

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 290 343

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 2403

(22) Přihlášeno: 15.09.1995

(30) Právo přednosti:  
19.09.1994 US 1994/308325

(40) Zveřejněno: 17.04.1996

(Věstník č. 4/1996)

(47) Uděleno: 15.05.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002  
(Věstník č. 7/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :

C 07 D 409/12

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce vynálezu:

LaBell Elizabeth Smith, Lafayette, IN, US;  
Luke Wayne Douglas, West Lafayette, IN, US;  
McGill John McNeill, Lafayette, IN, US;  
Miller Randal Scot, Lafayette, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Krystalický solvát 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu**

(57) Anotace:

Předmětem řešení je krystalický solvát 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu mající specifický rentgenový difrakční obrazec při ozáření mědí. Solvátém je účelně 1,2-dichlorethanový nebo 1,2,3-trichlorpropanový solvát.

CZ 290343 B6

## Krystalický solvát 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká krystalického solvátu 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, který má zvláštní rentgenový difrakční obrazec při ozáření mědí, jak je charakterizován dále v popise.

10

### Dosavadní stav techniky

15 Syntéza aromatických ketonů byla posouzena Gorem v publikaci Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, svazek 3, část 1, kapitola XXXI (1964). Obecně se nechává reagovat acylová složka a aromatický substrát v přítomnosti Lewisovy kyseliny jakožto katalyzátoru za získání aromatického ketonu. Mezi vhodné Lewisovy kyseliny, použitelné jakožto katalyzátory pro tento typ reakce, se zahrnují halogenidy kovů, například chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid železitý, bromid železitý a fluorid boritý (viz Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, 20 svazek 1, kapitola II, III a IV (1963)).

25 Třída sloučenin, připravovaných způsobem podle tohoto vynálezu, byla poprvé popsána v US patentu č. 4 133 814. Tento patent popisuje četné způsoby přípravy sloučenin včetně acylace vhodně chráněných 2-arylbenzothiofenů. Podle tohoto patentu se používá fenacylových, halogenfenacylových a alkylových chránicích skupin pro fenolické hydroxyskupiny. Alkylové chránicí skupiny se odstraňují zpracováním fenolických etherů s pyridinhydrochloridem. V tomto spise se také uvádí, že se fenolické methylethery mohou štěpit bez ovlivnění 3-aryloalkoxy-30 skupiny reakcí s bromidem boritým; výtěžek 3-aryloalkoxy-substituované sloučeniny je však nízký.

30 Způsob popsaný v US patentu č. 4 358 593 používá obzvláště výhodných chránicích skupin pro přípravu 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenů. Těmito výhodnými chránicími skupinami jsou acetylová, substituovaná acetylová, benzoylová, alkylsulfonylová a arylsulfonylová skupina. Podle tohoto patentového spisu se používá 35 klasických Friedel-Craftsových katalyzátorů při acylaci 2-(4-hydroxyfenyl)-6-hydroxybenzo[b]thiofenu včetně kovových halogenidů, jako jsou chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid zinečnatý, bromid boritý, chlorid titaničitý, bromid titaničitý, chlorid cíničitý, bromid cíničitý, chlorid bismutitý a chlorid železitý. Po acylaci se chránicí skupiny odstraní obecně za zásaditých 40 podmínek.

40 Obzvláště užitečnou sloučeninou z této řady 2-aryl-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenů je 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen. Tato sloučenina, jakož také způsob její přípravy, byla poprvé popsána v americkém patentovém spise číslo 4 418 068. Tato sloučenina je nesteroidním antiestrogenem vhodným pro odstraňování 45 na estrogenu závislých patologických stavů endokrinního cílového orgánu.

Zlepšený způsob přípravy 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenů je popsán v americkém patentovém spise číslo 4 380 635. Tyto sloučeniny se 50 připravují Friedel-Craftsovou acylací di-O-methylem chráněného benzo[b]thiofenu za použití chloridu hlinitého jakožto katalyzátoru. Meziprodukt acylace se demethyluje zpracováním acylační reakční směsí sloučeninou síry, například methanthiolem, ethanthiolem, diethylsulfidem a methioninem. Reakční produkt má však četné nežádoucí nečistoty, které se obtížně odstraňují z benzothiofenu včetně hlinitých solí a různých thioesterových vedlejších produktů. Produkt má také nepříjemný zbytkový thiolový nebo sírníkový zápach.

55

Halogenidy boru, například chlorid boritý a bromid boritý jsou užitečné pro štěpení arylmethyletherů (Baht a Kulkarni, Synthesis, str. 249 až 282, 1983). Bromidu boritého se již dříve používalo ke štěpení arylmethyletherů v benzothiofenových sloučeninách (německý patentový spis číslo DE 4 117512 A1).

5

#### Podstata vynálezu

Podstatou tohoto vynálezu je krystalický solvát 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu mající následující rentgenový difrakční obrazec při ozáření mědí

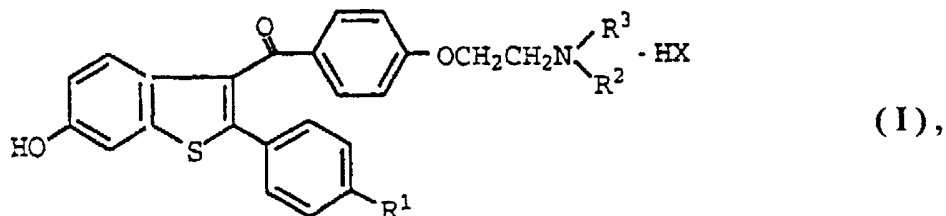
| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 1,04311                | 22,64                      |
| 0,89173                | 10,73                      |
| 0,84765                | 5,31                       |
| 0,80095                | 50,39                      |
| 0,73068                | 4,23                       |
| 0,66094                | 79,23                      |
| 0,56196                | 22,34                      |
| 0,54223                | 89,86                      |
| 0,51959                | 11,81                      |
| 0,50746                | 74,90                      |
| 0,48017                | 100,00                     |
| 0,47262                | 57,97                      |
| 0,46569                | 53,35                      |
| 0,45378                | 96,75                      |
| 0,44376                | 10,83                      |
| 0,43397                | 56,89                      |
| 0,42782                | 48,23                      |
| 0,42129                | 40,94                      |
| 0,41037                | 12,80                      |
| 0,39880                | 14,76                      |
| 0,38863                | 8,17                       |
| 0,37999                | 42,13                      |
| 0,37662                | 57,09                      |
| 0,36738                | 38,58                      |
| 0,35701                | 18,50                      |
| 0,35393                | 19,00                      |
| 0,34662                | 39,57                      |
| 0,33867                | 5,02                       |
| 0,33321                | 4,33                       |
| 0,32686                | 6,79                       |
| 0,31535                | 14,86                      |
| 0,30450                | 13,58                      |
| 0,29028                | 12,30                      |
| 0,28302                | 19,59                      |
| 0,27544                | 12,30                      |
| 0,26366                | 6,89.                      |

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu krystalickým solvátém je 1,2-dichlorethanový nebo 1,2,3-trichlorpropanový solvát.

15

Dále se objasňuje tento vynález v širších souvislostech. S tímto vynálezem souvisí i způsob přípravy předmětného solvátu, representativní sloučeniny takto připravitelné, a do určité míry také jiný krystalický solvát předmětné sloučeniny, mající odlišný rentgenový difrakční obrazec při ozáření mědí, a způsob jeho přípravy. Tento odlišný krystalický solvát je předmětem české zveřejněné přihlášky vynálezu č. 2001-3548 a údaje s tímto solvátlem související se zde uvádějí pouze pro úplnost.

Způsob přípravy krystalického solvátu 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiofenu obecného vzorce I



10

kde znamená

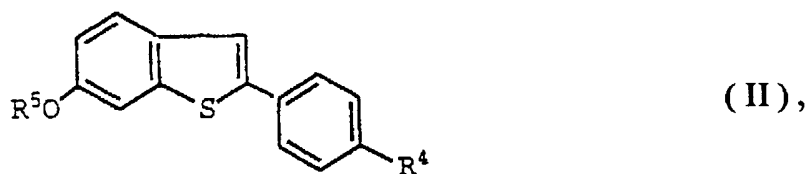
R<sup>1</sup> atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

15 R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány vytvářejí heterocyklickou skupinu ze souboru zahrnujícího pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu a morfolinoskupinu a

20 HX HCl nebo HBr,

spočívá v tom, že se

a) acyluje benzothiofen obecného vzorce II



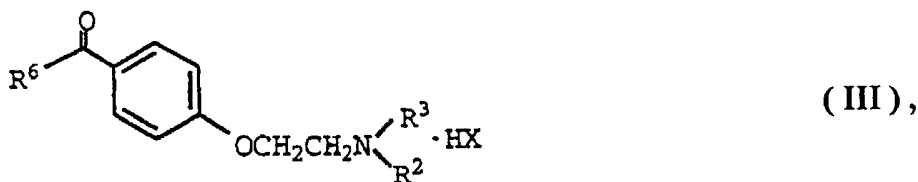
25

kde znamená

R<sup>4</sup> atom vodíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

30 R<sup>5</sup> alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

acylačním činidlem obecného vzorce III



kde znamená

$R^6$  atom chloru nebo bromu nebo hydroxylovou skupinu a HX,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedený význam, v přítomnosti  $BX'_3$ , kde znamená  $X'$  atom chloru nebo bromu,

5

b) dealkyluje se jedna nebo několik fenolických skupin acylačního produktu ze stupně (a) reakcí s přídavným  $BX'_3$ , kde znamená  $X'$  atom chloru nebo bromu,

c) izoluje se krystalický solvát sloučeniny obecného vzorce I.

