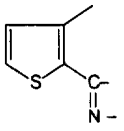
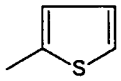
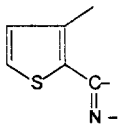
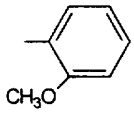
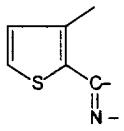
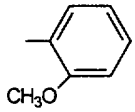
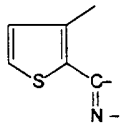
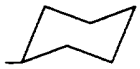
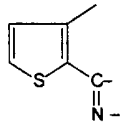
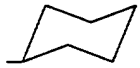
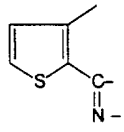
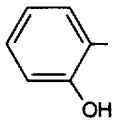
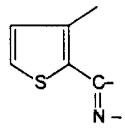
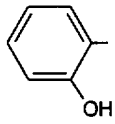
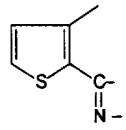
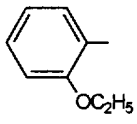
Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.		Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
40		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		168 °C	0	100
41		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		180 °C	100	0
42		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		177 °C	0	100
43		CH_2CH_2	$-NH_2$	H		140 °C	70	30
44		CH_2CH_2	$-NHCH_3$	H		168 °C	100	0
45		CH_2CH_2	$-NHCH_3$	H		144 °C	0	100
46		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		189 °C	100	0
47		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		201 °C	0	100

Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.	A–C(=N–)	Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
48		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		108 °C	90	10
49		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		130 °C	0	100
50		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		103 °C	96	4
51		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$	$-CH_3$	158 °C	100	0
52		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$	$-CH_3$	160 °C	0	100
53		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	110 °C	75	25
54		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	CH_3	$-C_2H_5$	121 °C	96	4
55		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	CH_3	$-C_2H_5$	155 °C	3	97
56		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$			120 °C	65	35
57		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		170 °C (dihydrát)	100	0
58		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		136 °C	0	100

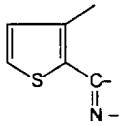
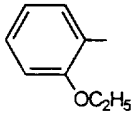
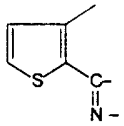
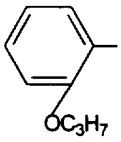
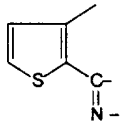
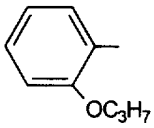
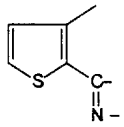
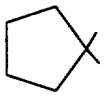
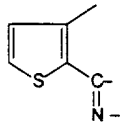
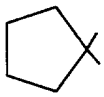
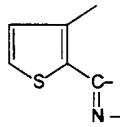
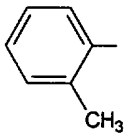
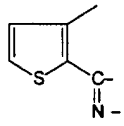
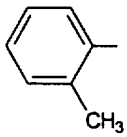
Tabulka VI - pokračování

Příkl. Č.	A-C(=N-)	Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
59		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		132 °C (hemi-hydrát)	65	35
60		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	CH_3		130 °C (H-fumarát)	100	0
61		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	CH_3		(báze) (**)	0	100
62		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		(báze) (**)	100	0
63		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		(báze) (**)	0	100
64		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		85 °C	100	0
65		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		130 °C	0	100
66		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		90 °C	100	0

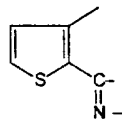
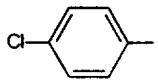
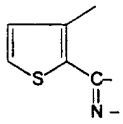
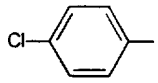
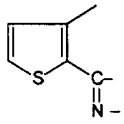
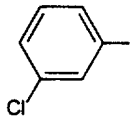
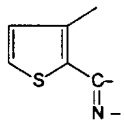
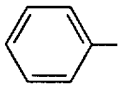
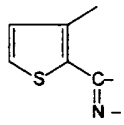
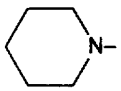
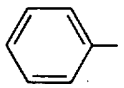
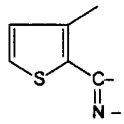
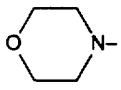
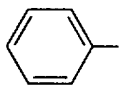
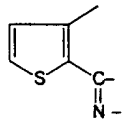
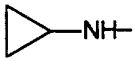
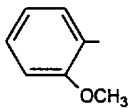
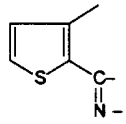
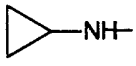
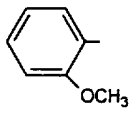
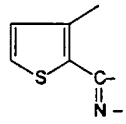
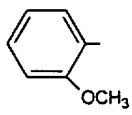
+ Procentové obsahy isomerů Z a E byly stanoveny kapalinovou vysoce účinnou chromatografií

