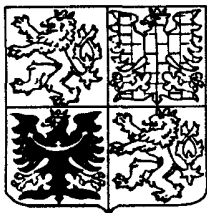


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 27.02.96
(32) 28.02.95, 03.11.95, 03.11.95, 03.11.95, 03.11.95, 03.11.95,
03.11.95, 03.11.95
(31) 95/396401, 95/552636, 95/552679, 95/554223, 95/552760,
95/552890, 95/552564, 95/552565
(33) US, US, US, US, US, US, US, US
(40) 11.09.96

(21) 588-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 213/02

C 07 D 333/52

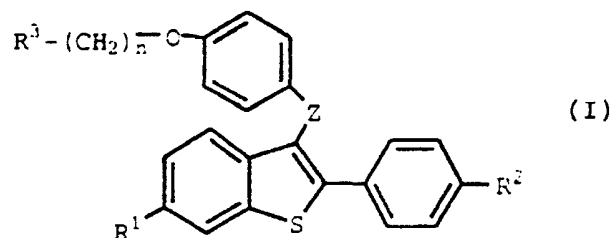
A 61 K 31/38

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

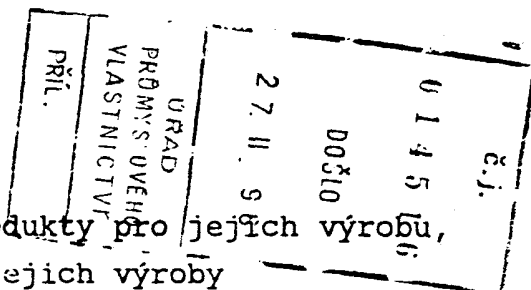
(72) Palkowitz David Alan, Carmel, IN, US;
Thrasher Kenneth Jeff, Indianapolis, IN, US;

(54) Benzothiofenové sloučeniny, meziprodukty pro
jejich výrobu, prostředky je obsahující a způsob
jejich výroby

(57) Farmaceuticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I, ve
kterém R^1 znamená -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅,
-OCO(C₁-C₆ alkyl) nebo -OSO₂(C₂-C₆ alkyl), R^2 znamená
-H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl)
nebo -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) nebo halogen, R^3 znamená 1-pi-
peridyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-
pyrrolidinyl, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu,
diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-he-
xamethyleniminoskupinu, n znamená 2 nebo 3 a Z znamená
-O- nebo -S-, a jejich farmaceuticky přijatelných solí.
Farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin obecného
vzorce I.



588-96



Benzothiofenové sloučeniny, meziprodukty pro jejich výrobu, prostředky je obsahující a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Tato přihláška je pokračující částí USSN 08/396 401, která byla podána dne 28. února 1995 a nyní je ještě v řízení.

Tento vynález se týká oblasti farmacie a organické chemie a skýtá nové benzothiofenové sloučeniny, které jsou vhodné pro ošetřování různých lékařských indikací, spojených s postmenopauzálním syndromem, fibroidním onemocněním dělohy, endometriózou a aortální proliferací buněk hladkého svalstva. Tento vynález se dále týká meziproduktů vhodných pro výrobu farmaceuticky aktivních sloučenin podle tohoto vynálezu a farmaceutických prostředků.

Dosavadní stav techniky

"Postmenopausální syndrom" je výraz, který se používá k popisu různých patologických stavů, které často nepříznivě působí na ženy, které vstupují nebo u kterých je ukončena fyziologická metamorfóza známá jako menopauza. Ačkoliv řada patologií je pozorována při použití tohoto výrazu, tři hlavní účinky postmenopausálního syndromu jsou zdrojem největšího dlouhotrvajícího lékařského znepokojení: osteoporóza, kardiovaskulární účinky, jako hyperlipidemie a rakovina závislá na estrogeneru, zvláště rakovina prsu a rakovina dělohy.

Osteoporóza popisuje skupinu chorob, které vznikají

z různých etiologií, ale které jsou charakterizovány čistou ztrátou kostní hmoty na jednotku objemu. Následek této ztráty kostní hmoty a výsledné zlomení kosti je selháním kostry, které poskytuje příslušnou strukturální podporu tělu. Jeden z nejběžnějších typů osteoporózy je spojen s menopauzou. Většina žen ztrácí od přibližně 20 do zhruba 60 % kostní hmoty v trabekulární části kosti během 3 až 6 let po odeznění menstruace. Tato rychlá ztráta je obecně spojena se vzrůstem resorpce a formace kostí. Avšak resorpční cyklus má dominantnější postavení a výsledkem je čistá ztráta kostní hmoty. Osteoporóza je obecná a vážná choroba postmenopausálních žen.

Odhaduje se, že je přibližně 25 milionů žen v samotných Spojených státech, které jsou postiženy touto chorobou. Výsledky osteoporózy jsou osobně škodlivé a také jsou považovány za velikou ekonomickou ztrátu v důsledku své chroničnosti a potřeby rozsáhlé a dlouhodobé podpory (hospitalizace a domácí péče zajišťovaná zdravotními sestrami) pro následné nemoci. To je zvláště pravdivé u straších pacientů. Kromě toho třebaže osteoporóza není obecně pokládána za stav ohrožující život, 20 až 30% rozsah úmrtnosti je ve vztahu ke zlomeninám kostí u starších žen. Velké procento z tohoto rozsahu úmrtnosti se může přímo spojovat s postmenopausální osteoporózou.

Nejzranitelnější tkáň v kosti, na kterou působí postmenopausální osteoporóza, je trabekulární kost. Tato tkáň se často označuje jako houbovitá nebo mřížkovitá kost a je zvláště nahromaděna blízko konců kosti (blízko kloubů) a v obratlích páteře. Trabekulární tkáň je charakterizována malými osteoidními strukturami, které jsou propojeny navzájem, stejně jako tuhou a hustou kortikální tkání, která

vytváří vnější povrch kosti a střed diafýzy. Tato navzájem spojená síť trabeculae poskytuje laterální podporu vnější kortikální struktury a je rozhodující pro biomechanickou sílu celkové struktury. Při postmenopausální osteoporóze je prvotní čistá resorpce a ztáta trabeculae, co vede k selhání a zlomeninám kostí. Ve čisté ztráty trabeculae u postmenopausálních žen není překvapující, že nejběžnější zlomeniny jsou ty, které jsou spojeny s kostmi, které jsou vysoce závislé na trabekulárním nosiči, například obratlích, kostech šije nesoucích hmotnost, stejně jako stehenní kosti a předloktí. Opravdu zlomeniny kyčle, collies-fraktury a zlomeniny vzniklé vertebrálním rozdrčením jsou charakteristické znaky postmenopausální osteoporózy.

V současnosti je pouze obecně přijatelnou metodou pro ošetřování postmenopausální osteoporózy terapie nahrazující estrogen. Třebaže terapie je obecně úspěšná, pacientek, kterým vyhovuje tato terapie je málo, především proto, že ošetření estrogenem často vytváří nežádoucí vedlejší účinky.

V celém premenopausálním období má většina žen menší příznaky kardiovaskulárních chorob než jaké mají muži porovnatelného věku. Po menopause však rozsah kardiovaskulárních chorob u žen pomalu vzrůstá na odpovídající rozsah zřejmý u mužů. Tato ztráta ochrany je spojována se ztrátou estrogenu a zvláště se ztrátou estrogení schopnosti regulovat úroveň serových lipidů. Povaze estrogení schopnosti regulovat serové lipidy se dobře nerozumí, ale evidence údajů ukazuje, že estrogen může regulovat receptory lipidů o nízké hustotě (LDL) v játrech, pro odstraňování přebytku cholesterolu. Kromě toho se u estrogenu ukazuje, že má určité účinný při biosyntéze cholesterolu, a má také jiné příznivé účinky na kardiovaskulární zdraví.

V literatuře je uvedeno, že postmenopausální ženy dodržující terapii náhrady estrogenu, dosahují naopak hladiny serových lipidů blíží se ke koncentracím této látky v premenopausálním stavu. Tak estrogen by se ukazoval být příznivým pro ošetření tohoto stavu. Avšak pro řadu žen nejsou přijatelné vedlejší účinky terapie náhrady estrogenu, co omezuje použití této terapie. Ideální terapií pro tento stav by byl přípravek, který by reguloval hladinu serových lipidů, jako působí estrogen, ale který by se vyhnul vedlejším účinkům a nebezpečí spojenému s estrogenovou terapií.

Třetí hlavní patologií spojenou s postmenopausálním syndromem je rakovina prsu závislá na estrogenu a rakovina závislá na estrogenu jiných orgánů, jako dělohy, která se vyskytuje v menším rozsahu. Ačkoli takové neoplasmy nejsou samy omezeny na postmenopausální ženy, více převažují u starší, postmenopausální populace. Současná chemoterapie těchto rakovin v důležitém rozsahu je odkázána na použití antiestrogenních sloučenin, jako je například tamoxifen. Třebaže takové smíšené agonist-antagonisty mají příznivé účinky na ošetřování těchto rakovin a vedlejší účinky estrogenu jsou tolerovatelné v akutních situacích ohrožujících život, nejsou ideální. Například tyto přípravky mají stimulační účinky na některé populace rakovinných buněk v děloze, v důsledku jejich estrogenních (agonistických) vlastností a mohou být proto v některých případech kontraproduktivní. Lepší terapie pro ošetřování těchto rakovin by představovaly přípravky, kterými by byly antiestrogenní sloučeniny, které by měly zanedbatelné nebo žádné agonistické vlastnosti na reprodukční tkáň.

V odezvu na jasnou potřebu nových farmaceutických

prostředků, které jsou schopné zmírnit příznaky, mimo jiné postmenopausální syndrom, tento vynález poskytuje nové benzothiofenové sloučeniny, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a způsoby pro použití takových sloučenin pro ošetřování postmenopausálního syndromu a jiných patologických stavů souvisejících s estrogenem, jako stavů zmíněných dále.

Děložní fibróza (uterinní fibroidní choroba) je starý a stále přítomný klinický problém, který přichází pod různými jmény, včetně uterinního fibroidního onemocnění, děložní hypertrofie, děložní leiomyomatie, hypertrofie myometrie, fibrositidy dělohy a vláknité metritidy. V podstatě děložní fibróza je stav, kdy došlo k nevhodnému uložení fibroidní tkáně na stěně dělohy.

Tento stav je příčinou dysmenorrhei a neplodnosti u žen. Přesné příčiny tohoto stavu se špatně rozumí, ale jsou navrženy důkazy, že jde o nevhodnou odezvu fibroidní tkáně na estrogen. Takový stav se dosahuje u králíků denním podáváním estrogenu po dobu 3 měsíců. U morčat se stav vytvoří denním podáváním estrogenu po dobu 4 měsíců. Dále u krys estrogen je příčinou podobné hypertrofie.

Nejběžnější ošetření děložní fibrózy zahrnuje chirurgické postupy, které jsou jak nákladné, tak někdy vytvářejí zdroj komplikací, jako vznik abdominálních adhezí a infekcí. U některých pacientek je počáteční chirurgický zákrok pouze dočasným ošetřením a fibroidy znovu rostou. V takových případech se provádí hysterektomie, která účinně ukončí fibroidy, ale také reprodukční život pacientky. Také se mohou podávat hormonové antagonisty příbuzné gonadotropinu, avšak jejich použití je již omezeno skutečností, že

mohou vést k osteoporóze. Tak vzniká potřeba nových metod pro ošetřování děložní fibrózy a způsoby podle tohoto vynálezu tuto potřebu uspokojují.

Endometrióza je stav těžké dysmenorrhei, který je doprovázen těžkými bolestmi, krvácením do endometriální hmoty nebo peritoneální dutiny a často vede k neplodnosti. Příčina příznaků tohoto stavu se zdá být v ektopickém endometriálním růstu, který nevhodně odpovídá na normální hormonální řízení a je umístěn v nevhodných tkáních. V důsledku nevhodného umístění endometriálního růstu, tkáň ukazuje začátek lokální odezvy podobné zánětu, která zapříčiňuje makrofágovou infiltraci a kaskádu příhod vedoucích k iniciaci bolestivé odezvy. Přesná etiologie této choroby není dobře známa a její ošetřování hormonální terapií je škodlivé, slabě vyjádřeno, a vyznačuje se řadou nežádoucích a snad škodlivých vedlejších účinků.

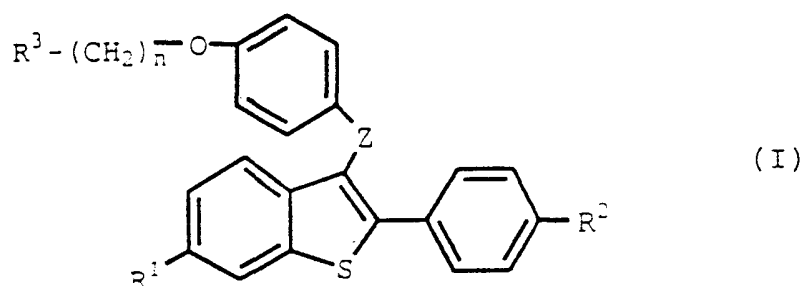
Jedním z ošetřování této choroby je použití nízké dávky estrogeneru k potlačení endometriálního růstu přes negativní zpětný účinek na centrální uvolňování gonadotropinu a následující ovariální produkci estrogeneru, avšak někdy je nezbytné použití kontinuálního přísunu estrogeneru ke kontrole příznaků. Toto použití estrogeneru může často vést k nežádoucím vedlejším účinkům a rovněž k nebezpečí endometriální rakoviny.

Jiné ošetření spočívá v nepřetržitém podávání progestinů, které vyvolává amenorrheu a potlačení produkce ovariálního estrogeneru může být příčinou regrese endometriálního růstu. Použití trvalé progestinové terapie je často spojeno s nežádoucími vedlejšími účinky progestinů na centrální nervový systém a často vede k neplodnosti v důsledku potlačení funkce vaječníků.