10

Jde tedy o nový způsob přípravy 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]-thiofenů obecného vzorce I, který má četné přednosti ve srovnání se způsoby, známými ze stavu techniky. Nový způsob přípravy používá bromidu boritého nebo chloridu boritého jakožto acylačního katalyzátoru místo chloridu hlinitého. S chloridem hlinitým se obtížně manipuluje, zvláště v provozním měřítku. Pro acylaci a dealkylaci je také zapotřebí velkého množství chloridu hlinitého zpravidla šesti ekvivalentů. Chlorid hlinitý produkuje velké množství hlinitých vedlejších produktů, které jsou nerozpustné v provozních rozpouštědlech a obtížně se odstraňují z farmaceuticky účinných 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenů. Reakcí, katalyzovanou chloridem hlinitým, se obecně získá heterologní směs. Shora popsany 15 způsob poskytuje směs homogenní, přičemž vedlejší borité produkty jsou rozpustné v používaných rozpouštědlech. Kromě toho dealkylační reakce, katalyzovaná chloridem hlinitým, vyžaduje přidání merkaptanu nebo siřníku pro štěpení alkylaryletherů produkujících dialkylsulfidy, které vykazují silný zápach. Tyto merkaptany a siřníky jsou odstranitelné překrytáním, přičemž však vznikají páchnoucí nečistoty. Nový způsob přípravy eliminuje 20 použití hliníku a použití páchnoucích merkaptanů a siřníků. Při způsobech podle známého stavu techniky se produkuje vysoké množství příbuzných látek, přičemž v konečném produktu zůstává zbytkové množství hlinitých solí. Jakožto takové reprezentativní příbuzné látky se uvádějí:

25

6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 2-(4-hydroxyfenyl)-6-methoxy-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen  
 6-hydroxy-3-(4-hydroxybenzoyl)-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen,  
 propyl-4-(2-piperidinoethoxy)thiobenzoát,  
 methyl-4-(2-piperidinoethoxy)benzoát,  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-5-[4-(2-piperidinoethoxy)-  
 benzoyl]benzo[b]thiofen a  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-7-[4-(2-piperidinoethoxy)-  
 benzoyl]benzo[b]thiofen.

30

35

Borité vedlejší produkty se z konečného produktu snadno odstraňují. Při novém způsobu tedy 40 nevznikají odpadní hliníkové produkty. Pokud se reakce provádí v 1,2-dichlorethanu, je reakční směs homogenní a umožňuje používání vyšších koncentrací a produkuje krystalické solváty, které se snadno izolují.

40

Připravují se 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofeny obecného 45 vzorce I se připravují acylací vhodně chráněné výchozí látky a dealkylací chráněných fenolických skupin za získání žádaného produktu. S výhodou se podle vynálezu acylace a dealkylace provádějí postupně v téže reakční nádobě.

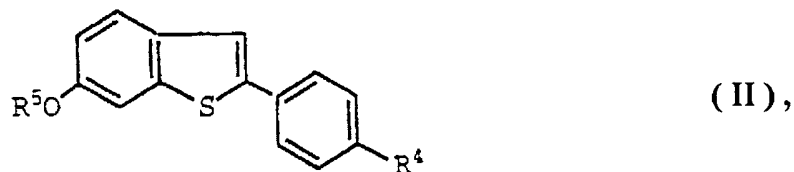
45

Novým produktem způsobu podle vynálezu jsou krystalické solváty 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2- 50 aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen hydrochloridu.

50

Řešení se také týká nového způsobu přípravy nesolvatované krystalické formy 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, přičemž se

a) acyluje benzothiofen obecného vzorce II

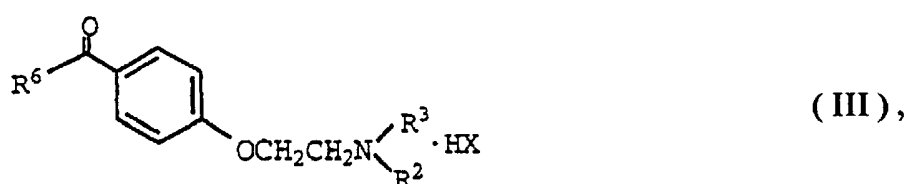


kde znamená

5  $R^4$  alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

$R^5$  alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

acylačním činidlem obecného vzorce III



10

kde znamená

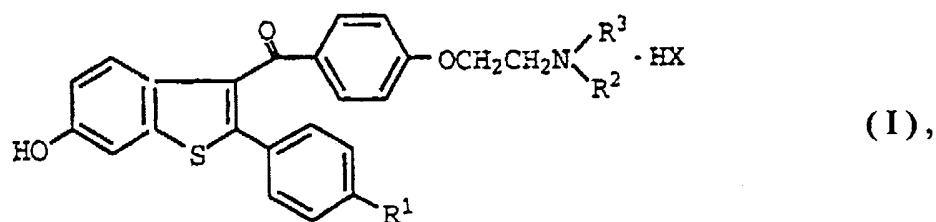
$R^6$  atom chloru nebo bromu nebo hydroxylovou skupinu,

15 HX HCl nebo HBr,

$R^2$  a  $R^3$  spolu s přilehlým atomem dusíku piperidinovou skupinu, v přítomnosti  $BX'_3$ , kde znamená  $X'$  atom chloru nebo bromu,

20 b) dealkylují se fenolické skupiny acylačního produktu ze stupně (a) reakci s přidavným  $BX'_3$ , kde znamená  $X'$  atom chloru nebo bromu,

c) izoluje se krystalický solvát sloučeniny obecného vzorce I



25 kde znamená

$R^1$  hydroxylovou skupinu a

HX,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedený význam,

30

d) získaný krystalický solvát se nechává reagovat v methanolu nebo ve směsi methanolu a vody s přibližně jedním ekvivalentem zásady,

e) popřípadě se extrahuje roztok ze stupně (d) alifatickým uhlovodíkovým rozpouštědlem,

f) přidá se přibližně jeden ekvivalent kyseliny chlorovodíkové do methanolického roztoku ze stupně (d) nebo (e) a

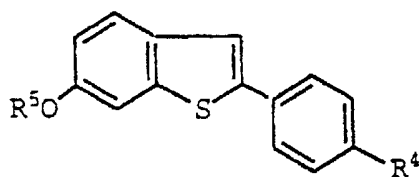
5 g) izoluje se nesolvatovaná krystalická sloučenina.

Pro shora popsany způsob jsou výhodné tyto podmínky:  $R^4$  znamená methoxyskupinu,  $R^5$  znamená methylovou skupinu,  $R^6$  atom chloru,  $HX$  HCl,  $BX'_3$  chlorid boritý, alifatickým uhlovodíkovým rozpouštědlem je hexan nebo heptan a zásadou je hydroxid sodný.

10

Druhý způsob přípravy nesolvatované krystalické formy 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, spočívá v tom, že se

a) acyluje benzothiofen obecného vzorce II



(II),

15

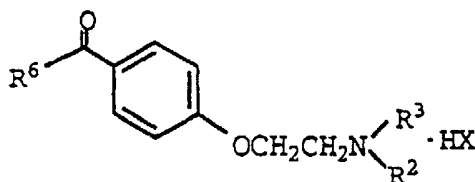
kde znamená

$R^4$  alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

20

$R^5$  alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

acylačním činidlem obecného vzorce III



(III),

25

kde znamená

$R^6$  atom chloru nebo bromu nebo hydroxylovou skupinu,

$HX$  HCl nebo HBr,

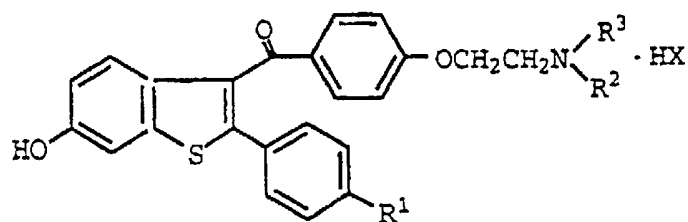
30

$R^2$  a  $R^3$  spolu s přilehlým atomem dusíku piperidinovou skupinu, v přítomnosti  $BX'_3$ , kde znamená  $X'$  atom chloru nebo bromu,

b) dealkylují se fenolické skupiny acylačního produktu ze stupně (a) reakcí s přidavným  $BX'_3$ , kde znamená  $X'$  atom chloru nebo bromu,

35

c) izoluje se krystalický solvát sloučeniny obecného vzorce I



(I),

kde znamená

5 R<sup>1</sup> hydroxylovou skupinu a

HX, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> mají shora uvedený význam,

10 d) získaný krystalický solvát se rozpustí v horkém roztoku methanolu a vody

e) popřípadě se roztok ze stupně (d) filtruje

f) koncentruje se roztok ze stupně (d) nebo (e) destilací a

15 g) izoluje se nesolvatovaná krystalická sloučenina.

Pro shora popsany způsob jsou výhodné tyto podmínky: R<sup>4</sup> znamená methoxyskupinu, R<sup>5</sup> znamená methylovou skupinu, R<sup>6</sup> atom chloru, HX HCl, BX<sub>3</sub> chlorid boritý.

20 Výrazem „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se zde vždy míní alkylová skupina s přímým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou zpravidla skupina methylová, ethylová, n-propylová a n-butylová. Výrazem „alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se zde vždy míní alkokyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou methoxyskupinu, ethoxyskupina, n-propoxyskupina a n-butoxyskupina. Výhodnou alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je methoxyskupina.

25 Výrazem „molární ekvivalent“ se zde vždy míní počet mol trihalogenidu boru ve vztahu k počtu mol výchozí benzothiofenové sloučeniny. Například 3 milimol chloridu boritého se nechává reagovat s jedním milimol benzothiofenové sloučeniny znamená to tři molární ekvivalenty chloridu boritého.

30 Výrazem „solvát“ se zde vždy míní agregát, který obsahuje jednu nebo několik molekul rozpustěné látky, například sloučeniny obecného vzorce I s molekulou rozpouštědla. Reprezentativní solváty se vytvářejí s methylenchloridem, s 1,2-dichlorethanem, s chloroformem a s 1,2,3-trichlorpropanem.