** 61 : Rf = 0,67 (CH_2Cl_2/C_2H_5OH - 8/2)
** 62 : Rf = 0,64 (CH_2Cl_2/C_2H_5OH - 8/2)
** 63 : Rf = 0,67 (CH_2Cl_2/C_2H_5OH - 8/2)

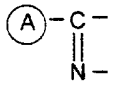
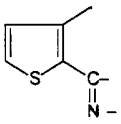
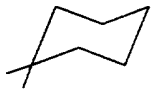
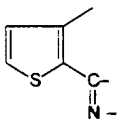
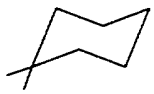
Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.	A-C(=N-)	Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
67		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		142 °C	0	100
68		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		120 °C	100	0
69		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		130 °C	0	100
70		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		146 °C	100	0
71		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	H		154 °C	0	100
72		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		90 °C	0	100
73		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		110 °C	90	10

Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.		Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
74		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		126 °C	96	4
75		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		185 °C	1	99
76		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		126 °C	98	2
77		$(CH_2)_3$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		100 °C	98	2
78		$(CH_2)_3$		$-CH_3$		167 °C	2	98
79		$(CH_2)_3$		$-CH_3$		150 °C	99	1
80		$(CH_2)_2$		$-CH_3$		160 °C	90	10
81		CH_2CH_2		$-CH_3$		182 °C	10	90
82		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$		120 °C	0	100

Tabulka VI - pokračování

Příkl. č.		Q	NR_1R_2	R_3	R_4	tepl. tání °C (H-oxalát)	% Z*	% E*
82 bis		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$			140 °C	100	0
82 ter		CH_2CH_2	$-N(CH_3)_2$			172 °C	0	100

Příklad 83

O-(2-N-methylaminoethyl)-ether [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu]

vzorce I: A = thiofen; R_3 = (2-chlorfenyl); R_4 = H; Q = CH_2CH_2; R_1 = CH_3; R_2 = H

a) O-(2-bromethyl)-ether [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu]

vzorce V: A = thiofen; Q = CH_2CH_2; X = Br; R_3 = H; R_4 = (2-chlorfenyl)

V 15 ml ethanolu se rozpustí 0,6 g 4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-onu a postupně se přidá nejprve 0,3 ml kyseliny octové, pak 0,35 ml pyridinu a 1,1 g hydrobromidu O-(2-bromethyl)hydroxylaminu, načež se reakční směs zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po odpaření do sucha se zbytek vyjme ethylacetátem. Tento organický roztok se promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá olejovitá kapalina, která se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla.
Výtěžek: 98 %.

Získaný produkt tvoří směs 70 % geometrického isomeru Z a 30 % geometrického isomeru E.

b) Ve 25 ml dimethylformamidu se rozpustí 0,71 g O-(2-bromethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu] připraveného podle odstavce a) a roztok se ochladí na teplotu 30 °C, načež se přidá nadbytek (přibližně 10 ekvivalentů) methylaminu, rozpuštěného v 6 ml dimethylformamidu. Reakční směs se udržuje 5 hodin při této teplotě, načež se rozpouštědla oddestilují a olejovitý zbytek se vyjme ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se odstraní. H-oxalát připravený klasickým postupem má teplotu tání 159 °C. Získaná sůl je tvořena 75 % isomeru Z a 25 % isomeru E.
Výtěžek: 93 %.

Příklad 84

Levotočivý isomer Z O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3b]cyklopentan-6-on-oximu]

a) Ve 20 ml acetonu se rozpustí 1,3 g báze získané podle příkladu 21. K roztoku se přidá 10 ml roztoku 0,88 g pravotočivé kyseliny dibenzoylvinné v acetonu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a rozpustí ve 20 ml methanolu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se vzniklá sraženina odfiltruje a znovu rozpustí v co nejmenším množství methanolu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se vzniklá sraženina odfiltruje, čímž se získá 1 g sole o teplotě tání 161 °C. Z této sole se uvolní báze ve směsi dichlormethanu s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Báze má podobu bezbarvého oleje o hmotnosti 470 mg. Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -53,7 (C = 0,918; CH_3OH).