Třetí ošetřování spočívá v podávání slabých androgenů, které jsou účinné při potlačování endometriózy, avšak vyvolávají řadu vážných maskulinizačních účinků. Některá z těchto ošetření endometriózy mají také za následek mírný stupeň úbytku kostí, spojený s kontinuální terapií. Proto jsou žádoucí nové metody ošetřování endometriózy.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

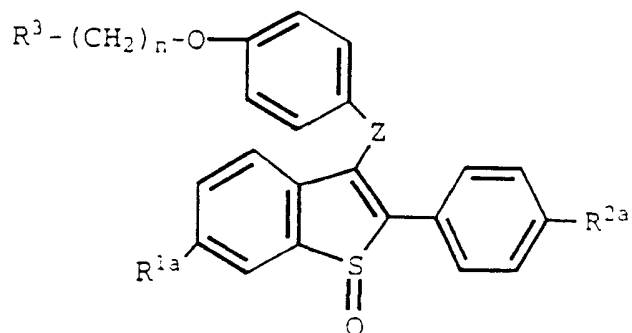
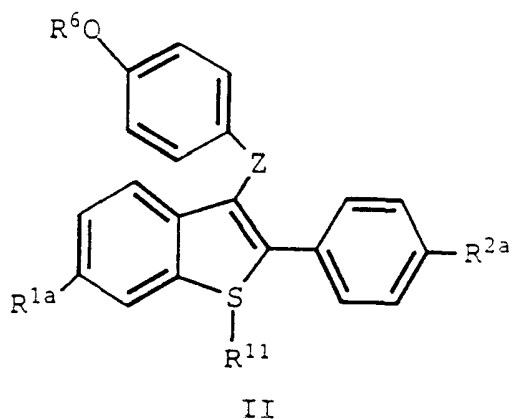
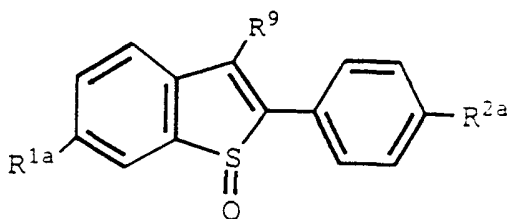
- R^1 znamená -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl) nebo -OSO₂(C₂-C₆ alkyl),
- R^2 znamená -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl) nebo -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) nebo halogen,
- R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

n znamená 2 nebo 3 a

Z znamená -O- nebo -S-,

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

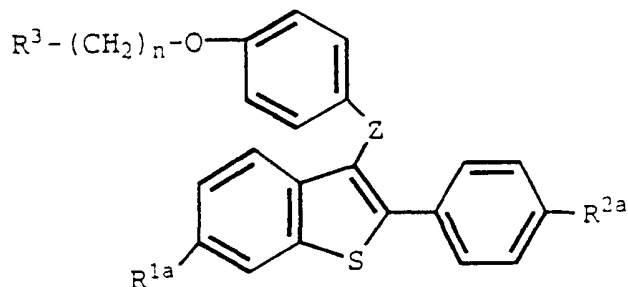
Tento vynález se dále týká meziproduktů, které jsou vhodné pro výrobu farmaceuticky aktivních sloučenin podle tohoto vynálezu, z nich některé jsou také farmaceuticky aktivní:



ve kterých

- R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^7$,
kde R^7 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,
- R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu
vzorce $-OR^8$,
kde R^8 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,
- R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-
-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morfolino-
skupinu, dimethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu
nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,
- R^6 znamená atom vodíku nebo skupinu chránící
hydroxyskupinu, která se může selektivně odstranit,
- R^9 znamená odštěpitelnou skupinu,
- R^{11} buď neexistuje nebo znamená skupinu vzorce $=O$,
- n představuje číslo 2 nebo 3 a
- Z znamená skupinu vzorce $-O-$ nebo $-S-$,
nebo jde o jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález také poskytuje způsob výroby sloučenin
obecného vzorce



ve kterém

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^{7a}$,

kde R^{7a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce $-OR^{8a}$, kde R^{8a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

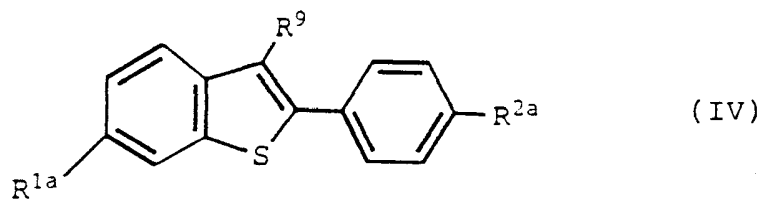
R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinoskupinu, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinoskupinu, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

n představuje číslo 2 nebo 3 a

Z znamená skupinu vzorce $-O-$ nebo $-S-$,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, který spočívá v tom, že se

a) oxiduje atom síry ve sloučenině obecného vzorce IV

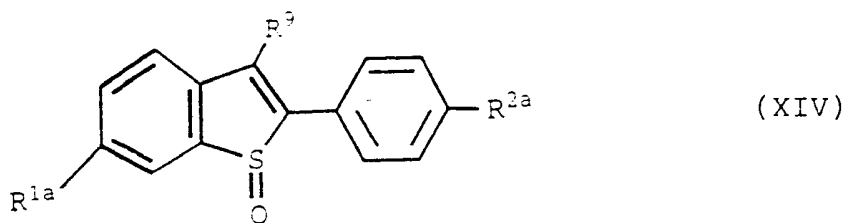


ve kterém

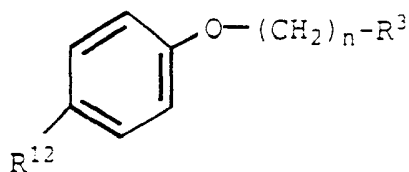
R^{1a} a R^{2a} mají význam uvedený výše a

R^9 představuje odštěpitelnou skupinu,

b) nechá reagovat sloučenina ze stupně a), tedy sloučenina obecného vzorce XIV



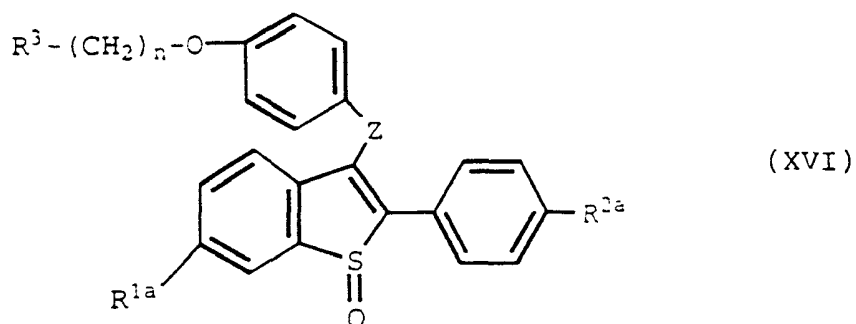
s nukleofilní skupinou sloučeniny obecného vzorce



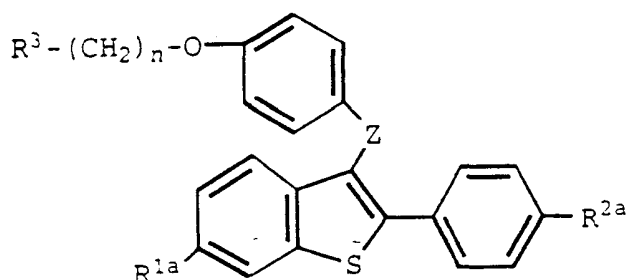
ve kterém

R^{12} znamená skupinu vzorce -OH nebo -SH,

c) redukuje sloučenina ze stupně b), tedy sloučenina obecného vzorce XVI



za vzniku sloučeniny obecného vzorce



d) ze sloučeniny ze stupně c) popřípadě odstraní skupiny chránící hydroxyskupinu na R^{1a} a/nebo R^{2a} , pokud jsou přítomny, a

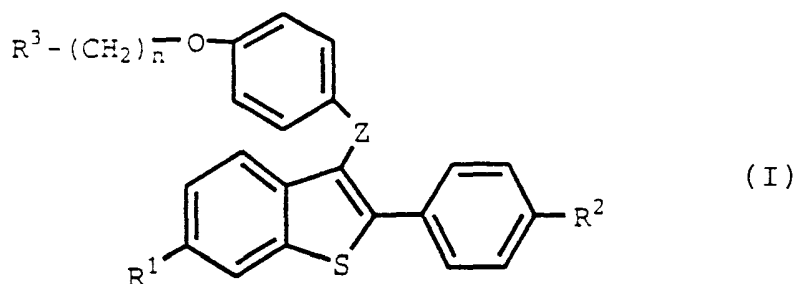
e) popřípadě . . nechá vytvořit sůl sloučeniny ze stupně c) nebo d).

Tento vynález se dále týká farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I a popřípadě obsahují estrogen nebo progestin, stejně jako použití takových sloučenin samotných nebo v kombinaci s estrogenem nebo progestinem, ke zmírnění příznaků postmenopausálního syndromu, zvláště osteoporózy,

kardiovaskulárních stavů příbuzných stavům patologickým a rakoviny závislé na estrogenu. Jak se zde používá, výraz "estrogen" zahrnuje steroidní sloučeniny, které mají estrogenní aktivitu, jakou má například 17β -estradiol, estron, konjugovaný estrogen (Premarin^R), koňský estrogen 17β -ethinylestradiol a podobné sloučeniny. Jak se zde používá, výraz "progestin" zahrnuje sloučeniny, které mají progestacionální aktivitu, jakou má například progesteron, norethylnodrel, nongestrel, megestrol acetát, norethindron a podobné sloučeniny.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také vhodné k inhibici děložní fibroidní choroby a endometriózy u žen a aortální proliferace buněk hladkého svalstva, zvláště restenózy, u lidí.

Z jednoho hlediska tento vynález zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená -H, -OH, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-OCOC_6H_5$, $-OCO(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ nebo $-OSO_2(C_2-C_6 \text{ alkyl})$,
- R^2 znamená -H, -OH, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-OCOC_6H_5$, $-OCO(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-OSO_2(C_2-C_6 \text{ alkyl})$ nebo halogen,

R³ znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidiny, methyl-1-pyrrolidiny, dimethyl-1-pyrrolidiny, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

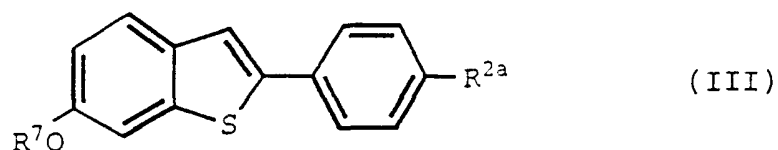
n znamená 2 nebo 3 a

Z znamená -O- nebo -S-,

a jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Obecné výrazy používané v popisu sloučenin zde uvedených berou v úvahu jejich obvyklé významy. Například "C₁-C₆ alkyl" se vztahuje k přímým nebo rozvětveným alifatickým řetězcům s 1 až 6 atomy uhlíku a zahrnuje části, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, n-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl a podobně. Podobně výraz "C₁-C₄ akoxyskupina" představuje C₁-C₄ alkylovou skupinu připojenou přes atom kyslíku a zahrnuje části jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, isopropoxyskupina a podobně.

Výchozí látky pro jednu cestu výroby sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu, sloučeniny obecného vzorce III, se vyrábějí v podstatě, jak popsal C. D. Jones v US patentech č. 4 418 068 a 4 133 814, z nichž každý se zde zahrnuje do stavu techniky. Sloučenina obecného vzorce III má strukturu



ve kterém

R^7 a R^{2a} mají význam uvedená výše.

Skupiny chránící hydroxyskupiny R^7 a R^8 jsou části, které se obvykle nenacházejí v konečných, terapeuticky aktivních sloučeninách obecného vzorce I, ale které jsou úmyslně zaváděny během části syntetického procesu k ochraně skupiny, která by jinak mohla reagovat v průběhu chemické manipulace a která se potom odstraní v posledním stupni syntézy. Ježto sloučeniny nesoucí takové chránící skupiny jsou především důležité jako chemické meziprodukty (třebaže některé deriváty také projevují biologickou aktivitu), jejich přesná struktura není rozhodující. Řada reakcí pro vznik, odstranění a možná také přeměnu takových chránících skupin je popsána ve velkém počtu základních prací, včetně například *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londýn a New York /1973/, T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York /1981/ a *The Peptides*, sv. I. Schrooder a Lubke, Academic Press, Londýn a New York /1965/.

Representativní skupiny chránící hydroxyskupinu zahrnují například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, -CO-alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -SO₂-alkylovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku a -CO-Ar, kde Ar značí benzyl nebo popřípadě substituovaný fenyl. Výraz "substituovaný

fenyl" se vztahuje k fenylové skupině, která obsahuje alespoň jeden substituent zvolený ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, atom halogenu a trichlormethyl nebo trifluormethyl. Výraz "atom halogenu" se vztahuje k atomu bromu, chloru, fluoru a jodu.

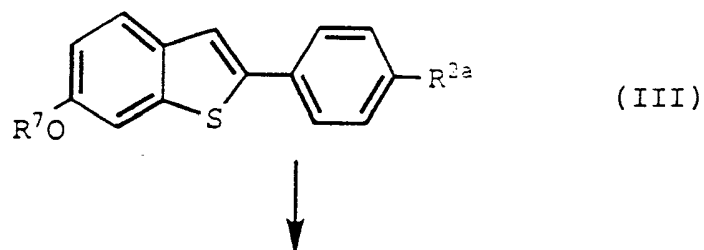
Pro sloučeniny obecného vzorce III jsou výhodné substituenty R^7 a R^8 (R^{2a}) methyl, isopropyl, benzyl a methoxymethyl. Sloučeniny, ve kterých R^7 a R^8 vždy znamenají methyl, se vyrábějí způsobem popsáním ve výše uvedeném patentu Jones-e. Jinou výhodnou skupinou chránicí hydroxyskupinu je methoxymethyl. Avšak sloučenina obecného vzorce IV, která je znázorněna dále, se vyrobí nejprve, přičemž výhodně nese methyl nebo skupinu či skupiny chránicí hydroxyskupinu. Tyto chránicí skupiny se potom odstraní za vzniku fenolové části, která se potom znovu chrání methoxymethylovými chránicími skupinami.

Také se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém se z R^7 skupiny chránicí hydroxyskupinu selektivně odstraní, přičemž zanechají na R^8 (R^{2a}) skupiny chránicí hydroxyskupinu jako část konečné sloučeniny. Stejně platí, když na R^8 (R^{2a}) se skupiny chránicí hydroxyskupinu selektivně odstraní a zanechá se na místě R^7 skupina chránicí hydroxyskupinu. Například R^7 je isopropyl nebo benzyl a R^8 (R^{2a}) znamená methyl. Isopropylová nebo benzylová část se selektivně odstraňuje normalizovanými postupy a R^8 ve významu skupiny chránicí methyl se ponechá jako část konečného produktu.