35 Výše uvedené způsoby jsou užitečné pro přípravu řady sloučenin majících antiestrogenickou a antiandrogenickou účinnost (americký patentový spis číslo 4 418 068 a 4 133 814). Jakožto reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, se uvádějí tyto sloučeniny:

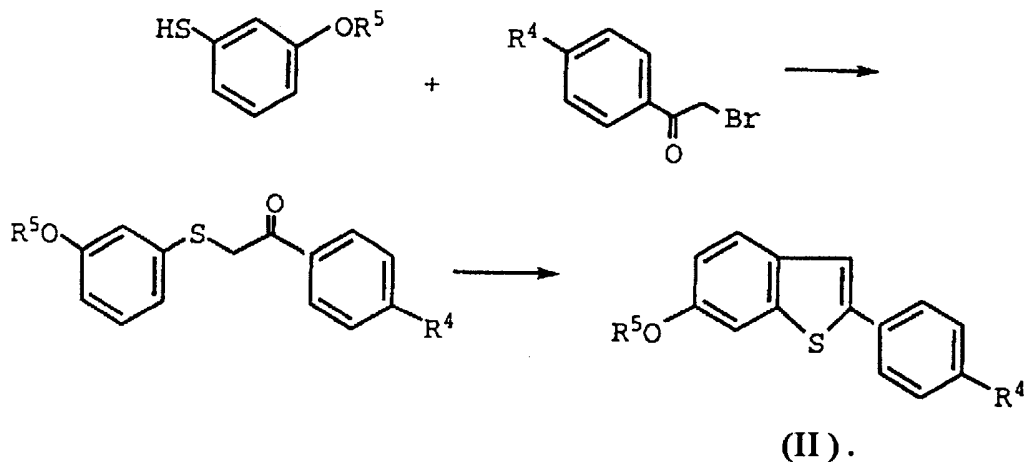
- 40 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-diizopropylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 45 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-diizopropylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-di-n-butylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-di-n-butylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,

- 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,  
 5 6-hydroxy-2-fenyl-3-[4-(2-morfolinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen a  
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-morfolinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen.

- Výhodnými produkty jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená  $R^1$  hydroxylovou skupinu a  $R^2$  a  $R^3$  spolu dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány, vytvářejí pyrrolidinokupinu,  
 10 piperidinokupinu nebo hexamethyleniminoskupinu. Jakožto reprezentativní produkty této skupiny se uvádějí 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzo-  
 [b]thiofen, 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen a 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen.  
 15 Výhodnějšími produkty jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená  $R^2$  a  $R^3$  spolu dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány, pyrrolidinokupinu nebo piperidinokupinu.  
 Jakožto reprezentativní produkty této výhodnější skupiny se uvádějí 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen, 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-  
 [4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen. Nejvýhodnějšími produkty jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená  $R^1$  hydroxylovou skupinu a  $R^2$  a  $R^3$  spolu dohromady s atomem  
 20 dusíku, na který jsou vázány piperidinokupinu. Nejvýhodnějším produktem je 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen.

- Sloučeniny obecného vzorce II a III, které jsou výchozími látkami pro výše uvedený způsob, se  
 25 snadno připravují standardními způsoby přípravy organických sloučenin. Výchozí sloučenina obecného vzorce II se získá způsobem popsaným v níže uvedené „Přípravě 1“ a objasněným následujícím schéma I

Schéma I



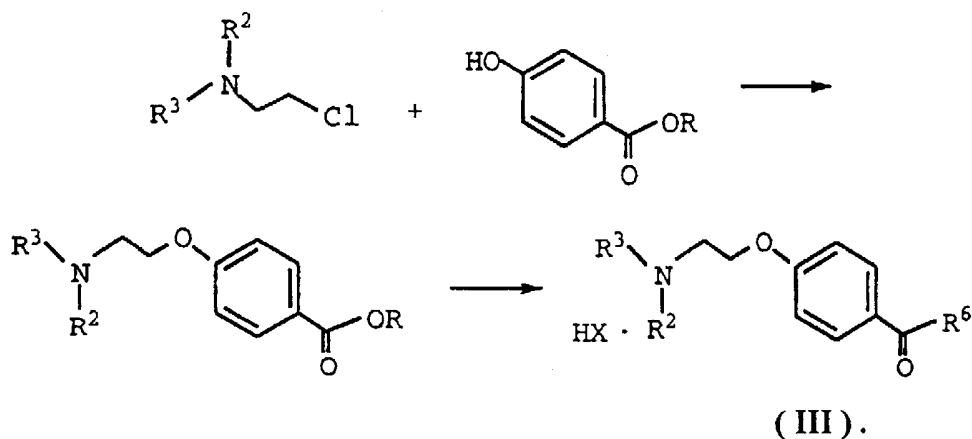
30

- Sloučeniny obecného vzorce II, kde  $R^4$  a  $R^5$  mají shora uvedený význam, se mohou připravovat tak, že se nejdříve nechává reagovat 3-alkoxybenzenthiole se 4'-alkoxyfenacylbromidem v přítomnosti silné zásady. Jakožto vhodné zásady pro tuto reakci se příkladně, nikoliv jako nějaké omezení, uvádějí hydroxid sodný a hydroxid draselný. Reakce se zpravidla provádí  
 35 v ethanolu nebo ve směsi ethanolu a vody při teplotě přibližně 0 °C až přibližně 50 °C. Dalším stupněm je cyklizace arylfenacylsulfidu. Cyklizace se zpravidla provádí zahříváním arylfenacylsulfidu v polyfosforečné kyselině. Cyklizace se zpravidla provádí při teplotě přibližně 80 °C až přibližně 120 °C, s výhodou při teplotě 85 až 90 °C. Benzothiofen obecného vzorce II se

zpravidla čistí překrytáním. Například v případě, kdy znamená  $R^4$  methoxyskupinu a  $R^5$  methylovou skupinu, může se sloučenina obecného vzorce II překrytávat z ethylacetátu.

- 5 Acylační činidlo pro uvedený způsob, sloučenina obecného vzorce III, se může připravovat způsobem podle schéma II, přičemž symboly  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  a HX mají shora uvedený význam a R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Schéma II



10

- Obecně se alkyl-4-hydroxybenzoát s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podíl alkyluje chloroethylaminem v přítomnosti anorganické zásady a esterová skupina se hydrolyzuje za získání sloučeniny obecného vzorce III, kde znamená  $R^6$  hydroxylovou skupinu. Jakožto vhodné chlorethylaminy, vhodné pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, se příkladně uvádějí 1-(2-chlorethyl)piperidin, 4-(2-chlorethyl)morfolin a 1-(2-chlorethyl)pyrrolidin. Jakožto vhodné zásady pro tuto reakci se uvádějí uhličitán sodný a uhličitán draselný. Vhodnými rozpouštědly pro tuto alkylační reakci jsou nereaktivní polární organická rozpouštědla, například methylethylketon a dimethylformamid. Ester se hydrolyzuje o sobě známými způsoby, například reakcí alkylovaného meziproductu s vodnou kyselinou nebo zásadou. Například se ethylester snadno hydrolyzuje reakcí s 5N roztokem hydroxidu sodného v organickém rozpouštědle mísitelném s vodou, například v methanolu. Okyselením reakční směsi koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se získá sloučenina obecného vzorce III, kde znamená  $R^6$  hydroxylovou skupinu, ve formě hydrochloridové soli.

- 25 Sloučenina obecného vzorce III, kde znamená  $R^6$  atom chloru nebo bromu, se může připravovat halogenací sloučeniny obecného vzorce III, kde znamená  $R^6$  hydroxylovou skupinu. Jakožto vhodná halogenační činidla se příkladně uvádějí oxalylchlorid, thionylchlorid, thionylbromid, bromid fosforitý, trifosgen a fosgen. S výhodou znamená  $R^6$  atom chloru. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou methylenchlorid, 1,2-dichlorbenzen a 1,2-dichlorethan. S výhodou se halogenační reakce provádí ve stejném rozpouštědle jako následující acylační reakce. Do chlorační reakční směsi se přidává katalytické množství dimethylformamidu, přibližně 0,05 až 0,25 ekvivalentů. Pokud se reakce provádí v 1,2-dichlorethanu, je reakce ukončena za přibližně 2 až 5 hodin při teplotě přibližně 47 °C. Sloučenina obecného vzorce III, kde znamená  $R^5$  atom chloru, se může skladovat v pevné nebo v kapalné formě nebo jako směs v methylenchloridu, v chlorbenzenu, v 1,2-dichlorbenzenu nebo v 1,2-dichlorethanu. S výhodou se chlorační reakce a acylační reakce provádějí následně v téže reakční nádobě.

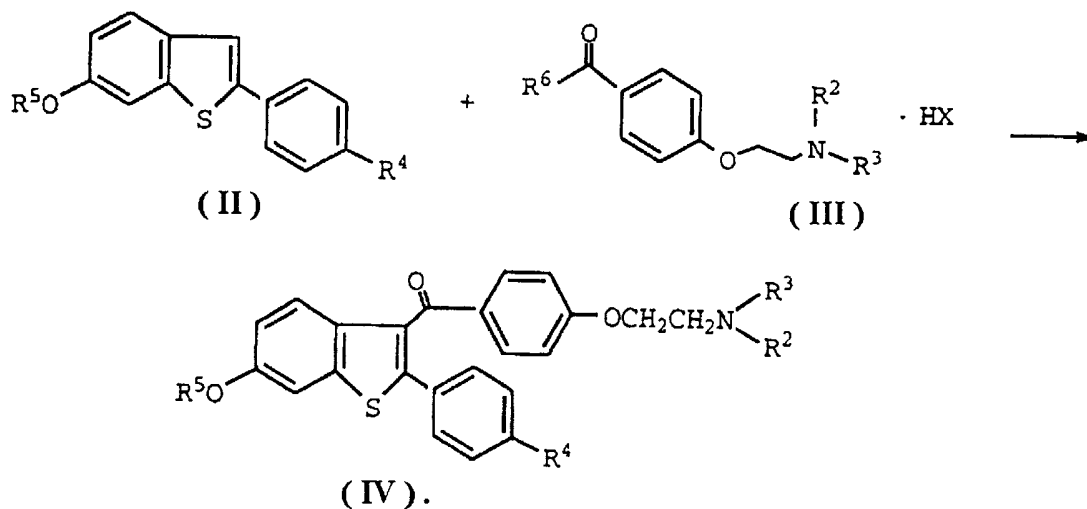
35

2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl][b]thiofeny se mohou připravovat acylací a následnou dealkylací fenolických skupin ve dvou oddělených stupních nebo následnou reakcí

„v jedné nádobě“. Dvoustupňový způsob je popsán v následujících odstavcích. Acylovaný benzothiofenový meziproduct, sloučenina obecného vzorce IV, se může připravovat způsobem podle schéma III, přičemž  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , a HX mají shora uvedený význam.