H-oxalát, připravený v acetonu, má teplotu tání 123 °C; $[\alpha]_D$ = -40,39 (C = 1,114; CH_3OH), a hydrochlorid taje při 165 °C; $[\alpha]_D$ = -52,37 (C = 1,054; CH_3OH).

b) Ve 150 ml acetonu se rozpustí 18 g báze, připravené podle příkladu 2. K roztoku se přidá 20,2 g pravotočivé kyseliny dibenzoylvinné (monohydrát). Vyloučená sraženina se izoluje a třikrát překrystaluje z methanolu, čímž se získá 10 g dibenzoylvinnanu o teplotě tání 161 °C. Po uvolnění báze (5 g) se připraví oxalát, jak je popsáno v odstavci a), ze získaných 5 g oleje. Výtěžek: 79 %. Ta složka, která zahrnuje méně než 1 % isomeru E, je levotočivým enantiomerem isomeru Z.

Příklad 85

Pravotočivý isomer Z O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]-cyklopentan-6-on-oximu]

K acetonovému roztoku, získanému podle příkladu 84 b) se po zahuštění přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Reakční směs se míchá, dekantuje a po vysušení se organická fáze oddělí. Po vysušení se rozpouštědlo z této fáze oddestiluje a olej, zbylý po oddestilování rozpouštědla, se rozpustí ve 100 ml acetonu a přidá se 12,6 g monohydrátu levotočivé kyseliny dibenzoylvinné. Vzniklá sraženina se izoluje a dvakrát překrystaluje z methanolu.

Tím se získá 9 g sole o teplotě tání 161 °C; z ní se uvolní obvyklým postupem báze působením hydrogenuhličitanu sodného ve směsi vody s dichlormethanem; je to olejovitá kapalina mající optickou otáčivost $[\alpha]_D$ = + 52,85 (C = 0,852; CH_3OH).

H-oxalát, připravený v acetonu, se získá z uvedené směsi ve výtěžku 70 %; jeho teplota tání je 123 °C a optická otáčivost $[\alpha]_D$ = + 40,56 (C = 0,965; CH_3OH). Teplota tání hydrochloridu je 165 °C a optická otáčivost $[\alpha]_D$ = + 52,01 (C = 1,015; CH_3OH).

Příklad 86

Levotočivý isomer E O-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]-cyklopentan-6-on-oximu]

V 50 ml n-butanolu se rozpustí 3,2 g levotočivého isomeru Z báze, získaného v příkladu 84. K roztoku se přidá 1,84 g kyseliny methansulfonové a směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě 85 °C, načež se vlije do téhož objemu vody a přidá se stejný objem ethyletheru. Po oddělení organické fáze se vodná fáze zalkalizuje a extrahuje ethyletherem, čímž se získá výsledný produkt, jehož isomery Z a E se od sebe oddělí vysoce účinnou chromatografií na koloně Porasilu (výrobek firmy Qaters), přičemž jako elučního činidla se použije směsi ethylacetátu s isopropyletherem a triethylaminem (50/50/0,5 obj./obj./obj.).

H-oxalát levotočivého isomeru E, připravený v acetonu, který se takto získá, má teplotu tání 162 °C a optickou otáčivost $[\alpha]_D$ = - 3,56 (C = 1,038; CH_3OH).

Příklad 87

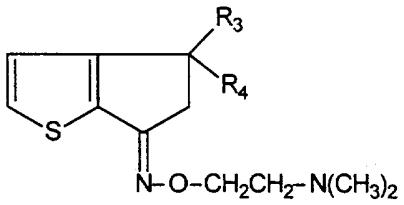
Pravotočivý isomer E 0-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]-cyklopentan-6-on-oximu]

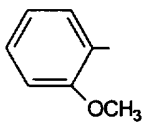
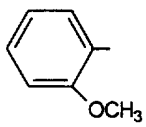
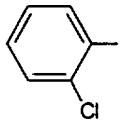
Provede se částečná isomerace pravotočivého isomeru Z, připraveného podle příkladu 85, postupem popsaným v příkladu 86, a získaná směs se chromatografuje pro získání v záhlaví uvedeného produktu.