První stupně tohoto způsobu pro výrobu určitých sloučenin obecného vzorce I zahrnují selektivní umístění

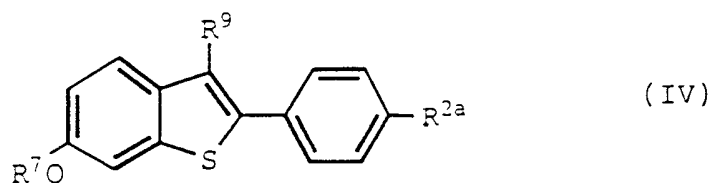
odštěpitelné skupiny v poloze 3 sloučeniny obecného vzorce III, kondenzací reakčního produktu z prvního stupně s 4-(chráněný hydroxy)fenolem a odstranění skupiny chránicí hydroxyskupinu z fenolu. Tento způsob je znázorněn na schématu I dále.

Schéma I



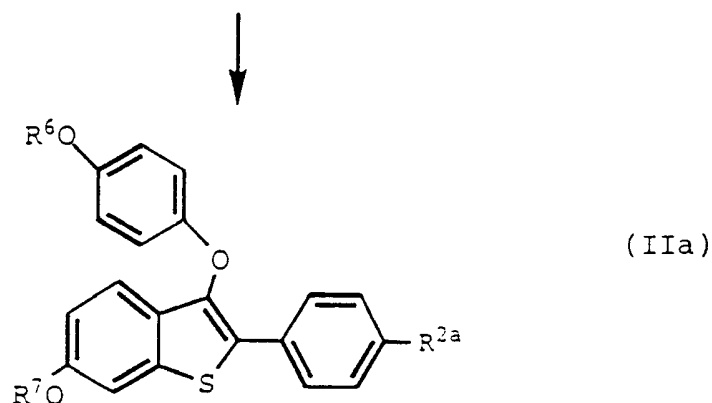
ve kterém

R^7 a R^{2a} mají význam uvedený výše,



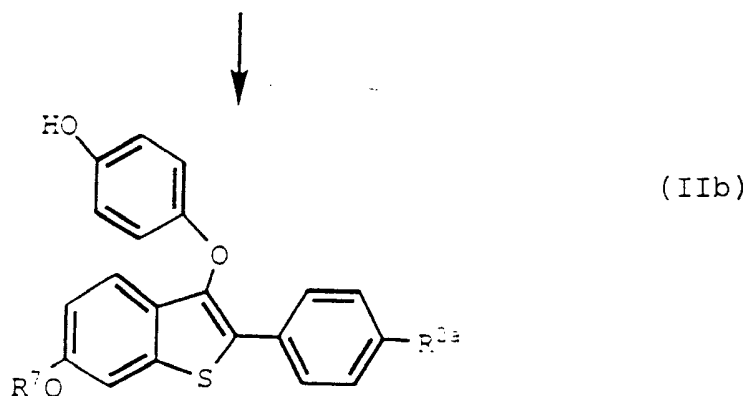
ve kterém

R^9 znamená odštěpitelnou skupinu,



ve kterém

R^6 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu, která se může selektivně odstranit,



V prvním stupni schematu I, se vhodná odštěpitelná skupina selektivně zavede do polohy 3 výchozí sloučeniny obecného vzorce III běžnými způsoby. Mezi vhodné odštěpitelné skupiny R^9 se zahrnují sulfonáty, jako methansulfonát, 4-brombenzensulfonát, toluensulfonát, ethansulfonát, isopropansulfonát, 4-methoxybenzensulfonát, 4-nitrobenzensulfonát, 2-chlorbenzensulfonát, trifluormethansulfonát a podobně, atomy halogenu, jako atom bromu, chloru a jodu a jiné příbuzné odštěpitelné skupiny. Avšak pro

zajištění vlastního umístění odštěpitelné skupiny jsou jmenované atomy halogenu výhodné, přičemž atom bromu je obzvláště výhodný.

Tento vynález se provádí za použití normalizovaných postupů. Například pokud se použijí výhodná halogenační činidla, ekvivalent takového halogenačního činidla, výhodně bromu, se nechá reagovat s ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce III v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například chloroformu nebo kyseliny octové. Reakce probíhá za teploty od přibližně 40 do zhruba 80 °C.

Reakční produkt z výše popsaného stupně procesu, sloučenina obecného vzorce IV, se potom nechá reagovat s 4-(chráněný hydroxy)fenolem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa, ve kterém R^6 znamená skupinu chránicí hydroxyskupinu, která je odstranitelná selektivně. Obecně část chránicí hydroxyskupinu v poloze 4 fenolu může být libovolná známá chránicí skupina, která se může selektivně odstranit bez odstranění například R^7 a pokud je přítomna, bez odstranění části R^8 sloučeniny obecného vzorce IIa. Výhodné chránicí skupiny pro R^6 zahrnují methoxymethyl, pokud R^7 a/nebo R^8 neznamenaají methoxymethyl, a benzyl. Samozřejmě benzyl je obzvláště výhodný. 4-(Chráněný hydroxy)fenolová reakční činidla jsou komerčně dostupná nebo se mohou vyrobit normalizovanými způsoby.

Tato kondenzační reakce je známa v oboru jako Ullmanova reakce a probíhá podle normalizovaných postupů (viz například Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4. vyd., str. 3 až 16, J. March, vyd. John Wiley & Sons, Inc. /1992/, C. D. Jones, J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, 4, 407 /1992/).

Obecně se ekvivalentní množství dvou arylových sloučenin, v přítomnosti až ekvimolárního množství oxidu měďného jako katalyzátoru a vhodného rozpouštědla, vaří pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou. Výhodně se nechá reagovat ekvivalent sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R^9 znamená atom bromu, s ekvivalentním množstvím 4-benzyloxyfenolu v přítomnosti ekvivalentního množství oxidu měďného.

Vhodná rozpouštědla pro tuto reakci jsou taková rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, které zůstávají inertní během reakce. Výhodnými rozpouštědly jsou obvykle organické báze, zvláště bráněné organické báze, jako například 2,4,6-kolidin.

Teplota používaná při v tomto stupni má být dostatečná k ukončení této kondenzační reakce a bude ovlivňovat množství času k tomu potřebného. Pokud se reakční směs vaří pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem, čas do ukončení reakce obvykle bude trvat přibližně od 20 do zhruba 60 hodin.

Po kondenzaci, kterou se vytvoří sloučenina obecného vzorce IIa, se vyrábí sloučenina obecného vzorce IIb selektivním odstraněním chránicí skupiny hydroxyskupiny z R^6 sloučeniny obecného vzorce IIa dobře známými redukčními postupy. Je nezbytné, aby selektivní postup nepříznivě nepůsobil na substituent R^7 a pokud jsou přítomny, také na skupiny chránicí hydroxyskupinu R^8 .

Jestliže R^6 je výhodně benzylová část a jestliže R^7 a pokud je přítomen R^8 , znamenají vždy methyl, tento stupeň

způsobu se může provádět normalizovanými hydrogenolýzačními postupy. Obvykle se sloučenina obecného vzorce IIa přidá do vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, potom se přidá donor protonů, k urychlení reakce, a vhodný hydrogenační katalyzátor.

Mezi katalyzátory se zahrnují drahé kovy a jejich oxidy, jako je palladium, platina a oxid rhodia na nosiči, jako je uhlí nebo uhličitan vápenatý. Z těchto katalyzátorů je výhodné palladium na uhlí, zvláště 10% palladium na uhlí.

Rozpouštědly pro tuto reakci jsou taková rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, které zůstávají inertní během reakce. Obvykle je výhodný ethylacetát a alifatické alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště ethanol.

Pro tuto reakci kyselina chlorovodíková slouží jako přiměřený a výhodný donor protonů.

Pokud reakce probíhá za teploty místnosti a tlaku ležícího od přibližně 206 do zhruba 344 kPa, tato reakce probíhá velmi rychle. Průběh této reakce se může sledovat běžnými chromatografickými postupy, jako chromatografií na tenké vrstvě.

Sloučeniny obecného vzorce IIa a obecného vzorce IIb jsou nové látky a jsou zahrnuty do skupiny popsané zde jako sloučeniny obecného vzorce II. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro výrobu farmaceuticky aktivních sloučenin obecného vzorce I.

Poté co se vyrobila sloučenina obecného vzorce IIb,

nechá se reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



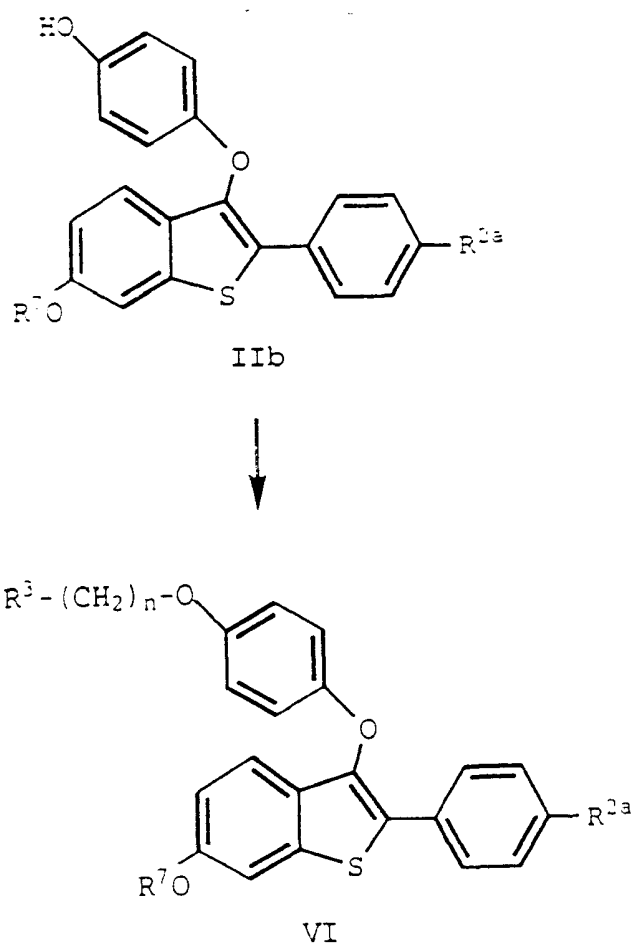
ve kterém

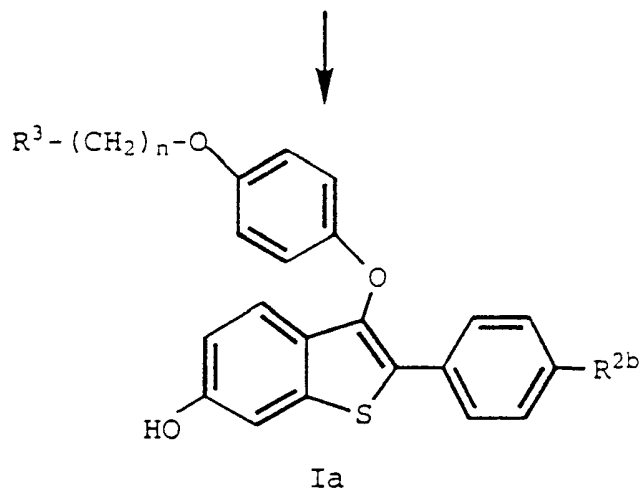
R^3 a n mají význam uvedený výše a

Q znamená atom bromu nebo výhodně atom chloru,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI. Sloučenina obecného vzorce VI se potom zbaví chránicí skupiny za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia. Tyto stupně přítomného vynálezu jsou znázorněny ve schématu II dále.

Schéma II





kde

R^3 , R^7 , R^{2a} a n mají význam uvedený výše a

R^{2b} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo atom halogenu.

V prvním stupni způsobu znázorněného ve schematu II se alkylace provádí normálními postupy. Sloučeniny obecného vzorce V jsou komerčně dostupné nebo se vyrábějí způsoby dobře známými odborníky v oboru. Výhodně se používá sůl, hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce V, zvláště hydrochlorid 2-chlorethylpiperidinu.

Obecně se nechá reagovat alespoň 1 ekvivalent sloučeniny obecného vzorce IIb se 2 ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce V v přítomnosti alespoň zhruba 4 ekvivalentů uhličitanu alkalického kovu, výhodně uhličitanu cesného, a vhodného rozpouštědla.

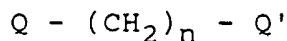
Rozpouštědly pro tuto reakci jsou taková rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, které zůstávají inertní během reakce. N,N-dimethylformamid, zvláště ve své bezvodé formě, je výhodný.

Teplota použitá v tomto stupni má být dostačující k ukončení této alkylační reakce. Obvykle je dostačující a výhodná teploty místnosti.

Přítomná reakce výhodně probíhá pod inertní atmosférou, zvláště pod dusíkem.

Pod výrazem výhodné reakční podmínky se rozumí, že tato reakce bude probíhat až do ukončení po dobu přibližně 16 až zhruba 20 hodin. Samozřejmě se průběh reakce může sledovat normálními chromatografickými technickými postupy.

Jako alternativa pro výrobu sloučenin obecného vzorce VI se uvádí případ, kdy se sloučenina obecného vzorce IIb nechá reagovat v alkalickém roztoku s přebytkem alkylačního činidla obecného vzorce



ve kterém

Q a Q' znamenají vždy stejné nebo rozdílné odštěpitelné skupiny.

Vhodné odštěpitelné skupiny jsou odštěpitelné skupiny jmenované výše, které se používají při výrobě sloučeniny obecného vzorce IV.

Výhodný alkalický roztok pro tuto alkylační reakci obsahuje uhličitan draselný v inertním rozpouštědle, například v methylethylketonu (MEK) nebo dimethylformamidu. V tomto roztoku se 4-hydroxyskupina benzoylové části sloučeniny obecného vzorce IIb vyskytuje jako fenoxidový ion, který nahradí jednu z odštěpitelných skupin alkylačního činidla.