5

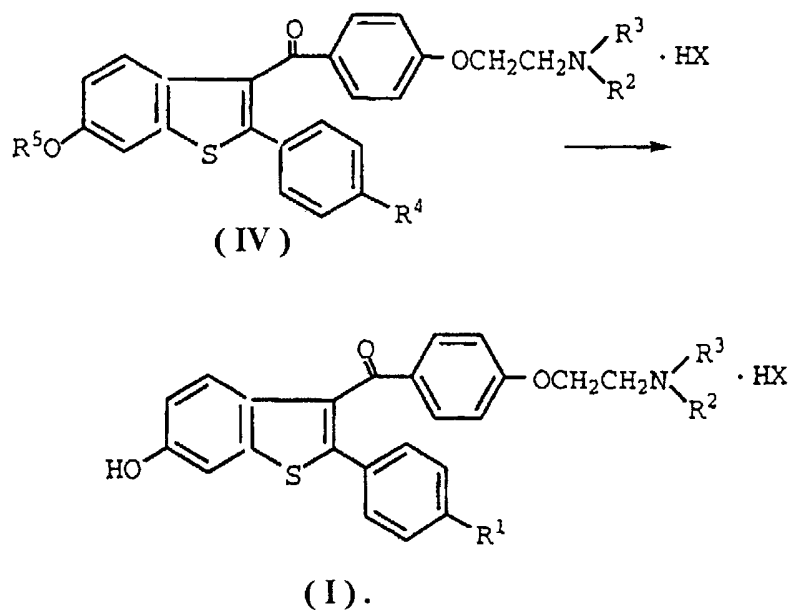
Schéma III



Obecně se benzothiofenový meziproduct obecného vzorce II acyluje za použití sloučeniny obecného vzorce III v přítomnosti chloridu boritého nebo bromidu boritého jakožto acylačního katalyzátoru. Reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jako je například chlorbenzen, methylenchlorid, 1,2-dichlorbenzen, 1,2-dichlorethan, 1,2-dichlorbenzen, brombenzen, chloroform, 1,1,2,2-tetrachlorethan, 1,2,3-trichlorpropan nebo fluorbenzen. S výhodou se acylace provádí v methylenchloridu nebo v 1,2-dichlorethanu. Nejvýhodněji se acylace provádí v methylenchloridu. Rychlost acylace sloučeniny obecného vzorce II a rychlost dealkylace fenolických etherů obecného vzorce II a IV se mění v závislosti na zvoleném rozpouštědle, na teplotě reakční směsi a na volbě halogenidu boritého. Jelikož sloučeniny obecného vzorce II, které mají jednu nebo několik nechráněných fenolických skupin, se za těchto podmínek neacylují ochotně, musí být množství dealkylačního činidla minimalizováno. Jelikož je bromid boritý nejvýhodnějším pro dealkylaci fenolických etherů je výhodným halogenidem boritým pro katalýzu acylace chlorid boritý. V případě chloridem boritým katalyzovaných reakcí v methylenchloridu se acylační reakce může provádět při teplotě místnosti s minimem dealkylační sloučeniny obecného vzorce II a IV. V jiných rozpouštědlech se acylační reakce provádí při nižších teplotách, například  $-10$  až  $10$  °C k minimalizaci rozsahu dealkylace reakčních výchozích látek a produktů. V případech, kdy znamená  $R^6$  atom chloru, je pro acylaci zapotřebí alespoň dvou molárních ekvivalentů halogenidu boritého. Jestliže se jako acylačního činidla použije kyseliny benzoové ( $R^6$  znamená hydroxylovou skupinu), používá se zpravidla pěti ekvivalentů halogenidu boritého. Sloučenina obecného vzorce IV se může izolovat ve formě hydrochloridové nebo hydrobromidové soli, nebo jakožto volná zásada.

Při způsobu prováděném ve stupních se acylovaný meziproduct, sloučenina obecného vzorce IV, dealkyluje za získání sloučeniny obecného vzorce I způsobem podle schéma IV, přičemž  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a HX mají shora uvedený význam.

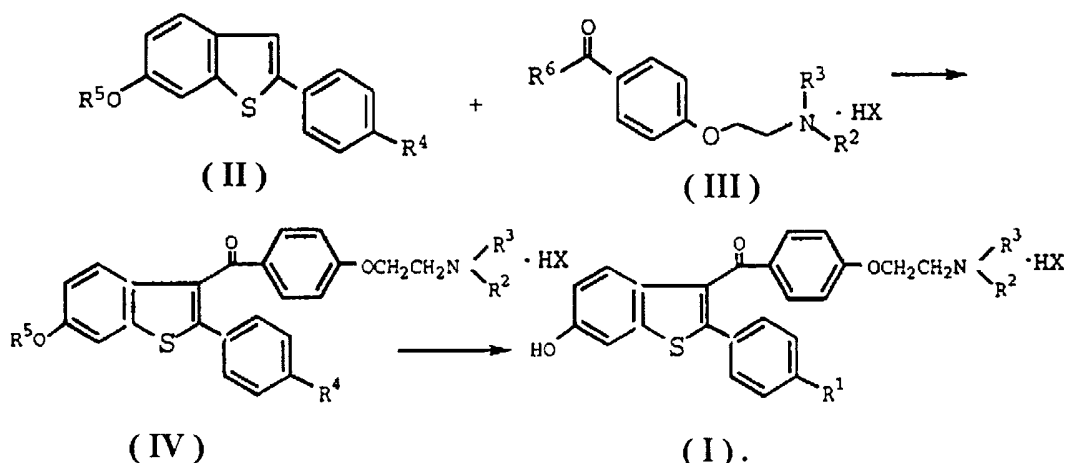
Schéma IV



Sloučenina obecného vzorce I se může připravovat reakcí hydrochloridové nebo hydrobromidové soli sloučeniny obecného vzorce IV s bromidem boritým nebo s chloridem boritým. Výhodným halogenidem boritým pro dealkylaci je bromid boritý. Tato dealkylační reakce se může provádět v různých rozpouštědlech, jako jsou methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, chloroform, 1,1,2,2-tetrachlorethan, 1,2,3-trichlorpropan, 1,2-dichlorbenzen nebo fluorbenzen. Výhodným rozpouštědlem je 1,2-dichlorethan. Pokud se jako výchozí látky používá adiční soli s kyselinou, minimalizuje se množství vedlejších produktů dealkylace aminoethylové skupiny. Jestliže se jako rozpouštědla používá methylenchlorid a chlorid boritého jako boritého reakčního činidla, provádí se reakce zpravidla při teplotě přibližně 55 až přibližně 75 °C za získání sloučeniny obecného vzorce I s nejjistitelným štěpením aminoethylové skupiny. V jiných rozpouštědlech, jako jsou 1,2-dichlorethan, chloroform, 1,2-dichlorbenzen nebo fluorbenzen, probíhá dealkylace ochotně při teplotách okolí. Například při použití 1,2-dichlorethanu jako rozpouštědla se reakce provádí při teplotě 25 až 35 °C s nejjistitelným štěpením aminoethylové skupiny. Zpravidla se používá alespoň čtyř ekvivalentů trihalogenidu boritého pro úplné proběhnutí reakce v rozumném čase.

S výhodou se sloučenina obecného vzorce I připravuje způsobem „v jedné nádobě“ ze sloučeniny obecného vzorce II a III způsobem podle schéma V, přičemž  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a HX mají shora uvedený význam.

Schéma V



Benzothiofenový meziprodukt obecného vzorce II se acyluje za použití sloučeniny obecného vzorce III v přítomnosti chloridu boritého nebo bromidu boritého; bromid boritý je výhodný pro způsob v jedné nádobě. Reakce se může provádět v různých organických rozpouštědlech, jako jsou například chlorbenzen, methylenchlorid, 1,2-dichlorbenzen, 1,2-dichlorethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan, 1,2,3-trichlorpropan nebo fluorbenzen. S výhodou se acylace provádí v 1,2-dichlorethanu. Acylační reakce se provádí při teplotě přibližně -10 až přibližně 25 °C, s výhodou při teplotě 0 °C. Reakce se nejlépe provádí s koncentrací benzothiofenového meziproduktu obecného vzorce II přibližně 0,2 M až přibližně 1,0 M. Acylační reakce je obecně ukončena po přibližně dvou až přibližně osmi hodinách.

Acylovaný benzothiofen, sloučenina obecného vzorce IV, se převádí na sloučeninu obecného vzorce I bez izolace. Tato konverze se provádí přidáním přidavného halogenidu boritého a zahřátím reakční směsi. S výhodou se přidává 2 až 5 molárních ekvivalentů chloridu boritého do reakční směsi, nejvýhodněji 3 molární ekvivalenty. Reakce se provádí při teplotě přibližně 25 až přibližně 40 °C s výhodou při teplotě 35 °C. Reakce je zpravidla ukončena po přibližně 4 až 48 hodinách. Acylační/dealkylační reakce se ukončí přidáním alkoholu nebo směsi alkoholů. Jakožto vhodné alkoholy pro tento účel se uvádějí methanol, ethanol a izopropanol. S výhodou se do acylační/dealkylační reakční směsi přidává směs 95 : 5 ethanolu a methanolu (3A ethanol). 3A ethanol může mít teplotu místnosti nebo teplotu zpětného toku směsi, s výhodou má teplotu zpětného toku směsi. Při ukončení reakce tímto způsobem sloučenina obecného vzorce I vhodně krystalizuje z alkoholické směsi. Obecně se používá 1,25 až 3,75 ml alkoholu na mmol benzothiofenové výchozí látky.