Jeho H-oxalát má teplotu tání 162 °C a optickou otáčivost $[\alpha]_D$ = + 3,67 (C = 0,952; CH_3OH).

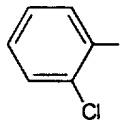
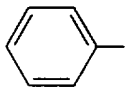
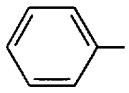
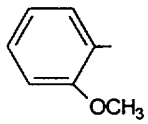
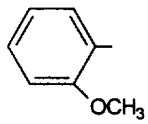
V následující tabulce VII jsou uvedeny další stereoisomery izolované prostřednictvím solí jednotlivých enantiomerů kyseliny dibenzoylvinné. Optická otáčivost se stanoví na roztoku v methanolu o koncentraci přibližně rovné 1.

Tabulka VII



Příkl. č.	R_3	R_4	tepl. tání (H-oxalát)	% Z	% E	$[\alpha]_D$
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

Tabulka VII - pokračování

Příkl. č.	R_3	R_4	tepl. tání (H-oxalát)	% Z	% E	$[\alpha]_D$
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

Příklad 96

Bromid O-(2-N,N,N-trimethylamonioethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu]

vzorce Ia: A = thiofen; Q = CH_2CH_2; $R_1 = R_2 = R_5 = CH_3$; R_3 = H; R_4 = (2-chlorfenyl)

0,4 g stereoisomeru Z nebo E O-(2-bromethyl)-etheru [4-(2-chlorfenyl)-thieno[2,3-b]cyklopentan-6-on-oximu] (připravených podle příkladu 4a) se suspenduje v 10 ml acetonitrilu, načež se přikape 0,0065 molu trimethylaminu v podobě 25% roztoku ve vodě a pak 15 ml dimethylformamidu. Směs se ponechá 3 dny při teplotě místnosti, načež se těkavé podíly oddestilují a zbytek se vyjme dichlormethanem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší a odpaří do sucha. Olejovitý zbytek se přečistí chromatograficky na koloně silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije methanolu. Kvarterní amoniová sůl se získá s výtěžkem vyšším než 90 %.

- stereoisomer Z: amorfní olejovitý produkt, výtěžek = 92 %

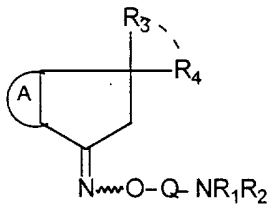
- stereoisomer E: teplota tání 201 °C; výtěžek = 91 %.

Průmyslová využitelnost

Ethery oximů thienocyklopentanonů podle vynálezu a jejich sole se váží na biologické receptory serotoninu. Je jich proto možno použít v humánním lékařství pro prevenci nebo léčení různých potíží způsobených hyperstimulací receptorů $5HT_3$ nebo hypostimulací receptorů $5HT_{1D}$ endogenním serotoninem.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Ethery oximů thienocyklopentanonů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

A představující cyklickou skupinu, nakondenzovanou na cyklopentan, znamená nesubstituovaný nebo alespoň jednou substituovaný thiofenový kruh, přičemž substituenty jsou voleny ze skupiny zahrnující C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, nitro, hydroxy a trifluormethyl,

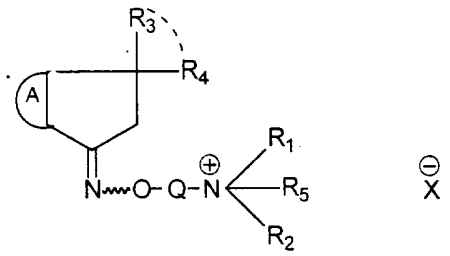
Q znamená alkylenový řetězec se 2 až 4 atomy uhlíku,

každý ze symbolů R_1 a R_2, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, C_{1-4} alkyl, pyridylethyl, cyklopropyl, nebo oba společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří nasycený dusíkatý heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, obsahující popřípadě další heteroatom O, S nebo N, přičemž tento poslední může být substituován C_{1-4} alkylem nebo fenylem,

každý ze symbolů R_3 a R_4, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cykloalkyl, trifluormethyl nebo aromatický zbytek fenyl, thienyl nebo furyl, který je popřípadě substituován alespoň jednou C_{1-4} alkylovou skupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou, N-(C_{1-4})alkylkarbamoylovou skupinou nebo N,N-(C_{1-4})-dialkylkarbamoylovou skupinou nebo C_{1-4} alkoxykarbonylovou skupinou,

nebo R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku,

jakož i jejich adiční sole s kyselinou a jejich kvarterní amoniové sole obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém

R_1, R_2, R_3, R_4 a Q mají výše uvedený význam, X znamená atom halogenu, zejména Cl a Br, nebo SO_4^{2-} nebo NO_3^-, a R_5 znamená C_{1-4} alkyl,

přičemž vzorec I zahrnuje všechny geometrické isomery oximu a všechny enantiomery, vzniklé vzhledem k přítomnosti asymetrických uhlíků, nebo jejich směsi v jakémkoliv poměru.

2. Ethery oximů thienocyklopentanonů podle nároku 1, znázorněné obecným vzorcem I, ve kterém A znamená thiofen, Q znamená CH_2CH_2, každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená nezávisle na druhém vodík nebo C_{1-4} alkyl, a R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 1.

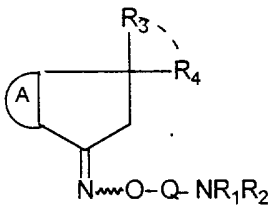
3. Ethery oximů thienocyklopentanonů podle nároku 1, znázorněné obecným vzorcem I, ve kterém A znamená thiofen, Q znamená CH_2CH_2, každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená nezávisle na druhém vodík nebo CH_3, a každý ze symbolů R_3 a R_4 znamená nezávisle na druhém vodík, C_{1-4} alkyl nebo C_{4-8} cykloalkyl.

4. Ethery oximů thienocyklopentanonů podle nároku 1, znázorněné obecným vzorcem I, ve kterém A znamená thiofen, Q znamená CH_2CH_2, každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená nezávisle na druhém vodík nebo CH_3, R_3 znamená vodík nebo CH_3 a R_4 znamená fenyl popřípadě substituovaný Cl, Br, F, OH, OCH_3 nebo CH_3.

5. Ethery oximů thienocyklopentanonů podle nároku 1, znázorněné obecným vzorcem I, ve kterém A znamená thiofen, Q znamená CH_2CH_2, každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená nezávisle na druhém vodík nebo CH_3, a R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku.

6. Ethery oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 5, znázorněné obecným vzorcem I, ve kterém je dvojná vazba v konfiguraci Z.

7. Způsob přípravy etherů oximů thienocyklopentanonů obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A představující cyklickou skupinu, nakondenzovanou na cyklopentan, znamená nesubstituovaný nebo alespoň jednou substituovaný thiofenový kruh, přičemž substituenty jsou voleny ze skupiny zahrnující C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, nitro, hydroxy a trifluormethyl,

Q znamená alkylenový řetězec se 2 až 4 atomy uhlíku,

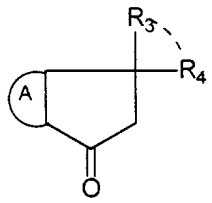
každý ze symbolů R_1 a R_2, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, C_{1-4} alkyl, pyridylethyl, cyklopropyl, nebo oba společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří nasycený dusíkatý heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, obsahující popřípadě další heteroatom O, S nebo N, přičemž tento poslední může být substituován C_{1-4} alkylem nebo fenylem,

každý ze symbolů R_3 a R_4, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cykloalkyl, trifluormethyl nebo aromatický zbytek fenyl, thienyl nebo furyl, který je popřípadě substituován alespoň jednou C_{1-4} alkylovou skupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou, N-C_{1-4} alkylkarbamoylovou skupinou nebo N,N-di-(C_{1-4}) alkylkarbamoylovou skupinou nebo C_{1-4} alkoxykarbonylovou skupinou, nebo