Tato reakce je nejlepší, když alkalický roztok obsahuje reakční činidla, tato reakční činidla se přivedou k varu pod zpětným chladičem a reakce se nechá probíhat do ukončení. Pokud se použije methylethylketonu jako výhodného rozpouštědla, reakční doba činí od přibližně 6 do zhruba 20 hodin.

Reakční produkt z tohoto stupně se nechá potom reagovat s 1-piperidinem, 1-pyrrolidinem, methyl-1-pyrrolidinem, dimethyl-1-pyrrolidinem, 4-morfolinem, dimethylaminem, diethylaminem, diisopropylaminem nebo 1-hexamethyleniminem, normálním technickým postupem, za vzniku sloučenin obecného vzorce VI.

Výhodně se hydrochloridová sůl piperidinu nechá reagovat s alkylovanou sloučeninou obecného vzorce IIb v inertním rozpouštědle, jako v bezvodém dimethylformamidu, a vše se zahřeje na teplotu v rozmezí od přibližně 60 do zhruba 110 °C. Pokud se směs zahřívá na výhodnou teplotu okolo 90 °C, reakce k svému proběhnutí potřebuje pouze přibližně 30 minut až zhruba 1 hodinu. Avšak změna reakčních pomínek bude ovlivňovat rozsah času této reakce, potřebný aby proběhla úplně. Samozřejmě se průběh tohoto reakčního kroku může sledovat normálním chromatografickým technickým

postupem.

Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R^7 a pokud je přítomen také R^8 znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methyl, a R^{2a} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, jsou nové látky, které jsou farmaceuticky aktivní pro metody zde popsané. Proto takové sloučeniny jsou zahrnuty do definice sloučenin obecného vzorce I.

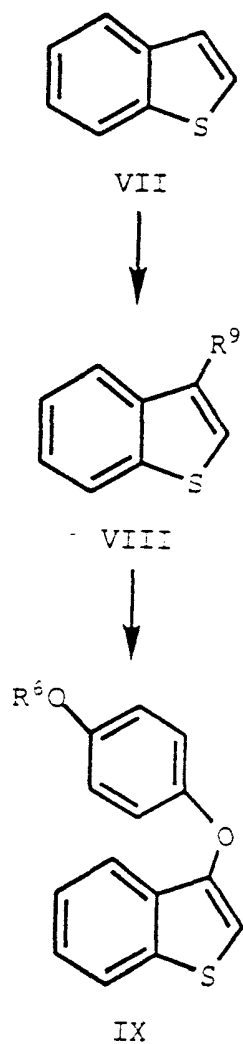
Určité výhodné sloučeniny obecného vzorce I se získají odštěpením substituentu R^7 a pokud je přítomen R^8 ve významu skupiny chránicí hydroxyskupinu, ze sloučeniny obecného vzorce VI dobře známými způsoby. Řada reakcí pro vytvoření a odstranění takových chránicích skupin je popsána v řadě základních prací, včetně například publikací Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Londýn a New York /1973/, T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York /1981/ a The Peptides, sv. I, Schrooder a Lubke, Academic Press, Londýn a New York /1965/. Způsoby odstranění výhodných skupin chránicích hydroxyskupinu ve významu R^7 a/nebo R^8 , zvláště methylu a methoxymethylu, jsou popsány v příkladech uvedených dále.

Sloučeniny obecného vzorce Ia jsou nové látky, které jsou farmaceuticky aktivní pro způsoby zde popsané, a jsou zahrnuty pod obecný vzorec I, jak je zde vymezen.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, se vyrábějí syntetickou cestou znázorněnou dále ve schematu III. Za použití této cesty se odštěpitelná skupina (R^9) v poloze 3 zavede do komerčně dostupného thianaftalenu (obecného vzorce VII), za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII, která se potom kondenzuje

s 4-(chráněný hydroxy)fenolem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX.

Schéma III



kde

R⁶ znamená skupinu chránící hydroxyskupinu, která se může selektivně odstranit, a

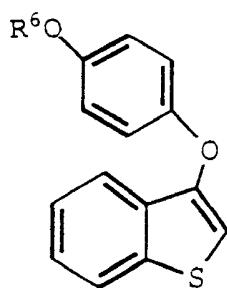
R^9 znamená odštěpitelnou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou komerčně dostupné. Výroba sloučenin obecného vzorce VIII a obecného vzorce IX, kde R^6 a R^9 jsou substituenty vymezené výše, jakož i výhodná reakční činidla a reakční podmínky jsou stejné, jako jsou popsány výše a znázorněny ve shora uvedeném schématu I.

Sloučeniny obecného vzorce IX se potom arylují Suzukiho kondenzací (viz například A. Suzuki, Pure and Appl. Chem., 6(2), 213-222 /1994/). Při volbě použití Suzukiho kondenzační reakce se sloučenina obecného vzorce IX selektivně halogenuje v poloze 2 a potom se nechá kondenzovat s arylboritou kyselinou, sloučeninou obecného vzorce XIa (cesta A ve schématu IV uvedeném dále).

Výhodně se však arylboritá kyselina obecného vzorce Xb vyrobí ze sloučeniny obecného vzorce IX a potom nechá reagovat s halogenarenem obecného vzorce XIb, za vzniku nového meziprojektu obecného vzorce IIc (cesta B ve schématu IV uvedeném dále). Takové nové meziprojekty jsou použitelné pro výrobu farmaceuticky aktivních sloučenin podle tohoto vynálezu (sloučenin obecného vzorce Ib) alkylací a odstraněním chránicí skupiny.

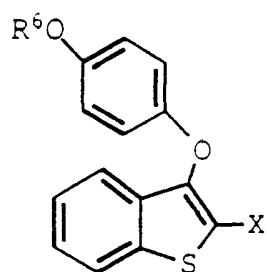
Schéma IV



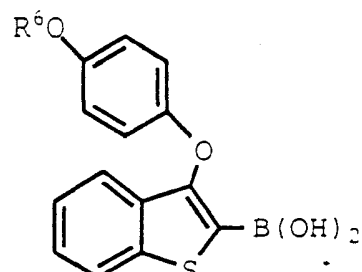
IX

Cesta A

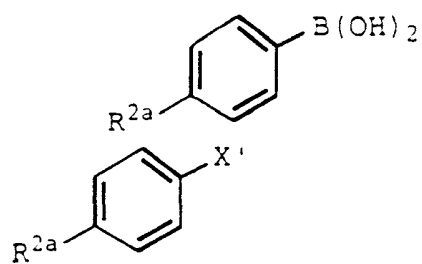
Cesta B



Xa

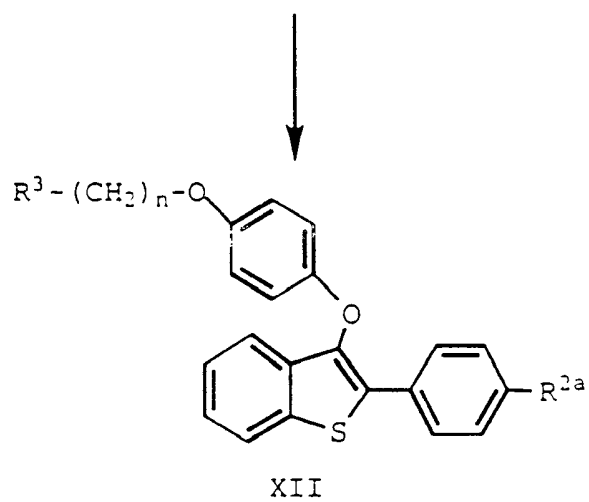
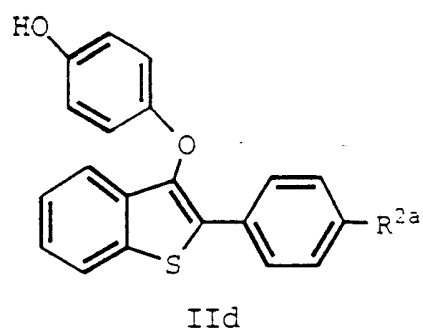
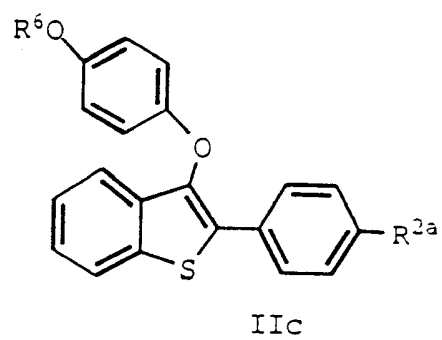
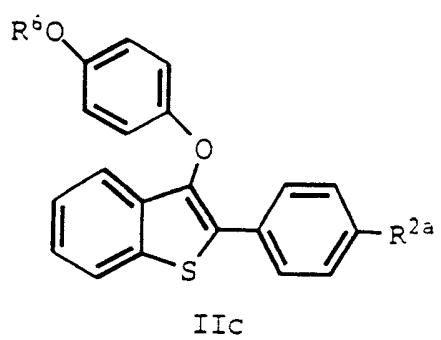


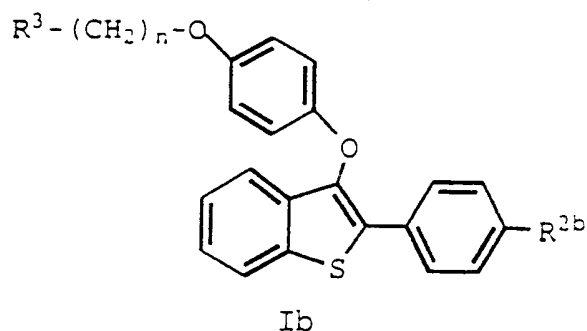
Xb



XIa

XIb





kde

R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^6 a n mají význam uvedený výše,

X znamená atom jodu, bromu nebo fluoru, uvedeno v pořadí podle výhodnosti, a

X' znamená atom jodu, bromu nebo fluoru, uvedeno v pořadí podle výhodnosti, nebo zbytek trifluormethan-sulfonátu.

První stupeň na cestě A ve schematu IV je jodace nebo bromace sloučeniny obecného vzorce IX v poloze 2 za použití normalizovaných postupů. Obecně se sloučenina obecného vzorce IX nechá reagovat se slabým přebytkem *n*-butyllithia v hexanu jako vhodném rozpouštědle a pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem, a poté se přikape slabý přebytek vhodného halogenačního činidla ve vhodném rozpouštědle. Výhodně je halogenačním činidlem pro tento stupeň jod, ale také je dovoleno použít bromu nebo *N*-bromsukcinimidu.

Mezi vhodná rozpouštědla se zahrnují inertní rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, jako je například diethylether, dioxan a tetrahydrofuran (THF). Z těchto rozpouštědel je výhodný tetrahydrofuran, obzvláště bezvodý tetrahydrofuran.

Přítomná selektivní halogenační reakce v poloze 2 optimálně probíhá za teploty od přibližně -75 do zhruba 85 °C.

Sloučenina z výše popsané reakce, halogenaren obecného vzorce Xa, se potom kondenzuje s kyselinou arylboritou obecného vzorce XIa Suzukiho kondenzačním procesem, aby se dostala sloučenina obecného vzorce IIc. Sloučeniny obecného vzorce XIa, ve kterém R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce $-OR^8$ (kde R^8 znamená skupinu chránicí hydroxyskupinu, jak je vymezena výše) jsou odvozeny od komerčně dostupných sloučenin způsoby dobře známými odborníkovi v oboru (viz například J. March a A. Suzuki, cit. výše).

Při popisované kondenzační reakci se slabý přebytek sloučeniny obecného vzorce XIa nechá reagovat vždy s ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce Xa v přítomnosti palladiového katalyzátoru a vhodné báze v inertním rozpouštědle, jako je toluen.

I když Suzukiho kondenzační reakci napomáhají různé palladiové katalyzátory, vybraný katalyzátor je obvykle pro reakci specifický. Tak použití tetrakisfenylfosfin palladia pro tuto reakci je vysoce výhodné.

Podobně se mohou použít při přítomné kondenzační reakci různé báze. Výhodné je však použít uhličitanu alkalického kovu, zvláště 2-normálního roztoku uhličitanu sodného.

Teplota použitá při tomto stupni by měla být dostačující k ukončení kondenzační reakce. Obvykle je

přiměřené a výhodné, pokud se reakční směs vaří pod zpětným chladičem po dobu přibližně od 2 do zhruba 4 hodin.

Při cestě B ze schematu IV se kyselina arylboritá v poloze 2 sloučeniny obecného vzorce Xb připravuje za použití dobře známých postupů. Obecně se sloučenina obecného vzorce IX zpracuje se slabým přebytkem n-butyllithia v hexanech, ve vhodném rozpouštědle pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem, a potom se přikape vhodný trialkylborát.

Vhodná rozpouštědla zahrnují inertní rozpouštědla nebo směsi takových rozpouštědel, jako je například diethylether, dioxan a tetrahydrofuran. Výhodný je tetrahydrofuran, zvláště pak bezvodý tetrahydrofuran.

Výhodným trialkylborátem používaným při této reakci je triisopropylborát.

Produkt této reakce, sloučenina obecného vzorce Xb, se potom nechá reagovat s arylhalogenidem nebo aryltrifluor-methansulfonátem obecného vzorce XIb běžnou Suzukiho kondezační reakcí, za vzniku sloučenin obecného vzorce IIc. Výhodné reakční podmínky pro tuto reakci jsou popsány v souvislosti s reakcí sloučenin obecného vzorce XIa a obecného vzorce Xa ve schematu IV, kdy se také dostává sloučenina obecného vzorce IIc.

Přeměna sloučenin obecného vzorce IIc na sloučeniny obecného vzorce Ia se provádí jak je popsáno výše pro konverzi sloučenin obecného vzorce IIa na sloučeniny obecného vzorce Ia.

Sloučeniny obecného vzorce IIc a obecného vzorce IID

jsou nové a jsou vhodné pro přípravu farmaceuticky aktivních sloučenin podle tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce XII a obecného vzorce Ib jsou také nové a jsou vhodné pro způsoby zde popsané. Tyto sloučeniny jsou zahrnuty pod sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou zde definovány.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém buď R^1 nebo R^2 znamená atom vodíku a druhý substituent R^1 nebo R^2 znamená hydroxyskupinu, se také vyrábějí ze sloučenin obecného vzorce I, ve kterém oba substituenty R^1 a R^2 znamenají hydroxyskupinu. Dihydroxysloučeniny obecného vzorce I se konvertují na směs 6- a 4'-monotrifluormethansulfonátů a trifluormethansulfonátová část se redukuje na vodík (viz J. M. Saa a kol., J. Org. Chem. 55, 991 /1990/). Výsledná směs monohydroxyderivátů, buď ve formě volné báze nebo farmaceuticky přijatelné soli, výhodně hydrochloridu, se může potom dělit normálními krystalizačními technickými postupy.