Krystalický produkt tohoto způsobu „v jedné nádobě“ při použití chloridu boritého se izoluje jakožto solvát hydrochloridové soli. Tyto krystalické solváty se získají za různých podmínek. Příprava solvátů sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R<sup>1</sup> hydroxylovou skupinu, HX HCl a R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu s přilehlým atomem dusíku, na který jsou vázány, vytváří piperidinoskupinu, byla již popsána (Jones a kol., J. Med. Chem., 27, str. 1057, 1984). Obecně forma produktu, získaného způsobem podle vynálezu, je dána volbou acylačního/dealkylačního rozpouštědla, halogenidu boritého a podmínkami zpracování.

Zvláště užitečným solvátém sloučeniny obecného vzorce I je 1,2-dichlorethanový solvát. Tento solvát se připravuje acylačním/dealkylačním způsobem v 1,2-dichlorethanu „v jedné nádobě“. Když znamená R<sup>1</sup> hydroxylovou skupinu, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu s přilehlým atomem dusíku vytvářejí piperidinoskupinu a HX znamená HCl, může být 1,2-dichlorethanový solvát ve dvou odlišných formách. Jedna krystalická solvátová forma, označovaná jako krystalová forma I, se připravuje ukončením acylační/dealkylační reakce katalyzované chloridem boritým přidáním ethanolu. S výhodou se používá směsi ethanolu a methanolu (95 : 5) pro přípravu této krystalické formy.

Tato zvláštní krystalická forma je charakterizována rentgenovým difrakčním obrazcem, uvedeným v tabulce I.

Tabulka I

5

Rentgenový difrakční obrazec krystalické formy I

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 1,61265                | 3,80                       |
| 1,03744                | 8,63                       |
| 0,83746                | 5,29                       |
| 0,79883                | 36,71                      |
| 0,72701                | 5,06                       |
| 0,65567                | 70,77                      |
| 0,62531                | 6,79                       |
| 0,55616                | 24,05                      |
| 0,53879                | 100,00                     |
| 0,50471                | 89,64                      |
| 0,47391                | 85,96                      |
| 0,46777                | 39,36                      |
| 0,46332                | 62,60                      |
| 0,45191                | 77,56                      |
| 0,42867                | 36,82                      |
| 0,42365                | 41,66                      |
| 0,41816                | 49,60                      |
| 0,40900                | 11,28                      |
| 0,39496                | 11,85                      |
| 0,37869                | 36,25                      |
| 0,37577                | 56,16                      |
| 0,36509                | 40,62                      |
| 0,35751                | 15,65                      |
| 0,35181                | 21,52                      |
| 0,34964                | 18,53                      |
| 0,34361                | 33,60                      |
| 0,33610                | 6,21                       |
| 0,33115                | 4,95                       |
| 0,32584                | 7,36                       |
| 0,32002                | 3,80                       |
| 0,31199                | 15,77                      |
| 0,30347                | 14,84                      |
| 0,28744                | 9,67                       |
| 0,21874                | 10,82                      |
| 0,27363                | 11,51                      |

- 10 Množství 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu v krystalickém produktu je hmotnostně přibližně 87,1 % podle níže popsané zkoušky vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Množství 1,2-dichlorethanu v krystalickém produktu je přibližně 0,55 molárních ekvivalentů podle stanovení nukleární magnetickou rezonanční spektroskopii.
- 15 Velký analyticky čistý jednotlivý krystal formy I 1,2-dichlorethanového solvátu se připravuje pro rentgenovou analýzu jednotlivého krystalu. Jednotlivý krystal se připravuje vnesením nasyceného methanolického roztoku 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiofenhydrochloridu do prostředí nasyceného 1,2-dichlorethanem (příklad 8). Veškeré

8419 reflexe s  $2\theta$  menší než  $116^\circ$  se shromáždí a používají pro vyřešení struktury. Rentgenová struktura jasně ukazuje, že krystalickým materiálem je 1,2-dichlorethanový solvát mající 1 : 2 poměr rozpouštědla k rozpuštěným molekulám. Teoretické rentgenové práškové difrakční obrazcové spektrum, vypočtené z rentgenových hodnot pro jednotlivý krystal, je stejné, jako je uvedeno v tabulce I, což naznačuje, že jsou oba solváty totožné.

Druhá krystalická solvátová forma, označovaná jako krystalová forma II, je podobná krystalové formě I. Tato druhá krystalová forma se připravuje ukončením acylační/dealkylační reakce katalyzované chloridem boritým, prováděné v 1,2-dichlorethanu, přidáním methanolu. Nebo se chloridem boritým katalyzovaná acylační/dealkylační reakce provádí v 1,2,3-trichlorpropanu jakožto rozpouštědla za získání 1,2,3-trichlorpropanového solvátu. Tato zvláštní krystalická forma je charakterizována rentgenovým difrakčním obrazcem, uvedeným v tabulce II.

#### Tabulka II

15 Rentgenový difrakční obrazec krystalické formy II

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 1,04311                | 22,64                      |
| 0,89173                | 10,73                      |
| 0,84765                | 5,31                       |
| 0,80095                | 50,39                      |
| 0,73068                | 4,23                       |
| 0,66094                | 79,23                      |
| 0,56196                | 22,34                      |
| 0,54223                | 89,86                      |
| 0,51959                | 11,81                      |
| 0,50746                | 74,90                      |
| 0,48017                | 100,00                     |
| 0,47262                | 57,97                      |
| 0,46569                | 53,35                      |
| 0,45378                | 96,75                      |
| 0,44376                | 10,83                      |
| 0,43397                | 56,89                      |
| 0,42782                | 48,23                      |
| 0,42129                | 40,94                      |
| 0,41037                | 12,80                      |
| 0,39880                | 14,76                      |
| 0,38863                | 8,17                       |
| 0,37999                | 42,13                      |
| 0,37662                | 57,09                      |
| 0,36738                | 38,58                      |
| 0,35701                | 18,50                      |
| 0,35393                | 19,00                      |
| 0,34662                | 39,57                      |
| 0,33867                | 5,02                       |
| 0,33321                | 4,33                       |
| 0,32686                | 6,79                       |
| 0,31535                | 14,86                      |
| 0,30450                | 13,58                      |
| 0,29028                | 12,30                      |
| 0,28302                | 19,59                      |
| 0,27544                | 12,30                      |
| 0,26366                | 6,89                       |

Množství 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu v krystalickém produktu je hmotnostně přibližně 86,8 %. Množství 1,2-dichloroethanu v krystalickém produktu je přibližně 6,5 % podle stanovení plynovou chromatografií.

5

Jiná krystalická solvátová forma se označuje jako krystalová forma III. Tato zvláštní krystalová forma se připravuje chloridem boritým katalyzovou acylační/dealkylační reakcí prováděnou v methylenchloridu nebo ve chloroformu jakožto rozpouštědlo. Tato zvláštní krystalická forma je charakterizována rentgenovým difrakčním obrazcem, uvedeným v tabulce III.

10

### Tabulka III

Rentgenový difrakční obrazec krystalické formy III

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 1,03696                | 14,40                      |
| 0,89032                | 10,19                      |
| 0,83125                | 7,61                       |
| 0,79818                | 41,03                      |
| 0,72036                | 7,34                       |
| 0,65411                | 74,18                      |
| 0,62367                | 6,39                       |
| 0,55539                | 20,11                      |
| 0,53689                | 100,00                     |
| 0,50272                | 95,92                      |
| 0,47085                | 89,13                      |
| 0,46406                | 73,37                      |
| 0,46199                | 77,58                      |
| 0,45347                | 69,70                      |
| 0,44818                | 49,86                      |
| 0,42589                | 47,69                      |
| 0,42067                | 44,43                      |
| 0,41659                | 44,16                      |
| 0,40957                | 11,96                      |
| 0,39347                | 11,28                      |
| 0,37818                | 40,90                      |
| 0,37614                | 53,53                      |
| 0,36375                | 36,68                      |
| 0,35773                | 20,11                      |
| 0,35037                | 25,14                      |
| 0,34409                | 32,34                      |
| 0,34270                | 39,54                      |
| 0,33088                | 12,64                      |
| 0,32611                | 9,65                       |
| 0,31046                | 12,77                      |
| 0,30263                | 17,53                      |
| 0,28536                | 8,29                       |
| 0,28131                | 12,09                      |
| 0,27309                | 8,97                       |

15

Množství 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu v krystalickém produktu je hmotnostně přibližně 80,4 % podle zjištění chromatografií HPLC. Množství chloroformu v krystalickém produktu je přibližně 0,42 molární ekvivalenty podle stanovení protonovou nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií.

Výhodná krystalická forma 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiofenhydrochloridu je nesolvatovaná krystalická forma. Tato zvláštní forma, připravená dále uvedeným způsobem, je vhodná pro výrobu farmaceutických prostředků, jelikož přítomnost rozpouštědla může nepříznivě působit na ošetřovaného jedince. Tato krystalická forma se může připravovat překrytáním solvatované hydrochloridové soli, připravená shora popsanou acylační/dealkylační reakcí katalyzovanou chloridem boritým. V případě výhodného způsobu překrytání se solvatovaná hydrochloridová sůl vnáší do roztoku hydroxidu sodného v methanolu nebo ve směsi methanolu a vody. Používá se alespoň jednoho ekvivalentu zásady pro rozpuštění k zajištění, aby se hydrochloridová sůl převedla na volnou zásadu. Aktivované uhlí se popřípadě přidává do získaného roztoku k usnadnění odstranění nečistot. Směs se zfiltruje k odstranění aktivovaného uhlí a případných nerozpustných nečistot. Filtrát se popřípadě extrahuje alifatickým uhlovodíkovým rozpouštědlem, například hexanem nebo heptanem k odstranění určitých zbytkových rozpouštědel, používaných pro acylační/dealkylační reakci. Extrakční stupeň je nutný, jestliže se acylační/dealkylační reakce provádí v aromatických rozpouštědlech, například ve fluorbenzenu. Methanolvý roztok se okyselí kyselinou chlorovodíkovou, například plynným nebo vodným chlorovodíkem, čímž dojde k vykrytání 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenu ve formě nesolvatované hydrochloridové soli. Získaná suspenze krystalů se s výhodou míchá při teplotě místnosti po dobu přibližně jedné až přibližně dvou hodin k zajištění úplné krystalizace. Nesolvatovaná krystalická forma se izoluje filtrací a izolovaný produkt se vysuší ve vakuu. Tato zvláštní krystalická formě je charakterizována rentgenovým difrakčním obrazcem, uvedeným v tabulce IV.