R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku,

jakož i jejich adičních solí s kyselinou a jejich kvarterních solí obecného vzorce Ia, kde R_5 má v nároku 1 uvedený význam, přičemž vzorec I zahrnuje všechny geometrické a optické izomery oximu, čisté nebo ve směsi,

vyznačující se tím, že se na keton obecného vzorce II



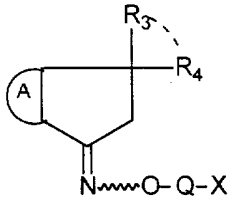
(II),

ve kterém A, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam,
působí hydroxylaminem obecného vzorce

$$H_2N - OR,$$

kde R znamená skupinu -Q-NR_1R_2, v níž R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, k přímému získání sloučeniny vzorce I, nebo

R znamená skupinu -Q-X, v níž Q má výše uvedený význam a X znamená halogen nebo sulfátový anion, k získání sloučeniny vzorce V



(V),

na niž se působí aminem obecného vzorce

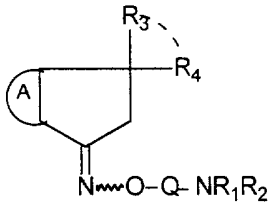
HNR_1R_2 nebo $NR_1R_2R_5$,

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam a R_5 znamená C_{1-4} alkyl, k získání sloučeniny vzorce I nebo Ia,

nebo R znamená vodík k získání oximu, který se pak substituuje na kyslíku buď reakcí se sloučeninou vzorce Y-Q-NR_1R_2 za získání sloučeniny vzorce I, nebo reakcí se sloučeninou vzorce Y-Q-X, čímž se získá sloučenina vzorce V, na niž se pak působí aminem vzorce HNR_1R_2, přičemž R_1, R_2 a Q mají výše uvedený význam a Y a X znamenají halogen,

načež se získaná sloučenina popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

8. Způsob přípravy etherů oximů thienocyklopentanonů obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A představující cyklickou skupinu, nakondenzovanou na cyklopentan, znamená nesubstituovaný nebo alespoň jednou substituovaný thiofenový kruh, přičemž substituenty jsou voleny ze skupiny zahrnující C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, nitro, hydroxy a trifluormethyl,

Q znamená alkylenový řetězec se 2 až 4 atomy uhlíku,

každý ze symbolů R_1 a R_2, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, C_{1-4} alkyl, pyridylethyl či cyklopropyl, nebo oba společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří nasycený dusíkatý heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, obsahující popřípadě další heteroatom O, S nebo N, přičemž tento poslední může být substituován C_{1-4} alkylem nebo fenylem,

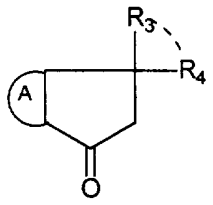
každý ze symbolů R_3 a R_4, které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cykloalkyl, trifluormethyl nebo aromatický zbytek fenyl, thienyl nebo furyl, který je popřípadě substituován alespoň jednou C_{1-4} alkylovou skupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou, N-C_{1-4} alkylkarbamoylovou skupinou, N,N-(C_{1-4})-dialkylkarbamoylovou skupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou, nebo

R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku,

jakož i jejich adičních solí s kyselinou a jejich kvarterních amoniových solí,

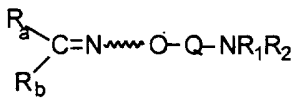
přičemž vzorec I zahrnuje všechny jejich různé isomery, čisté nebo ve směsi,

vyznačující se tím, že se na keton obecného vzorce II



(II)

ve kterém A, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, působí etherem oximu obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém Q, R_1 a R_2 mají výše uvedený význam a každý ze symbolů R_a a R_b znamená C_{1-4} alkyl,

v podmínkách transoximační reakce, načež se získaná sloučenina popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

9. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení zdravotních potíží vyplývajících z hyperstimulace receptorů $5HT_3$ nebo z hypostimulace receptorů $5HT_{1D}$ endogenním serotoninem, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

10. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení migrény, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

11. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení deprese, **vyznaující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

12. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení stavů úzkosti, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

13. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení schizofrenie, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

14. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení zdravotních potíží se schopností poznávání, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

15. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení zdravotních potíží následkem střevní motility, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

16. Farmaceutický prostředek pro prevenci nebo kurativní léčení nutkání ke zvracení následkem protirakovinové radiotherapie nebo chemotherapie, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

17. Farmaceutický prostředek při léčení zdravotních potíží následkem požívání drog, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje jeden z etherů oximů thienocyklopentanonů podle nároků 1 až 6.

Konec dokumentu