Obecně se dihydroxysloučenina obecného vzorce I zpracuje s přibližně 4 až zhruba 6 ekvivalenty aminové báze, jako triethylaminu, v nereaktivním rozpouštědle a potom se přidá 1 ekvivalent anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Vyrobí se statistická směs mono-trifluormethansulfonátů a di-trifluormethansulfonátů a ta se rozdělí obvyklými chromatografickými technickými postupy. Výhodným rozpouštědlem pro tento stupeň je bezvodý dichlormethan.

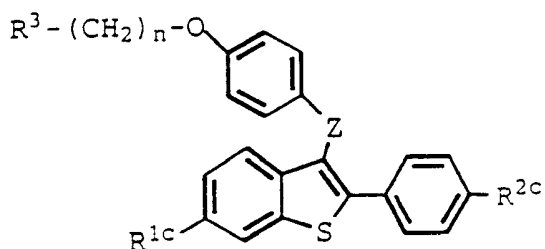
Když tato reakce probíhá v teplotním rozmezí od přibližně 0 do zhruba 25 °C, reakce je ukončena v průběhu

přibližně 1 až asi 5 hodin.

Izolovaná směs mono-trifluormethansulfonátových sloučenin se potom hydrogenuje v nereaktivním rozpouštědle, v přítomnosti přibližně 3 až zhruba 6 ekvivalentů aminové báze, výhodně triethylaminu, a přidá se hydrogenační katalyzátor, jako palladium na uhlí, které je výhodné. Mezi výhodná rozpouštědla pro tuto reakci se zahrnuje ethylacetát a ethanol nebo alternativně jejich směs. Pokud tento stupeň přítomné reakce se provádí za tlaku plynného vodíku okolo 275 kPa při teplotě místnosti, reakční doba činí od přibližně 2 do zhruba 5 hodin.

Výsledná směs monohydroxyderivátů obecného vzorce I má rozdílné rozpustnosti v ethylacetátu a 6-hydroxy-4'-hydrogenové deriváty se mohou částečně oddělit od 6-hydrogen-4'-hydroxyderivátů selektivní krystalizací. Dalšího oddělení, které poskytne monohydroxysloučeniny obecného vzorce I, se může dosáhnout konverzí obohacených směsí na hydrochloridové soli s následující krystalizací ze směsi ethylacetátu a ethanolu.

Přímější způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém buď R^1 nebo R^2 znamená atom vodíku a druhý substituent R^1 nebo R^2 znamená hydroxyskupinu, stejně jako alternativní způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém buď R^1 nebo R^2 znamená atom vodíku a druhý substituent R^1 nebo R^2 znamená -O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, používá sloučeninu obecného vzorce



ve kterém

R^3 a n mají význam uvedený výše,

R^{1c} znamená hydroxyskupinu nebo skupinu -O-alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^{2c} znamená hydroxyskupinu nebo skupinu -O-alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

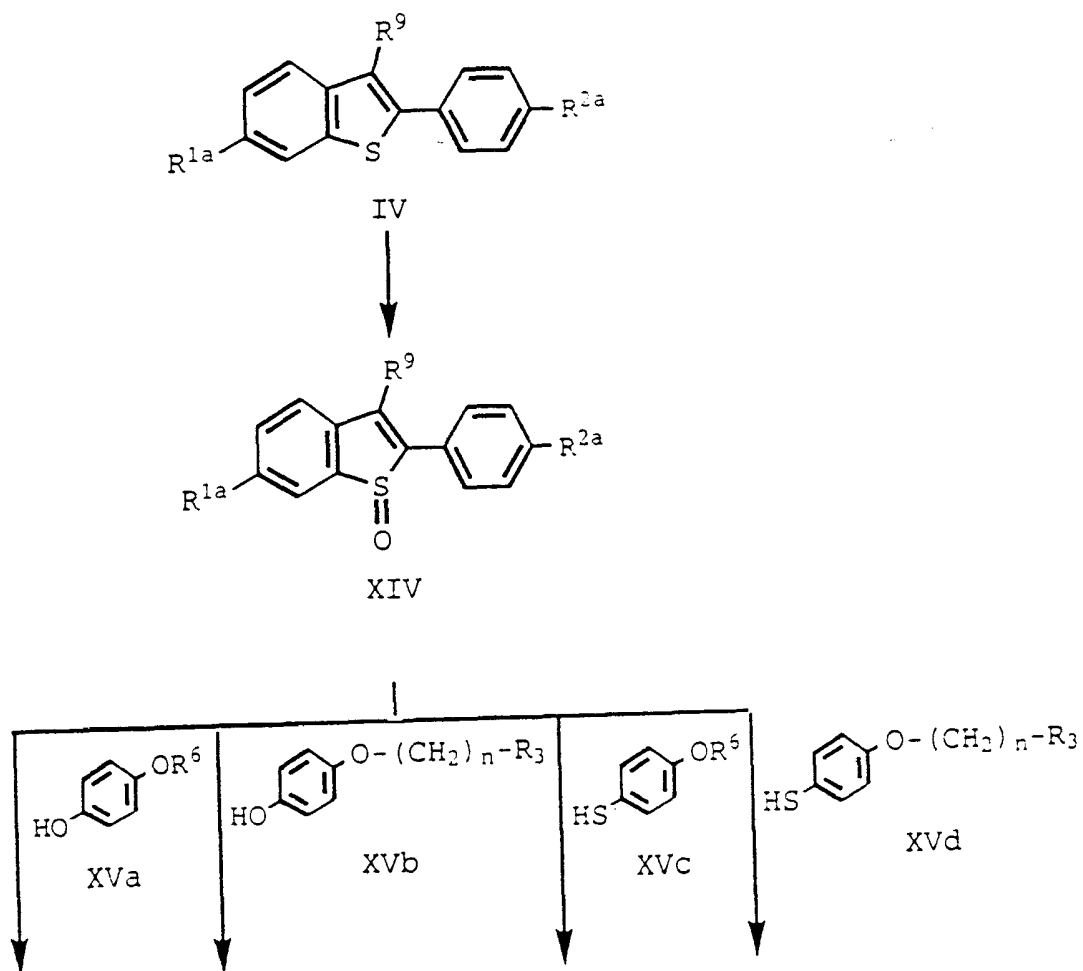
s podmínkou, že když

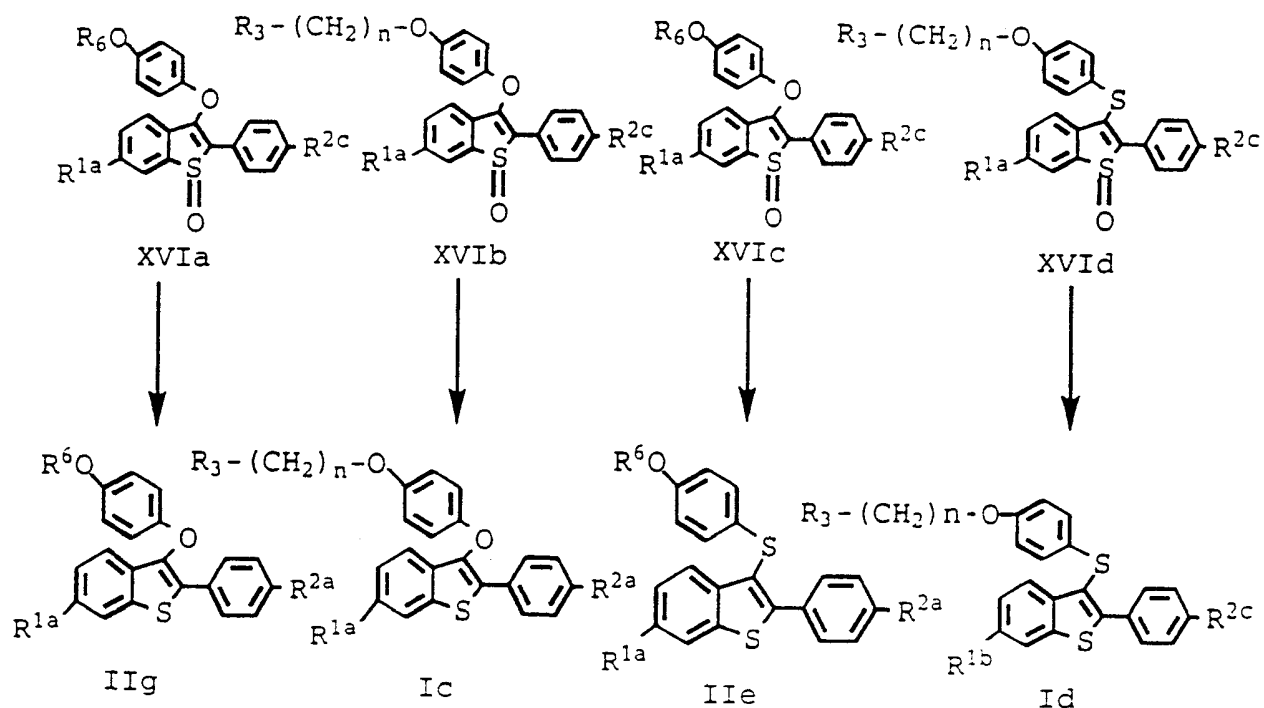
R^{1c} je hydroxyskupina, R^{2c} znamená -O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a když a R^{1c} je -O-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{2c} znamená hydroxyskupinu.

Při takovém způsobu se hydroxylová část takové sloučeniny konvertuje na trifluormethansulfonátový derivát zpracováním s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové. Trifluormethansulfonátová část se potom redukuje za normálních podmínek, výhodně katalytickou hydrogenací. Část chránící hydroxyskupinu se poté odstraní běžnými způsoby, jako zde byly popsány, a získají se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém buď R^1 nebo R^2 znamená atom vodíku a druhý substituent R^1 nebo R^2 znamená hydroxyskupinu.

Jiný alternativní a výhodný způsob výroby sloučenin podle tohoto vynálezu je znázorněn na schématu V. V tomto případě se atom síry ve sloučenině obecného vzorce IV, uvedeně dále, oxidaže za vzniku sulfoxidu obecného vzorce XIV, který se potom nechá reagovat s nukleofilní skupinou pro zavedení atomu kyslíku nebo atomu síry jako linkeru u sloučeniny obecného vzorce I a obecného vzorce II. Sulfoxidová část sloučenin obecného vzorce XVI se potom redukuje, pro získání určitých sloučenin podle tohoto vynálezu.

Schéma V





v kterýchžto vzorcích

každý substitent má význam již vymezený výše.

V prvním stupni tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce IV selektivně oxiduje na sulfoxid. Pro tento stupeň procesu je dostupná řadě známých metod (viz například M. Madesclaire, *Tetrahedron* **42(20)**, 5459-5495 /1986/, B. M. Trost a kol., *Tetrahedron Letters* **22(14)**, 1287-1290 /1981/, J. Drabowicz a kol., *Synthetic Communications*, **11(12)**, 1025-1030 /1981/, J. B. Kramer a kol., 34th National Organic Symposium, Williamsburg, VA, USA, konané ve dnech 11. až 15. června 1995). Řada oxidantů však poskytuje pouze slabou konverzi na požadovaný produkt, stejně jako vede k významnému přeoxidování sulfonu. Tento nový způsob však konvertuje sloučeninu obecného vzorce IV na sulfoxid obecného vzorce XIV ve vysokém výtěžku za malé tvorby

sulfonů nebo bez jejich vzniku. Tyto procesy zahrnují reakci sloučeniny obecného vzorce IV s přibližně 1 až zhruba 1,5 ekvivalentu peroxidu vodíku ve směsi přibližně 20 až zhruba 50% kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu. Reakce probíhá za teploty od přibližně 10 do zhruba 50 °C a obvykle vyžaduje trvání od přibližně 1 do zhruba 2 hodin k tomu, aby reakce proběhla kvantitativně.

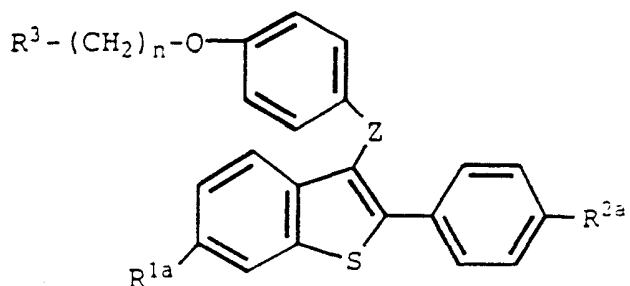
Dále odštěpitelná skupina v poloze 3 (R^9) se vytěsňuje vhodným nukleofilním derivátem obecného vzorce XV. Takové nukleofilní deriváty se vyrábějí normálními způsoby.

V tomto stupni procesu se kyselý proton nukleofilní skupiny odstraní zpracováním s bází, výhodně se slabým přebytkem natriumhydridu nebo terc.-butoxidu draselného v polárním aprotickém rozpouštědle, výhodně v dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu. Jiné báze, které se mohou používat, zahrnují uhličitán draselný a uhličitán cesný. Kromě toho se mohou používat jiná rozpouštědla, jako je dioxan nebo dimethylsulfoxid. Deprotonizace se obvykle provádí za teploty od přibližně 0 do zhruba 30 °C a běžně vyžaduje trvání přibližně 30 minut k úplnému dokončení. Sloučenina obecného vzorce XIV se potom přidá k roztoku nukleofilní sloučeniny. Vytěsňovací reakce probíhá za teploty od zhruba 0 do přibližně 50 °C a obvykle její průběh trvá přibližně 1 až zhruba 2 hodiny. Produkt se izoluje standardními způsoby.

Když se použije benzylové části jako skupiny chránící hydroxyskupenu, hydrogenolýza sulfoxidové části také skýtá odstranění benzylové chránící skupiny, co eliminuje požadavek na selektivní odstranění takové skupiny v pozdějším stupni procesu.