25 Tabulka IV

Rentgenový difrakční obrazec nesolvatované krystalické formy IV

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 1,33864                | 71,31                      |
| 0,93598                | 33,16                      |
| 0,84625                | 2,08                       |
| 0,73888                | 7,57                       |
| 0,69907                | 5,80                       |
| 0,66346                | 51,04                      |
| 0,61717                | 29,57                      |
| 0,59975                | 5,67                       |
| 0,59135                | 9,87                       |
| 0,56467                | 38,47                      |
| 0,54773                | 10,54                      |
| 0,52994                | 4,74                       |
| 0,48680                | 4,03                       |
| 0,47910                | 5,98                       |
| 0,46614                | 57,50                      |
| 0,45052                | 5,75                       |
| 0,43701                | 9,03                       |
| 0,42516                | 69,99                      |
| 0,42059                | 57,64                      |
| 0,41740                | 65,07                      |
| 0,40819                | 12,44                      |
| 0,39673                | 22,53                      |
| 0,39318                | 100,00                     |
| 0,38775                | 9,07                       |
| 0,37096                | 33,37                      |

Tabulka IV - pokračování

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 0,36561                | 21,56                      |
| 0,35576                | 3,36                       |
| 0,35037                | 7,97                       |
| 0,34522                | 18,02                      |
| 0,34138                | 4,65                       |
| 0,32738                | 10,23                      |
| 0,31857                | 8,90                       |
| 0,31333                | 6,24                       |
| 0,30831                | 9,43                       |
| 0,30025                | 12,13                      |
| 0,29437                | 4,96                       |
| 0,28642                | 7,70                       |
| 0,27904                | 11,95                      |
| 0,27246                | 3,05                       |
| 0,26652                | 3,32                       |
| 0,25882                | 7,30                       |

- 5 Množství 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu v krystalickém produktu je hmotnostně alespoň 95 %.

Druhým způsobem přípravy nesolvatovaného krystalického produktu je krystalizace určitých solvatovaných forem 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo-  
10 [b]thiofenhydrochloridu. Obecně se solvatovaná hydrochloridová sůl rozpouští v horkém roztoku o teplotě přibližně 50 °C až teplotě zpětného toku směsi obsahující methanol a vodu, přičemž objemové množství vody je přibližně 3 až přibližně 10 %. Získaný roztok se může zfiltrovat k odstranění nerozpustných nečistot. Roztok nebo filtrát se zkoncentruje oddestilováním rozpouštědla za získání nesolvatovaného krystalického produktu. Tento nesolvatovaný  
15 krystalický produkt se izoluje za použití o sobě známých způsobů, například odfiltrováním a vysuší se. Horkého krystalizačního procesu ze systému methanol/voda se může používat pro přípravu nesolvatované krystalické formy z určitých krystalických solvátů, přičemž je teplota varu rozpouštědla v solvátu nižší než přibližně 85 °C.

- 20 Nesolvatovaný krystalický produkt podle vynálezu je mnohem čistší než produkt, připravovaný způsoby, popsány v literatuře. Produkt podle vynálezu je prost hliníkových nečistot a rovněž chlorovaných alifatických uhlovodíkových rozpouštědel a aromatických rozpouštědel. Nesolvatovaná, krystalická forma podle vynálezu je obzvláště výhodná pro výrobu farmaceutických prostředků.

25 Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Všechny acylační a dealkylační reakce se provádějí za pozitivního tlaku suchého dusíku. Všechny rozpouštědel a reakčních činidel se používá tak, jak jsou dostupné. Procenta jsou míněna hmotnostně s výjimkou rozpouštědel pro HPLC, kde jsou míněna objemově. Protonová nukleární  
30 magnetická rezonanční spektra (<sup>1</sup>H NMR) jsou získána na Brukerově AC-300 FTNMR spektrometru při 300,135 MHz.. Teploty tání jsou stanoveny diferenciální odečítací kalorimetrií (DSC) za použití zařízení TA Instrument DCS 2920 s uzavřenou komůrkou a za rychlosti ohřívání 2 °C/min. Rentgenová prášková difrakční spektra jsou získána za použití rentgenového práškového difraktometru Siemens D500 X-Ray Powder Diffraktometer s měděnou  
35 radiací a s detektorem Si(Li).

Refrakce se obvykle monitoruje pro ukončení za použití vysoce výkonné kapalinové chromatografie (HPLC). Reakce přípravy chloridu kyseliny, sloučeniny obecného vzorce III, kde znamená R<sup>6</sup> atom chloru, se monitoruje za použití sloupce Zorbax RX-C8 (25 cm x 4,6 cm vnitřní průměr, 5 μm částice), jakožto elučního činidla směsi se použije 60 mM fosfátu (monokaliumpodihydrogenfosfátu) a systému 10 mM oktansulfonát (hodnota pH 2,0)/acetonitril (60:40). Sloučenina obecného vzorce III se derivatizuje s methanolem a analyzuje se za použití methylesteru jakožto standardu. Reakce se monitoruje přidáním přibližně 0,3 ml roztoku chloridu kyseliny k 1 ml methanolu čistoty pro HPLC. Získaná směs se intenzivně protřepe a nechá se derivatizovat. Po 30 minutách se přidá acetonitril (6 ml) a pak se reakční směs zředí na 100 ml shora charakterizovaným elučním činidlem.

Acylace, dealkylace nebo acylační/dealkylační reakce se monitoruje k ukončení chromatografií HPLC. Vzorek reakční směsi se zkouší na sloupci Zorbax RX-C8 (25 cm x 4,6 cm vnitřní průměr, 5 μm částice), za použití v tabulce uvedeného gradientu elučního činidla.

#### Gradientový rozpouštědlový systém

| Čas v minutách | A (%) | B (%) |
|----------------|-------|-------|
| 0              | 60    | 40    |
| 5              | 60    | 40    |
| 10             | 45    | 55    |
| 20             | 38    | 62    |
| 25             | 45    | 55    |
| 32             | 45    | 55    |
| 37             | 60    | 40    |
| 42             | 60    | 40    |

A: 0,05 M kyselina chloristá (hodnota pH 2,0)

B: acetonitril

Reakční směs se analyzuje zředěním na 0,1 až 0,2 ml vzorku do 50 ml 60 : 40 směsi A/B. Podobným způsobem se připravují vzorky matečného louhu po překrytlování.

Množství (procentový obsah) 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu v krystalickém produktu (čistota) se stanovuje následujícím způsobem: Naváží se vzorek krystalické pevné látky (5 mg) do odměrné baňky o obsahu 100 ml a rozpustí se ve směsi objemově 70/30 75 mM kaliumfosfátového pufru (o hodnotě pH 2,0) a acetonitrilu. Alikvotní podíl tohoto roztoku (10 μl) se zkouší vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií HPLC za použití sloupce Zorbax RX-C8 (25 cm x 4,6 cm vnitřní průměr, 5 μm částice) a UV detekce (280 nm). Používá se následujícího gradientového rozpouštědlového systému:

#### Gradientový rozpouštědlový systém (čistota)

| Čas v minutách | A (%) | B (%) |
|----------------|-------|-------|
| 0              | 70    | 30    |
| 12             | 70    | 30    |
| 14             | 25    | 75    |
| 16             | 70    | 30    |
| 25             | 70    | 30    |

A: 75 M kaliumdihydrogenfosfát (hodnota pH 2,0)

B: acetonitril

Procentový obsah 6–hydroxy–2–(4–hydroxyfenyl)–3–[4–(2–piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]–thiofenhydrochloridu ve vzorku se vypočte za použití oblasti píku, smyčky (m) a záhytu (b) kalibrační křivky podle následující rovnice:

$$5 \quad \text{čistoty} = \frac{\text{oblast píku} - b}{m} \times \frac{\text{objem vzorku (ml)}}{\text{hmotnost vzorku (mg)}}$$

10 Množství (procentový obsah) rozpouštědla, například methanolu, ethanolu nebo 1,2–dichlor–ethanu, obsažené v krystalickém produktu, se stanovuje plynovou chromatografií. Odváží se vzorek krystalické pevné látky (50 mg) do odměrné baňky o obsahu 10 ml a rozpustí se v roztoku 2–butanolu (0,025 mg/ml) v dimethylsulfoxidu. Vzorek tohoto roztoku se analyzuje na plynovém chromatografu za použití sloupce DB Wax (30 m x 0,53 mm vnitřní průměr, 1 μm částice) za průtoku sloupcem 10 ml/min a plamenovou ionizační detekcí. Sloupec se vyhřeje na teplotu 15 35 až 230 °C v průběhu 12 minut. Stanoví se množství rozpouštědla porovnáním vnitřního standardu (2–butanol) za použití následující vztahu

$$20 \quad \% \text{ rozpouštědla} = \frac{C}{D} \times \frac{E}{F} \times \frac{G}{H} \times I$$

kde znamená

- 25 C poměr rozpouštědla ve vzorku  
 D střední poměr standardu pro specifický objem  
 E střední hmotnost standardu  
 F hmotnost vzorku (mg)  
 G objem vzorku (10 ml)  
 H objem standardu (10000 ml)  
 30 I čistota standardu (%)

### Příklady provedení vynálezu

35

#### Příprava I

##### 6–Methoxy–2–(4–methoxyfenyl)benzo[b]thiofen

40 Roztok 3–methoxybenzenthiole (100 g) a hydroxidu draselného (39,1 g) ve vodě (300 ml) se vnese do denaturovaného ethanolu (750 ml) a získaná směs se ochladí na teplotu 0 °C. Ochlazená reakční směs se zpracovává 4'–methoxyfenacylbromidem (164 g) v několika malých podílech. Po ukončeném přidávání se směs ochladí na dalších 10 minut a pak se nechá ohřát na teplotu 45 (200 ml). Získaná reakční směs se zpracuje ethylacetátem a fáze se rozdělí. Organická fáze se promyje vodou (dvakrát), roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát) a roztokem chloridu sodného (dvakrát). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří se k suchu ve vakuu, čímž se získají 202 g α–(3–methoxyfenylthio)–4–methoxyacetofenonu. Surový produkt se překrystaluje z methanolu a promyje se hexanem, čímž se získá 158 g produktu 50 o teplotě tání 53 °C.

55 Polyfosforečná kyselina (930 g) se zahřeje na teplotu 85 °C a zpracovává se shora připraveným meziproductem (124 g) po malých podílech v průběhu 30 minut. Když je přidávání ukončeno, nechá se reakční směs při teplotě 90 °C. Po dalších 45 minutách se reakční směs nechá ochladit na teplotu místnosti. Směs se zpracovává rozdrčeným ledem za současného chlazení v ledové

lázni. Získaná reakční směs se zpracuje vodou (100 ml) za vzniku lehce růžové sraženiny. Sraženina se izoluje odfiltrováním, promyje se vodou a methanolem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž se získá 119 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu. Tento surový produkt se suspenduje v horkém methanolu, zfiltruje se a promyje se studeným methanolem. Získaný pevný produkt se překrystaluje z ethylacetátu (4 litry), zfiltruje se, promyje se hexanem a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 68 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu o teplotě tání 187 až 190,5 °C.

## 10 Příprava 2

### Ethyl-4-(2-piperidinethoxy)benzoát

Směs ethyl-4-hydroxybenzoátu (8,31 g), 1-(2-chlorethyl)piperidinmonohydrochloridu (10,13 g), uhličitanu draselného (16,59 g) a methylethylketonu (60 ml) se zahřeje na teplotu 80 °C. Po jedné hodině se reakční směs ochladí na teplotu přibližně 55 °C a zpracovává se dalším 1-(2-chlorethyl)piperidinmonohydrochloridem (0,92 g). Získaná reakční směs se zahřeje na teplotu 80 °C. Reakční směs se monitoruje chromatografií v tenké vrstvě (TLC) za použití silikagelových destiček a systému ethylacetát/acetonitril/triethylamin (objemově 10 : 6 : 1). Přidá se další 1-(2-chlorethyl)piperidinmonohydrochlorid až do spotřebování výchozího ethyl-4-hydroxybenzoátového esteru. Po ukončení reakce se reakční směs zpracovává vodou (60 ml) a nechá se stát při teplotě místnosti. Vodná vrstva se vyhodí a organická vrstva se zkoncentruje ve vakuu při teplotě 40 °C a tlaku 5,332 kPa. Získaný olej se používá v dalším stupni bez dalšího čištění.

## Příprava 3

### Hydrochlorid 4-(2-piperidinethoxy)benzoové kyseliny

Roztok ethyl-4-(2-piperidinethoxy)benzoátu, připraveného podle shora uvedené „Přípravy 2“ (přibližně 13,87 g) v methanolu (30 ml) se zpracovává 3N roztokem hydroxidu sodného (15 ml) a zahřeje se na teplotu 40 °C. Po 4,5 hodinách se přidá voda (40 ml). Získaná směs se ochladí na teplotu 5 až 10 °C a pomalu se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (18 ml). V průběhu okyselování vykristaluje hydrochlorid 4-(2-piperidinethoxy)benzoové kyseliny. Krystalický produkt se oddělí odfiltrováním a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 až 50 °C, čímž se získá v 83% výtěžku hydrochlorid 4-(2-piperidinethoxy)benzoové kyseliny o teplotě tání 270 až 271 °C.

## Příprava 4

### Hydrochlorid 4-(2-piperidinethoxy)benzoylchloridu

Roztok hydrochloridu 4-(2-piperidinethoxy)benzoové kyseliny, připraveného podle shora uvedené „Přípravy 3“ (30,01 g) a dimethylformamidu (2 ml) v methylenchloridu (500 ml) se zpracovává oxalylchloridem (10,5 ml) po dobu 30 až 35 minut. Míchá se po dobu přibližně 18 hodin, přičemž se reakční směs zkouší na ukončení reakce chromatografií HPLC. Může se přidat další oxalylchlorid do reakční směsi, pokud je ještě přítomna výchozí karboxylová kyselina. Po ukončení reakce se reakční roztok odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu (200 ml) a získaný roztok se odpaří k suchu. Toto rozpouštění a odpařování se opakuje tak dlouho, až se získá hydrochlorid 4-(2-piperidinethoxy)benzoylchloridu v pevné podobě. Hydrochlorid 4-(2-piperidinethoxy)benzoylchloridu se může skladovat v podobě pevné látky nebo jakožto 0,2M roztok v methylenchloridu (500 ml).

## Příklad 1

6-Methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid

5

Směs sloučeniny připravené způsobem podle „Přípravy 1“ (8,46 g) a hydrochloridu 4-(2-piperidinoethoxy)benzoylchloridu, připraveného způsobem podle „Přípravy 4“ (10,0 g) v methylenchloridu (350 ml) se ochladí na teplotu 20 až 25 °C. Chladná reakční směs se zpracovává chloridem boritým (2,6 ml) a získaná směs se mechanicky míchá. Reakce se monitoruje chromatografií HPLC za shora popsáných podmínek. Po 85 minutách je in situ HPLC výtěžek se zřetelem na 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiofenový standard 88%.

## 15 Příklad 2

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid 1,2-dichlorethanový solvát (krystalická forma I)

20 Roztok 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu (2,0 g) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se zpracovává chloridem boritým (2,0 ml). Získaná reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě 35 °C. S touto reakční směsí se zpracovává směs ethanolu a methanolu (10 ml, 95 : 5, 3A), čímž se reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku. Po ukončeném přidávání se získaná krystalická suspenze míchá při teplotě 25 °C. Po jedné hodině se krystalický produkt odfiltruje, promyje se studeným ethanolem (10 ml) a vysuší se při teplotě 40 °C ve vakuu, čímž se získá 1,78 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid 1,2-dichlorethanový solvát (krystalická forma I). Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce I. Teplota tání je 255 °C. Čistota 80,2 %.

30

1,2-dichlorethan: 7,5 % (plynová chromatografie)

## Příklad 3

35

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid methylenchloridový solvát (krystalická forma III)

Směs sloučeniny připravené způsobem podle „Přípravy 1“ (7,54 g) v methylenchloridu (10 ml) a hydrochloridu 4-(2-piperidinoethoxy)benzoylchloridu, připraveného způsobem podle „Přípravy 4“ (140 ml 0,21 M roztoku v methylenchloridu) se vnese do utěsněné reakční nádoby (Hastalloy Parr). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a zpracovává se chloridem boritým (7,2 ml). Získaná směs se míchá při teplotě místnosti. Po třech hodinách se reakční směs chladí v ledové lázni po dobu 10 minut. Druhý díl chloridu boritého (4,8 ml) se přidá do reakční směsi a směs se zahřeje na teplotu 75 °C. Po 2,5 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu 15 °C. Studená směs se zpracovává tetrahydrofuranem (15 ml) a methanolem (45 ml). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 18 °C za vytvoření krystalické pevné látky. Krystalická pevná látka se oddělí filtrací, propláchně se studeným methanolem (45 ml) a suší se ve vakuu při teplotě 40 °C po dobu 18 hodin, čímž se získá 12,5 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, methylenchloridového solvátu (krystalická forma III). Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce III.

50

Teplota tání je 207 °C.

Čistota 81,8 %.

55 Methylenchlorid: 0,4 molární ekvivalenty (<sup>1</sup>H-NMR)

## Příklad 4

5 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid  
1,2-dichlorethanový solvát (krystalická forma I)

Směs sloučeniny připravené způsobem podle „Přípravy 5“ (15 g) a dimethylformamidu (0,2 ml)  
v 1,2-dichlorethanu (250 ml) se ochladí na teplotu 0 °C. Fosgen (8,25 ml) se kondenzuje ve  
10 studené, opláštěné dávkovací nálevce (-10 °C) a přidá se do chladné směsi v průběhu dvou  
minut. Získaná směs se zahřeje na teplotu 47 °C. Po Přibližně dvou a půl hodinách se zkoumá,  
zdali je reakce ukončena chromatografií HPLC. Další fosgen se může přidat k dovedení reakce  
do konce. Nadbytek fosgenu se odstraní vakuovou destilací při teplotě 30 až 32 °C a za tlaku  
14 až 14,7 kPa.

15 Po třech až čtyřech hodinách se reakční roztok zpracovává sloučeninou podle „Přípravy 1“  
(13,52 g). Získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Chlorid boritý (12,8 ml) z kondenzuje  
v odměrném válci a přidá se do chladné reakční směsi. Po osmi hodinách při teplotě 0 °C se  
reakční roztok zpracuje přidavným chloridem boritým (12,8 ml). Získaný roztok se ohřeje na  
teplotu 30 °C. Po 15 hodinách se monitoruje ukončení reakce chromatografií HPLC.

20 Směs ethanolu a methanolu (125 ml, 95 : 5, 3A) se zahřeje na teplotu zpětného toku a přidává se  
do ní shora připravený produkt v průběhu 60 minut. Po ukončeném přidávání se acylační/  
demethylační reakční baňka propláchne přidavným 3A ethanolem (30 ml). Získaná suspenze se  
nechá ochladit na teplotu místnosti za míchání. Ponechá se po dobu jedné hodiny při teplotě  
25 místnosti, krystalický produkt se odfiltruje a promyje se 3A ethanolem (75 ml) a vysuší se při  
teplotě 40 °C ve vakuu, čímž se získá 25,9 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-  
ethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, 1,2-dichlorethanového solvátu (krystalická forma  
I). Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce I. Teplota tání je 281 °C.