V následujícím stupni tohoto procesu se nové sulfoxidy obecných vzorců XVIa, b, c a d (souhrně označené jako sloučeniny obecného vzorce XVI) redukuje na benzothiofenovou sloučeninu obecného vzorce IIg, obecného vzorce Ic, obecného vzorce IIf a obecného vzorce Id. Před tímto redukčním postupem se sloučeniny obecného vzorce IIg a obecného vzorce IIf mohou nejprve alkylovat, jak je zde popsáno. Redukce sulfoxidové sloučeniny se může dosáhnout za použití jednoho z mnoha způsobů známých v oboru, například hydridovou redukcí (za použití lithiualuminiumhydridu), katalytickou hydrogenací, přenosovou hydrogenolýzou a působením trimethylsilyljodidu (TMS-I). Při této redukci volba reakčního činidla závisí na slučitelnosti jiných funkcionalit v molekule. Pro sloučeniny popsané v tomto vynálezu lithiualuminiumhydrid (vzorce LiAlH_4) a přenosová hydrogenolýza (palladiová čerň a mravenčan amonný) jsou výhodná reakční činidla. Při redukci lithiualuminiumhydridem jsou vhodnými rozpouštědly například diethylether, dioxan a tetrahydrofuran. Samozřejmě tetrahydrofuran, zvláště bezvodý tetrahydrofuran, je výhodný. Pro přenosovou hydrogenolýzu je jako rozpouštědlo výhodný alkohol, obzvláště ethanol. Reakce probíhá za teploty od přibližně 0 do zhruba 60 °C a pro ukončení vyžaduje trvání od přibližně 30 minut do zhruba 2 hodin.

Pokud je to žádoucí, skupina chránící hydroxyskupinu nebo skupiny chránící hydroxyskupiny ve sloučeninách z procesu znázorněného ve schématu V se může nebo mohou odstranit, a dá se vyrobit sůl produktu z kteréhokoli stupně procesu. Proto tento vynález skýtá způsob výroby sloučenin obecného vzorce



ve kterém

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce -OR^{7a},

kde R^{7a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce -OR^{8a},

kde R^{8a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

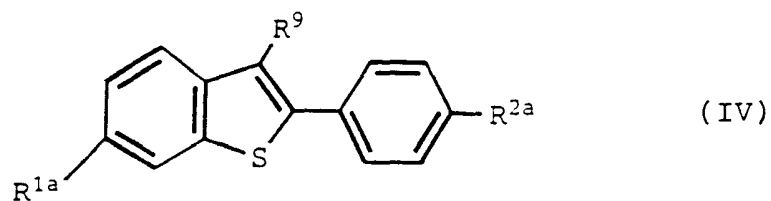
R³ představuje 1-piperidyl, 1-pyrrolidinoskupinu, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinoskupinu, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

n znamená číslo 2 nebo 3 a

Z znamená skupinu vzorce -O- nebo -S-,

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, který spočívá v tom, že

a) ve sloučenině obecného vzorce IV



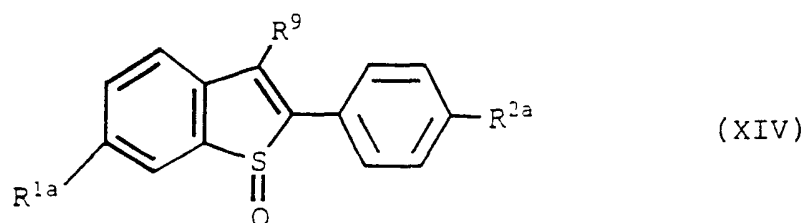
ve kterém

R^{1a} a R^{2a} mají význam uvedený výše a

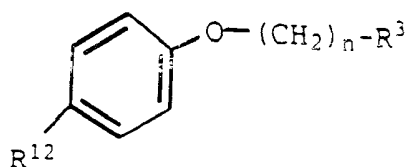
R^9 představuje odštěpitelnou skupinu,

se oxiduje atom síry,

b) sloučenina ze stupně a), tedy sloučenina obecného vzorce XIV



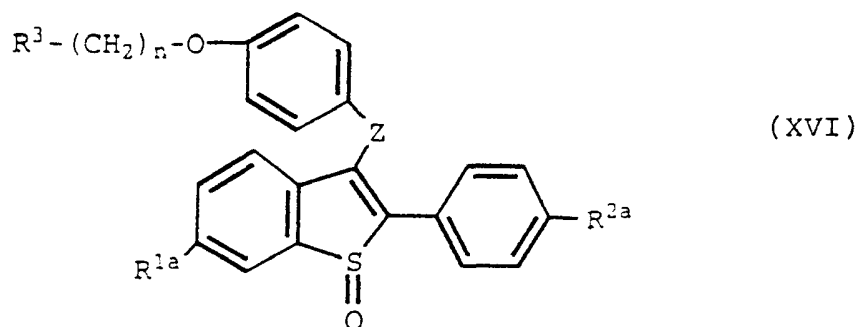
se nechá reagovat s nukleofilní skupinou sloučeniny obecného vzorce



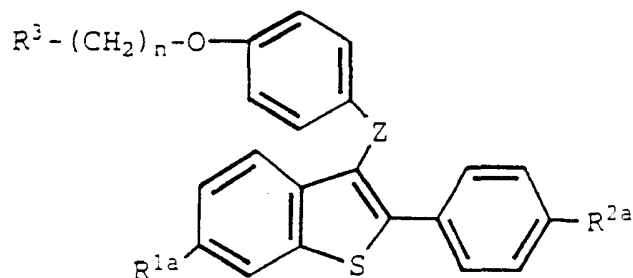
ve kterém

R^{12} znamená skupinu vzorce -OH nebo -SH,

c) sloučenina ze stupně b), tedy sloučenina obecného vzorce XVI



se redukuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce



d) popřípadě se odstraní skupinu chránící hydroxyskupinu z R^{1a} a/nebo R^{2a} sloučeniny ze stupně c), pokud jsou takové skupiny přítomny, a

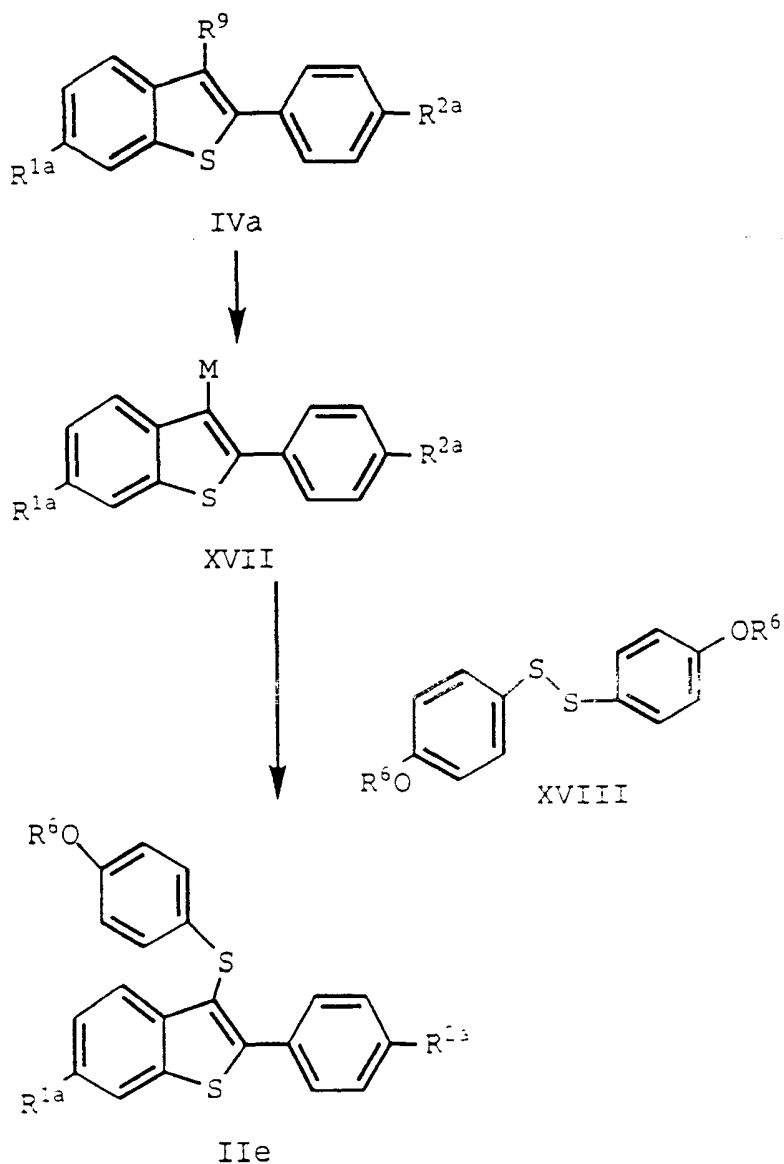
e) popřípadě se vyrobí sůl sloučeniny ze stupně c) nebo d).

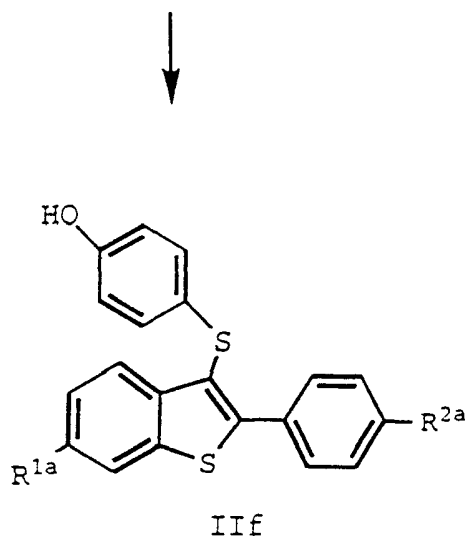
Tento nový způsob také poskytuje nové sloučeniny obecného vzorce XIV a obecného vzorce XVIa, b, c a d, z nichž každá je meziproduktem vhodným pro výrobu farmaceuticky aktivních sloučenin podle tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená

atom síry, se také vyrobí za použití způsobu popsaneého dále ve schematu VI, ve kterém se sloučenina obecného vzorce IVa metaluje. Výsledná sloučenina, tedy sloučenina obecného vzorce XVII, se nechá reagovat s 4-(chráněný hydroxy)fenyl-disulfidem obecného vzorce XVIII a skupina chránící fenol ze sloučeniny obecného vzorce IIe se odstraní, za vzniku sloučenin obecného vzorce II f. Odborník bude vědět, že při použití tohoto způsobu R^2 nemůže znamenat atom halogenu, z důvodů chemického omezení.

Schéma VI





kde

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^7$,
kde R^7 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^8$,
kde R^8 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^6 představuje skupinu chránící hydroxyskupinu, která se
může selektivně odstranit,

R^9 znamená odštěpitelnou skupinu a

M znamená ion kovu.

V prvních dvou stupních schematu VI se sloučenina

obecného vzorce VIa metaluje dobře známými způsoby. Nejběžněji a výhodně se sloučenina obecného vzorce IVa zpracuje se slabým přebytkem n-butyllithia v hexanech ve vhodném rozpouštědle a potom se po kapkách přidá roztok disulfidové sloučeniny obecného vzorce XVIII ve vhodném rozpouštědle.

Oba tyto reakční stupně probíhají pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem. Vhodná rozpouštědla pro oba stupně zahrnují jedno nebo několik rozpouštědel, jako je diethylether, dioxan a tetrahydrofuran. Samozřejmě tetrahydrofuran, zvláště v bezvodé formě, je výhodný. Kromě toho tyto reakční stupně probíhají za teploty od přibližně -78 do zhruba 85 °C.

V prvním stupni této reakce se získá metalovaná sloučenina obecného vzorce XVII. 4-(Chráněný hydroxy)fenyl-disulfid (sloučenina obecného vzorce XVIII), který se nechá reagovat s takovou sloučeninou obecného vzorce XVII, aby poskytla sloučeninu obecného vzorce IIe, se vyrábí chráněním hydroxyskupiny komerčně dostupného 4-hydroxyfenylsulfidu vhodnou chránicí skupinou způsoby, které jsou v oboru známe. Výhodná chránicí skupina pro R^6 je methoxymethyl, za předpokladu, že pro R^7 a R^8 , pokud je jeden nebo jsou oba přítomny, skupina chránicí hydroxyskupinu je odlišná od methoxymethylu. Je závazným pravidlem, že skupina chránicí hydroxyskupinu R^6 je částí odlišnou od skupiny tvořené skupinou chránicí hydroxyskupinu pro R^7 a R^8 , pokud jsou přítomny, takže skupina R^6 se může selektivně odstranit normálními způsoby, aby se dostala sloučenina obecného vzorce II f.

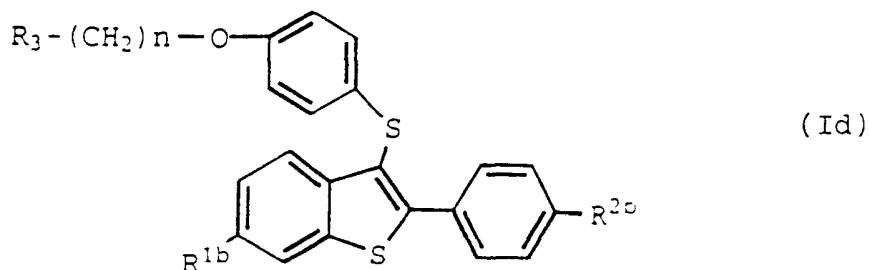
K účinné deprotonizaci odstraněním skupiny chránicí

R^6 se sloučenina obecného vzorce IIe v protickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel nechá reagovat v kyselém prostředí obsahujícím alespoň jeden ekvivalent kyseliny, výhodně kyseliny methansulfonové, a zahřívá se na teplotu od přibližně 25 do zhruba 110 °C. Obvykle je reakční doba od přibližně 6 do zhruba 24 hodin, ale průběh reakce se může sledovat normalizovanými chromatografickými způsoby.

Vhodná rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují například vodu a methanol.