30 Čistota 87,1 %.  
1,2-dichlorethan: 0,55 molárních ekvivalentů (<sup>1</sup>H NMR)

## Příklad 5

35 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid  
1,2-dichlorethanový solvát (krystalická forma II)

Směs sloučeniny připravené způsobem podle „Přípravy 1“ (2,92 g), hydrochloridu 4-(2-  
40 piperidinethoxy)benzoylchloridu, připraveného způsobem podle „Přípravy 4“ (3,45 g) a 1,2-di-  
chlorethanu (52 ml) se ochladí na teplotu 0 °C. Plynný chlorid boritý se z kondenzuje ve  
chladném odměrném válci (2,8 ml) a přidá se do shora uvedené studené směsi. Po osmi hodinách  
při teplotě 0 °C se reakční směs zpracuje dalším chloridem boritým (2,8 ml). Získaný roztok se  
ohřeje na teplotu 35 °C. Po 16 hodinách je reakce ukončena.

45 Methanol (30 ml) se zpracovává s reakční směsí po dobu 20 minut, přičemž se methanol zahřeje  
na teplotu zpětného toku. Získaná suspenze se míchá při teplotě 25 °C. Po jedné hodině se  
krystalický produkt se odfiltruje a promyje se studeným methanolem (8 ml) a vysuší se při  
50 teplotě 40 °C ve vakuu, čímž se získá 5,14 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-  
ethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, 1,2-dichlorethanového solvátu (krystalická forma  
II). Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce II. Teplota tání je 225 °C.

Čistota 86,8 %.  
1,2-dichlorethan: 6,5 % (plynová chromatografie)

55

## Příklad 6

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid

5  
10  
15  
Sloučenina, připravená způsobem podle příkladu 4 (4,0 g), se suspenduje v methanolu (30 ml) při teplotě místnosti. Získaná směs se smíchá s roztokem hydroxidu sodného (0,313 g) v methanolu (10 ml). Po ukončeném rozpouštění se do roztoku přidá aktivované uhlí (0,4 g, Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI). Po 30 minutách se suspenze zfiltruje přes filtrační papír Whatman #1, předběžně povlečený křemelinou (Hyflo Super Cel<sup>®</sup>, Aldrich Chem. Co.). Filtrační koláč se promyje methanolem (10 ml). Spojený filtrát se zpracuje (po kapkách) 2N kyselinou chlorovodíkovou (4 ml). Získaná suspenze se míchá po dobu 60 minut při teplotě místnosti a zfiltruje se. Filtrační koláč se promyje studeným methanolem (14 ml, 0 °C) a suší se ve vakuu při teplotě 60 °C po dobu 18 hodin, čímž se získají 3 g nečistě bílého lehkého prášku. Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce IV. Teplota tání je 262 °C.

Čistota 99,1 %.

Příbuzné látky: 0,85 %.

20

## Příklad 7

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid, 1,2-dichlorethanový solvát (krystalická forma I)

25

30  
35  
40  
Připraví se nasycený roztok 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiofenhydrochloridu mícháním suspenze sloučeniny, připravené způsobem podle příkladu 6, v methanolu při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje přes filtrační papír Whatman #1. Část filtrátu (20 až 25 ml) se vnese do Erlenmayerovy baňky o obsahu 50 ml. Baňka se umístí do skleněné nádoby (88,90 x 101,6 mm) obsahující 1,2-dichlorethan (přibližně 10 ml). Nádoba se utěsní a souprava se nechá stát při teplotě místnosti. Po 24 hodinách jednotlivé krystaly vykrystalují z methanolového roztoku. Tyto krystaly se oddělí filtrací a vysuší se ve vakuu. Teplota tání je 273 °C. Krystalická struktura se stanovuje automatizovaným difraktometrem společnosti Siemens R3m/V za použití monochromatického záření mědi (lambda = 0,154178 nm). Krystalická struktura se řeší za použití přímých způsobů rutinního TREF programu SHELXTL PLUS. Posouzení matrice metodu nejmenších čtverců se provádí s anizotropickým teplotním faktorem pro všechny atomy s výjimkou vodíkových, které jsou zahrnuty ve vypočtených polohách s izotropickými teplotními faktory. Konečný R-faktor je 8,02 %.

40

Údaje o krystalu

Prostorová skupina

Rozměry mřížky

C2/C

a = 2,0720 (7) nm

b = 0,9492 (2) nm

c = 2,8711 (4) nm

$\beta = 96,50 (2)^\circ$

Objem

561 (2) nm<sup>3</sup>

Hustota

1,409 mg/m<sup>3</sup>

Součinitel adsorpce

3,951 mm<sup>-1</sup>

Rentgenová struktura jasně dokládá, že krystalickým produktem je 1,2-dichlorethanový solvát mající 1 : 2 poměr molekul 1,2-dichlorethanu k molekulám 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu.

45

## Příklad 8

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid  
1,2,3-trichlorpropanový solvát (krystalická forma II)

5 Směs sloučeniny připravené způsobem podle „Přípravy 1“ (2,70 g), hydrochloridu 4-(2-piperidinethoxy)benzoylchloridu, připraveného způsobem podle „Přípravy 4“ (3,60 g) a 1,2,3-trichlorpropanu (50 ml) se zpracovává chloridem boritým (2,6 ml). Po třech hodinách při teplotě 20 až 25 °C se reakční směs zpracuje dalším chloridem boritým (2,6 ml). Po přibližně  
10 18 hodinách se reakční směs zpracovává tetrahydrofuranem (15 ml), načež se pomalu přidává methanol (15 ml). Když je toto přidávání ukončeno, míchá se získaná reakční směs při teplotě místnosti. Po jedné hodině se krystalický produkt se odfiltruje a promyje se studeným methanolem (10 ml) a vysuší se při teplotě 50 °C ve vakuu, čímž se získá 4,13 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu, 1,2,3-tri-  
15 chlorpropanového solvátu (krystalická forma II). Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce II. Teplota tání je 236 °C.

Čistota 78,9 %.

1,2,3-Trichlorpropan: 0,5 molárních ekvivalentů (<sup>1</sup>H NMR)

20

## Příklad 9

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid  
25 chloroformový solvát (krystalická forma III)

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid  
chloroformový solvát (krystalická forma III) (4,42 g) se připraví způsobem podle příkladu 8 s tou  
výjimkou, že se jako rozpouštědla použije chloroformu (50 ml). Rentgenový difrakční obrazec je  
30 stejný, jako je uvedeno v tabulce III. Teplota tání je 258 °C.

Čistota 80,4 %.

Chloroform: 0,42 molárních ekvivalentů (<sup>1</sup>H NMR)

35

## Příklad 10

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid

40 Roztok hydroxidu sodného (0,313 g) v methanolu (10 ml) se zředí přídavným methanolem (50 ml). Tento roztok se zpracovává sloučeninou, připravenou způsobem podle příkladu 5 (4,0 g). Po 45 minutách při teplotě místnosti se roztok zfiltruje (filtrační papír Whatman #1) a filtrační papír se promyje methanolem (3 ml). Filtrát se zpracuje 2N kyselinou chlorovodíkovou (4 ml) za získání suspenze krystalů. Po jedné a půl hodině se krystalický produkt odfiltruje,  
45 promyje se methanolem (5 ml) a vysuší se ve vakuu při teplotě 45 až 50 °C, čímž se získá 2,103 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu. Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce IV. Teplota tání je 261 °C.

50 Čistota 96,5 %.

## Příklad 11

## 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochlorid

5 Směs sloučeniny připravené způsobem podle příkladu 4 (50 g) v methanolu (1125 ml) a vody (60 ml) se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku až do úplného rozpuštění pevné látky. Horký roztok se zfiltruje (filtrační papír Whatman #1) a zbytek se promyje methanolem (200 ml). Spojené filtráty se zkoncentrují destilací k odstranění 1207 ml destilátu. V průběhu destilace začne krystalizace. Získaná suspenze se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se. Krystalický produkt se promyje studeným (0 °C) methanolem (170 ml) a suší se ve vakuu při teplotě 60 °C  
10 po dobu 18 hodin za mírného zavádění dusíku, čímž se získá 38,79 g 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenhydrochloridu ve formě tříslově zbarveného, volně tekoucího prášku. Rentgenový difrakční obrazec je stejný, jako je uvedeno v tabulce IV. Teplota tání je 275,6 °C.

15

Čistota 99,4 %.

Zbytkový methanol: nižší než 0,0 % (plynová chromatografie)

Příbuzné látky. 0,51 % (chromatografie HPLC)

20

Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenů a krystalických solvátů jejich adiční soli s kyselinou, vhodných díky své vysoké čistotě pro výrobu  
25 farmaceutických prostředků.

30

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Krystalický solvát 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiofenhydrochloridu mající následující rentgenový difrakční obrazec při ozáření mědí

35

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 1,04311                | 22,64                      |
| 0,89173                | 10,73                      |
| 0,84765                | 5,31                       |
| 0,80095                | 50,39                      |
| 0,73068                | 4,23                       |
| 0,66094                | 79,23                      |
| 0,56196                | 22,34                      |
| 0,54223                | 89,86                      |
| 0,51959                | 11,81                      |
| 0,50746                | 74,90                      |
| 0,48017                | 100,00                     |
| 0,47262                | 57,97                      |
| 0,46569                | 53,35                      |
| 0,45378                | 96,75                      |
| 0,44376                | 10,83                      |
| 0,43397                | 56,89                      |
| 0,42782                | 48,23                      |
| 0,42129                | 40,94                      |

## Pokračování

| vzdálenost d-čar<br>nm | I/I <sub>0</sub><br>(x100) |
|------------------------|----------------------------|
| 0,41037                | 12,80                      |
| 0,39880                | 14,76                      |
| 0,38863                | 8,17                       |
| 0,37999                | 42,13                      |
| 0,37662                | 57,09                      |
| 0,36738                | 38,58                      |
| 0,35701                | 18,50                      |
| 0,35393                | 19,00                      |
| 0,34662                | 39,57                      |
| 0,33867                | 5,02                       |
| 0,33321                | 4,33                       |
| 0,32686                | 6,79                       |
| 0,31535                | 14,86                      |
| 0,30450                | 13,58                      |
| 0,29028                | 12,30                      |
| 0,28302                | 19,59                      |
| 0,27544                | 12,30                      |
| 0,26366                | 6,89.                      |

- 5 2. Krystalický solvát podle nároku 1, kterým je 1,2-dichlorethanový nebo 1,2,3-trichlorpropanový solvát.

10

---

Konec dokumentu

---