Sloučeniny obecného vzorce IIe a obecného vzorce IIIf jsou nové látky, které jsou vhodné pro výrobu farmaceuticky aktivních sloučenin obecného vzorce I, a zde jsou zahrnuty do výše znázorněného obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce Id



ve kterém

R^{1b} znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R^{2b} znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu a

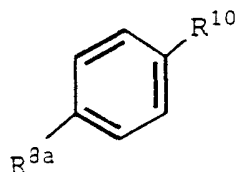
R^3 a n mají význam uvedený výše,

se vyrábějí za použití způsobů popsaných výše, které souvisí se způsoby charakterizovanými stupni znázorněnými ve schemech II a IV. Takové sloučeniny obecného vzorce Id jsou také nové látky, které jsou vhodné pro způsoby podle tohoto vynálezu, a jsou zde zahrnuty do výše znázorněného obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou rozdílné skupinu chránicí hydroxyskupinu anebo buď R^1 nebo R^2 je skupina chránicí hydroxyskupinu a druhý z nich je hydroxyskupina, se selektivně vyrobí za použití modifikované 2-arylbenzothiofenové výchozí sloučeniny obecného vzorce III uvedeného výše, za předpokladu, že skupiny chránicí hydroxyskupinu určené pro R^7 a R^8 jsou dostatečně odlišné, takže jedna chránicí skupina je odstranitelná, zatímco druhá skupina zůstává. Takové 2-arylbenzothiofeny se vyrábějí způsoby dobře známými v oboru.

Zvláště vhodná pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou odlišné chránicí skupiny, je Suzukiho kondenzace, jako je popsána výše ve schematu IV. Kyselina 6-(chráněný hydroxy)benzothifen-2-boritá se však nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XIb uvedenou výše, ve kterém R^{2a} znamená skupinu vzorce $-OR^8$ a R^7 nemá stejný význam jako R^8 . Tato reakce dovoluje výrobu sloučenin podle tohoto vynálezu, kde R^7 a R^8 jsou rozdílné skupiny chránicí hydroxyskupinu, takže jedna chránicí skupina se může selektivně odstranit a druhá zůstává jako část konečné sloučeniny. Výhodně skupina chránicí R^7 , zvláště bezyl nebo isopropyl, se odstraňuje za vzniku hydroxylové části, zatímco zůstává chránicí skupina pro R^8 , zejména methyl.

Suzukiho kondenzace se také dosahuje při použití výše popsaných způsobů, avšak při náhradě sloučeniny obecného vzorce XIb za sloučeninu obecného vzorce XIX



(XIX)

ve kterém

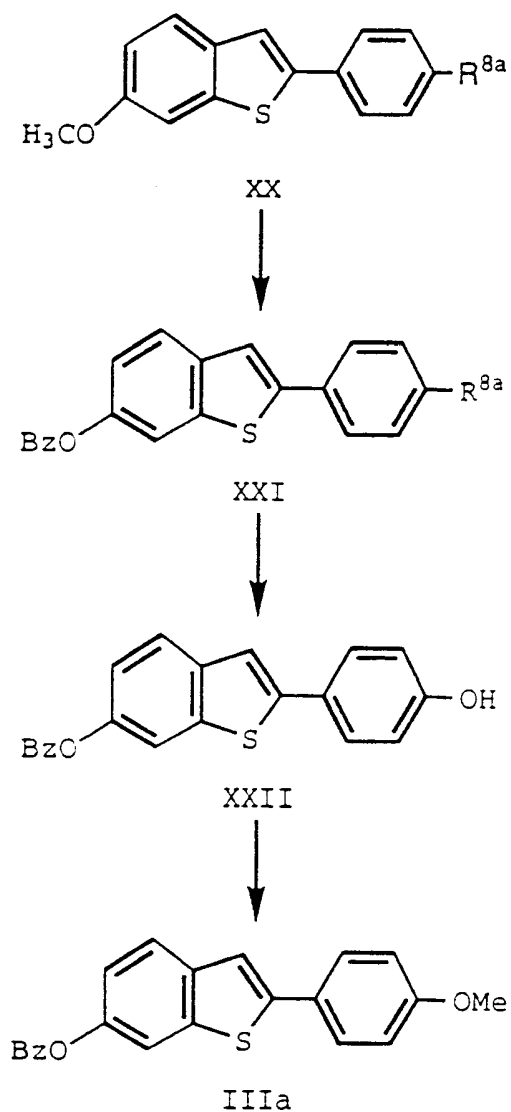
R^{8a} je alkylsulfonátový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně methansulfonát, nebo arylsulfonátový zbytek se 4 až 6 atomy uhlíku a

R^{10} znamená odštěpitelnou skupinu, výhodně atom bromu nebo trifluormethansulfonátový zbytek.

Při tomto způsobu se kyselina 6-(chráněný hydroxy)benzothiofen-2-boritá, jako je popsána výše, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XIX za vzniku sloučeniny obecného vzorce XX, která se nechá reagovat s bromidem boritým v methylenchloridu, aby se dostala monohydroxysloučenina, která se následně konvertuje například na benzylovou část normálními způsoby (sloučenina obecného vzorce XXI). 4'-Sulfonát, ester, se potom selektivně odstraní hydrolýzou za zásadických podmínek, nebo výhodně zpracováním s lithiualuminiumhydridem, ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran. Tato reakce poskytuje sloučeninu obecného vzorce XXII, která je nakonec například methylována v poloze 4' obvyklými procesy (sloučenina obecného vzorce IIIa). Samozřejmě odborník v oboru zjistí, že různé procesy se mohou použít k získání sloučenin obecného vzorce IIIa, ve kterém skupiny

chránicí hydroxyskupinu jsou odlišné od skupin znázorněných ve schematu VII dále, ale které mohou být selektivně odstraněny pro získání monohydroxysloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu.

Schéma VII



Sloučeniny obecného vzorce IIIa se potom podrobí různým procesům zde popsaným, aby se dostaly sloučeniny

obecného vzorce I a obecného vzorce II podle tohoto vynálezu.

Jiné výhodné sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí náhradou hydroxylových částí v poloze 6 a/nebo 4', pokud jsou přítomny, za skupinu vzorce -O-CO-alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo za skupinu vzorce -O-SO₂-alkyl se 2 až 6 atomů uhlíku, dobře známými způsoby, viz například US patent č. 4 358 593.

Například pokud se požaduje skupina vzorce -O-CO-alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, monokydroxysloučenina nebo dihydroxysloučenina obecného vzorce I se nechá reagovat s činidlem, jakým je acylchlorid, acylbromid, kyanid nebo azid, nebo s vhodným anhydridem nebo směsným anhydridem. Reakce se obvykle provádí v bázičném rozpouštědle, jakým je pyridin, lutidin, chinolin nebo isochinolin, nebo v terciárním aminovém rozpouštědle, jako v triethylaminu, tributylaminu, methylypiperidinu a podobně. Reakce se také může provádět v inertním rozpouštědle, jako je ethylacetát, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dioxan, dimethoxyethan, acetonitril, aceton, methylethylketon a podobně, ke kterým se může přidat alespoň jeden ekvivalent látky zachycující kyselinu (s výjimkou uvedenou dále), jako je terciární amin. Pokud je to žádoucí, mohou se použít acylační katalyzátory, jako 4-dimethylaminopyridin nebo 4-pyrrolidinopyridin (viz například Haslam a kol., Tetrahedron 36, 2409-2433 /1980/).

Tato reakce se provádí za mírně zvýšené teploty, v rozmezí od přibližně -25 do zhruba 100 °C, často pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem. Teplota místnosti je však obvykle přiměřená pro průběh reakce.

Acylace hydroxyskupiny v poloze 6 a/nebo v poloze 4' se také může provádět reakcemi vhodných karboxylových kyselin v inertních organických rozpouštědlech, které jsou kysele katalyzovány. Přitom se používají kyselé katalyzátory, jako je kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina methansulfonová a podobné látky.

Svrchu zmíněné skupiny R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecného vzorce I se mohou také dosáhnout vytvořením aktivního esteru vhodné kyseliny, jako esterů vzniklých ze známých reakčních činidel, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, acylimidazoly, nitrofenoly, pentachlorfenol, N-hydroxysukcinimid a 1-hydroxybenzotriazol (viz například Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 1979 /1965/ a Chem. Ber. 788 a 2024 /1970/).

Každý z výše uvedených technických postupů, který poskytuje -O-CO-alkylové části obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, se provádí v rozpouštědlech, jako jsou rozebrány výše. Takové technické postupy, které nevedou k výrobě kyselých produktů v průběhu reakce, samozřejmě nevyžadují použití látky zachycující kyselinu v reakční směsi.

Pokud je žádoucí sloučenina obecného vzorce I, ve kterém hydroxyskupina je v poloze 6 a/nebo 4', sloučenina obecného vzorce I se konvertuje na skupinu vzorce -O-SO₂-alkylovou se 2 až 6 atomy uhlíku a monohydroxy-sloučenina nebo dihydroxysloučenina se nechá reagovat s například oxidem sírovým nebo s derivátem vhodné sulfonové kyseliny, jako se sulfonylchloridem, sulfonylbromidem nebo amoniovou solí sulfonylového derivátu, jak uvádí King

a Monoir v J. Am. Chem. Soc. 97, 2566-2567 /1975/.

Dihydroxysloučenina se může také nechat reagovat s vhodným anhydridem kyseliny sulfonové nebo se směsným anhydridem kyseliny sulfonové. Takové reakce se provádějí za podmínek, které jsou vysvětleny výše v rozboru reakcí s halogenidy kyselin a podobně.

Třebaže se mohou používat sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze při způsobech podle tohoto vynálezu, je výhodné připravovat a používat formu farmaceuticky přijatelné soli. Tak sloučeniny používané při způsobech podle tohoto vynálezu především tvoří farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, které jsou vybrány z široce rozmanitých organických a anorganických kyselin, a zahrnují fyziologicky přijatelné soli, které jsou často používány ve farmaceutické chemii. Takové soli jsou částí tohoto vynálezu. Obvyklé anorganické kyseliny, používané k vytvoření takových solí, zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu dusičnou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu fosforičitou a podobně. Mohou se také použít soli odvozené od organických kyselin, jako od alifatických kyselin monokarboxylových a dikarboxylových, fenylem substituovaných kyselin alkanových, kyselin hydroxyalkanových a kyselin hydroxyalkandiových, kyselin aromatických, kyselin alifatických a aromatických kyselin sulfonových. Takové farmaceuticky přijatelné soli tak zahrnují acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, methylbenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrylát, fenylbutyrylát, β -hydroxybutyrylát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formiát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát,

laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandlát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogen-sulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbensensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát, tartarát a podobně. Výhodné soli jsou hydrochlorid a oxalát.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami se běžně vyrábějí reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolárním množstvím kyseliny nebo jejím přebytkem. Reakční složky se obvykle nechávají reagovat ve rozpouštědle pro obě reakční složky, jako je diethylether nebo ethylacetát. Sůl se běžně vysráží z roztoku během přibližně 1 hodiny až 10 dnů a může se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může stripovat obvyklým způsobem.

Farmaceuticky přijatelné soli běžně mají zvýšené charakteristiky rozpouštění, v porovnání se sloučeninou, od které jsou odvozeny, a tak jsou často schopnější vytvořit kapaliny nebo emulze.

Representativní výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují tyto sloučeniny:

Skupina I:

/6-Methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

/6-isopropoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

/6-methoxy-2-(4-isopropoxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

/2-(4-methoxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-(S-oxid),

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
methoxyphenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid),

[3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyphenyl)]-
benzo[b]thiofen-(S-oxid),

/6-benzyloxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

/6-isopropoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

/6-methoxy-2-(4-benzyloxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

/6-methoxy-2-(4-isopropoxyphenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-
-(S-oxid),

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyphenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid),

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyphenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid),

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid),

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid),

/6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxymethylenoxy)thiofenoxy/benzo[b]thiofen a

/6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)thiofenoxy/benzo[b]thiofen.

Skupina II:

[3-[4-/2-(1-Piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[3-[4-/2-(1-N,N-diethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-

-(fenyl)]benzo[b]thiofenu,

[3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-fluorfenyl)]-
benzo[b]thiofen,

/6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo-
[b]thiofen,

/6-isopropoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo-
[b]thiofen,

/6-methoxy-2-(4-isopropoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo-
[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-
fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrolodiny)]ethoxy/fenoxy]-2-(4-
methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/-
fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-diethylamino)ethoxy/-
fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-
-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/3-(piperidino)propoxy/fenoxy]-2-

-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/3-(1-N,N-diethylamino)propoxy/-
fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

oxalát [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-
fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-diethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-
-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/3-(1-N,N-diethylamino)propoxy/-
fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-diisopropylamino)-
ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/3-(piperidino)propoxy/fenoxy]-

-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-
-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidiny]ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-hexamethylimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-
-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidiny]ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-
-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-

-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidiny]ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidiny]ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylimino)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-

-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-
-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzyl-
-oxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-
-(4-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-
-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-

-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-benzoyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzoyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-ethylsulfonyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-ethylsulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-

fenoxy]-2-(4-ethylsulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-ethylsulfonyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)-ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-tri-fluormethansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzoyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-pivaloyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-butylsulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-

-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyloxy)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyloxy)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyloxy)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-

-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxyl]-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxyl]-2-

-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxi]-2-
-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-
-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxi]-2-
-(4-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxi]-2-
-(4-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-
-isopropoxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-
-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-
-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxi]-2-
-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxi]-2-

-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxi]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxi]-2-

-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

[6-hydroxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxý]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxý]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/thiofenoxý]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/thiofenoxý]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-dimethylamino)ethoxy/thiofenoxý]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu,

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-morfolino)ethoxy/thiofenoxý]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu a

hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxý]-2-fenyl]benzo[b]thiofenu.

Příklady provedení vynálezu

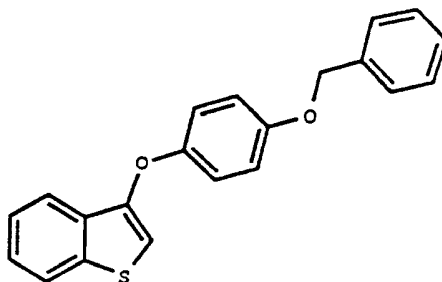
Dále uvedené příklady jsou předloženy pro další ilustraci výroby sloučenin podle tohoto vynálezu. Není úmyslem, aby tento vynález byl omezen v rozsahu, jehož příčinou by byl některý z výše uvedených příkladů.

NMR spektrální údaje v dále uvedených příkladech se dosahují na zařízení GE 300 MHz pro NMR spektrální analýzu. Jako rozpouštědlo se používá bezvodý d-6 dimethylsulfoxid,

pokud není uvedeno jinak.

Příprava 1

Způsob výroby [3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu a /3-(4-benzyloxy)fenoxy/-benzo[b]thiofenu



K roztoku 69,62 g (0,325 mol) 3-brom-benzo[b]thiofenu v 55 ml bezvodého kolidinu se pod dusíkovou atmosférou přidá 97,6 g (0,488 mol) 4-benzyloxyfenolu a 23,3 g (0,163 mol) oxidu měďného. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Po ochlazení se reakční směs zředí 200 ml ethylacetátu a surová směs se filtruje přes vrstvu rozsivkové zeminy (dále též celit; Celite^R, Aldrich, Milwaukee, WI, USA), k odstranění anorganických solí. Filtrát se třikrát promyje vždy 150 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na kapalinu. Thianaftalen se odstraní destilací za teploty 115 až 120 °C a tlaku 1330 Pa. Zbývající látka se chromatografuje (oxid křemičitý, směs hexanů a ethylacetátu v poměru 85 : 15), aby se získalo 12,2 g benzo[b]thiofenu a 12,95 g (35 %, vztaženo na znovu získanou výchozí látku) /3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu jako těkavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 84 až 86 °C.

^1H NMR (CDCl_3) spektrum δ : 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 7H), 7,04 (q, $J_{\text{AB}} = 9,0$ Hz, 4H), 6,47 (s, 1H), 5,07 (s, 2H) ppm.

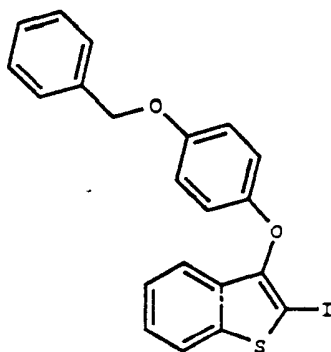
Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$:

vypočteno: 75,88 % C, 4,85 % H,

nalezeno: 75,75 % C, 5,00 % H.

Příprava 2

Způsob výroby /2-jod-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu



K roztoku 6,00 g (18,1 mmol) /3-(4-benzyloxy)fenoxy/-benzo[b]thiofenu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu pod dusíkovou atmosférou za teploty -78°C se přikape 12,4 ml (19,9 mmol) 1,6-molárního roztoku n-butyllithia v hexanech z injekční stříkačky. Tento roztok se změní z bezbarvého na tmavě oranžový. Vše se míchá za teploty -78°C po dobu 20 minut a potom se lithná sloučenina zpracuje s 5,03 g (19,9 mmol) jodu, přidávaného po kapkách ve formě roztoku v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Poté co je přidávání ukončeno, reakční směs změní barvu na světle žlutou a nechá se pomalu ohřát na teplotu místnosti. Reakce se přeruší přidáním 200 ml 0,1-normálního roztoku siřičitanu sodného. Vrstvy se

oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje vždy 150 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku, aby se dostal olej, který stáním vykřystaluje. Rekrystalizace ze směsi hexanů a ethyletheru poskytne 7,10 g (86 %) /2-jod-3-(4-benzyloxy)-fenoxy/benzo[b]thiofenu jako bílého krystalického prášku. Sloučenina má teplotu tání 87 až 92 °C.

^1H NMR (CDCl_3) spektrum δ : 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 - 7,20 (m, 8H), 6,89 (s, 4H), 5,01 (s, 2H) ppm.

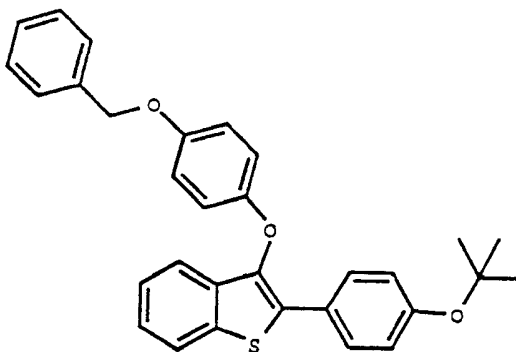
Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{SI}$:

vypočteno: 55,03 % C, 3,30 % H,

nalezeno: 55,29 % C, 3,31 % H.

Příprava 3

Způsob výroby /2-(4-terc.-butoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)-fenoxy/benzo[b]thiofenu



K roztoku 4,50 g (9,82 mmol) /2-jod-3-(4-benzyloxy)-fenoxy/benzo[b]thiofenu ve 20 ml toluenu se přidá 2,28 g (11,75 mmol) kyseliny 4-(terc.-butoxy)fenylborité a potom 0,76 g (0,66 mmol) tetrakis(trifenyl)fosfin palladia. K tomuto roztoku se přidá 14,5 ml 2-normálního roztoku uhličitanu

sodného. Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Po ochlazení se reakční směs zředí 150 ml ethylacetátu. Organická vrstva se dvakrát promyje vždy 100 ml 0,1-normálního roztoku hydroxidu sodného a potom vysuší síranem sodným. Odpařením se dostane polotuhá látka, která se rozpustí v chloroformu a vede vrstvou oxidu uhličitého. Odpařením rozpouštědla se vyrobí olej, který se trituruje hexany. Získá se 4,00 g (91 %) /2-(4-terc.-butoxyfenyl)-3-(benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu jako bílého prášku. Sloučenina má teplotu tání 105 až 108 °C.

^1H NMR (CDCl_3) spektrum δ : 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,43 - 7,24 (m, 8H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,89 (q, $J_{\text{AB}} = 9,3$ Hz, 4H), 4,99 (s, 2H), 1,36 (s, 9H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 480.

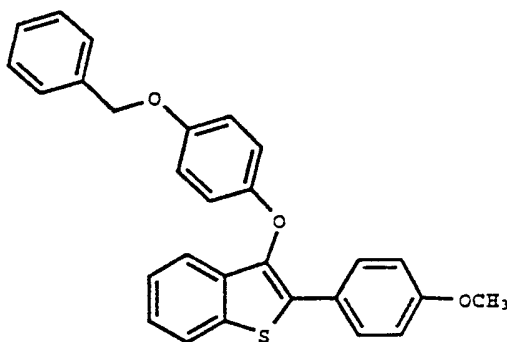
Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno: 77,47 % C, 5,87 % H,

nalezeno: 77,35 % C, 5,99 % H.

Příprava 4

Za použití kyseliny 4-methoxyfenylborité se podobným způsobem vyrobí /2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/-benzo[b]thiofen



Výtěžek činí 73 %. Sloučenina má teplotu tání 115 až 118 °C.

^1H NMR (CDCl_3) spektrum δ : 7,80 - 7,90 (m, 3H), 7,33 - 7,53 (m, 8H), 6,93 - 7,06 (m, 6H), 5,00 (s, 2H), 3,83 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 438.

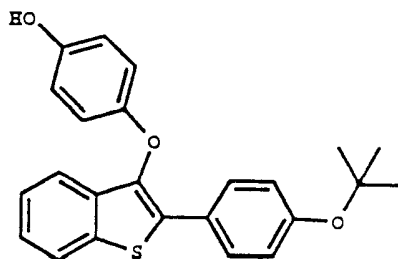
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno: 76,69 % C, 5,06 % H,

nalezeno: 76,52 % C, 5,09 % H.

Příprava 5

Způsob výroby /2-(4-terc.-butoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)-fenoxy/benzo[b]thiofenu



K roztoku 1,50 g (3,37 mmol) /2-(4-terc.-butoxy-

fenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu ve 30 ml absolutního ethanolu, který obsahuje 1 % koncentrované kyseliny chlorovodíkové, se přidá 0,50 g 10% palladia na uhlí. Směs se hydrogenuje za tlaku vodíku 274,8 kPa po dobu 1 hodiny. Po této době se reakce považuje za ukončenou, na základě chromatografie na tenké vrstvě. Směs se filtruje přes vrstvu celitu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Surová látka se rozpustí v minimálním množství ethylacetátu a vede přes krátký sloupec oxidu křemičitého k odstranění celitu (ethylacetát se použije jako eluent). Odpaření poskytne bílou tuhou látku, která se trituruje směsí hexanů a ethyletheru. Filtrací se dostane 868 mg (73 %) /2-(4-terc.-butoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu. Sloučenina má teplotu tání 210 až 213 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,13 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,70 (q, $J_{AB} = 8,9$ Hz, 4H), 1,28 (s, 9H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 390.

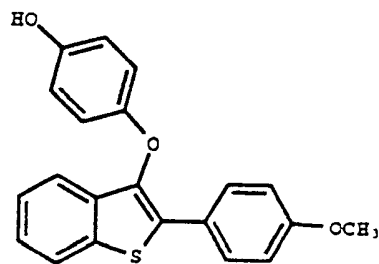
Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno: 73,82 % C, 5,68 % H,

nalezeno: 73,98 % C, 5,84 % H.

Příprava 6

Podobným způsobem se vyrobí /2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy/benzo[b]thiofen



Výtěžek činí 80 %. Sloučenina má teplotu tání 120 až 125 °C.

^1H NMR (CDCl_3) spektrum δ : 7,80 – 7,90 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,30 – 7,48 (m, 2H), 6,90 – 7,03 (m, 4H), 6,76 – 6,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 348.

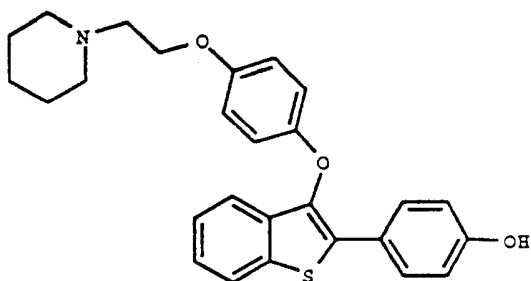
Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno: 72,39 % C, 4,63 % H,

nalezeno: 72,68 % C, 4,82 % H.

Příklad 1

Způsob výroby [3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 1,25 g (3,20 mmol) /2-(4-terc.-butoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu v 10 ml bezvodého

N,N-dimethylformamidu se za teploty místnosti přidá 5,70 g (17,6 mmol) uhličitanu cesného. Vše se míchá po dobu 20 minut a poté se po malých dílech přidá 1,95 g (10,56 mmol) hydrochloridu 2-chlorethylpiperidinu. Výsledná heterogenní směs se intenzivně míchá po dobu 24 hodin. Látky obsažené v reakční směsi se potom zředí 200 ml vody. Vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se potom dvakrát promyjí vždy 200 ml vody. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na olej. Chromatografie (s 5 až 10% methanolem v chloroformu) poskytne 1,47 g (91 %) 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-terc.-butoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu, který se použije přímo v následujícím stupni bez charakterizace.

1,37 g (2,73 mmol) 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-terc.-butoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu se rozpustí v 10 ml kyseliny trifluoroctové za teploty místnosti. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu a třikrát promyje vždy 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodého. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří, načež se v roztoku vytvoří bílá tuhá látka. Látka se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a ethyletheru. Tak se dostane 1,03 g (85 %) 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu jako bezbarvých krystalů. Sloučenina má teplotu tání 169 až 172 °C.

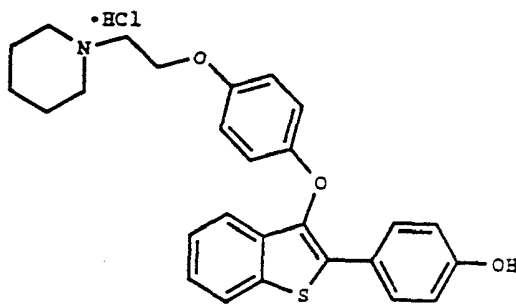
^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,81 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,86 (s, 4H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,95 - 2,75 (m, 4H), 1,68 - 1,40 (m, 6H) ppm.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$. 0,55 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

vypočteno: 66,40 % C, 5,46 % H, 2,76 % N,
nalezeno: 65,99 % C, 5,49 % H, 2,61 % N.

Příklad 2

3-[4-/2-(1-Piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen se konvertuje na svůj hydrochlorid v 90% výtěžku zpracováním s ethyletherovou kyselinou chlorovodíkovou v ethylacetátu.



Sloučenina má teplotu tání 233 až 240 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,43 (m, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 6,83 - 7,03 (m, 6H), 4,27 - 4,30 (m, 2H), 3,40 - 3,60 (m, 4H), 2,96 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 5H), 1,40 - 1,53 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 446.

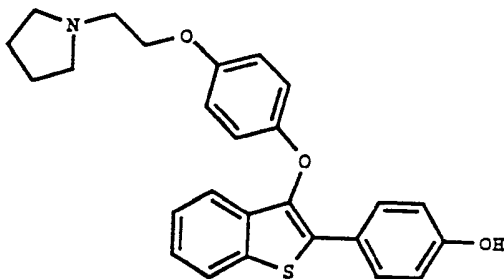
Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 67,28 % C, 5,86 % H, 2,91 % N,
nalezeno: 67,07 % C, 5,66 % H, 2,96 % N.

Analogickým způsobem se vyrobí sloučeniny uvedené v následujících příkladech.

Příklad 3

3-[4-/2-(1-Pirolidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]-benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 150 až 155 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,79 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,84 (s, 4H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,00 (široký triplet, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 1,73 (m, 4H) ppm.

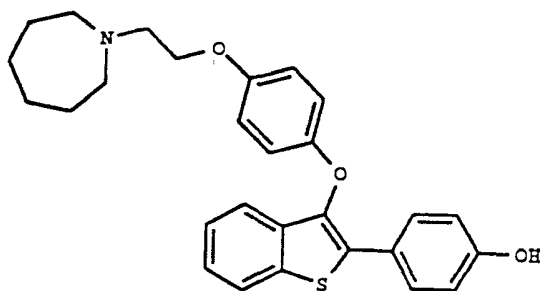
Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$. 0,33 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

vypočteno: 68,25 % C, 5,44 % H, 2,99 % N,

nalezeno: 68,29 % C, 5,46 % H, 3,19 % N.

Příklad 4

[3-[4-/2-(1-Hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 189 až 191 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) spektrum δ : 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 6,81 (s, 4H), 6,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,89 (široký triplet, 2H), 2,75 (široký triplet, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,48 (m, 8H) ppm.

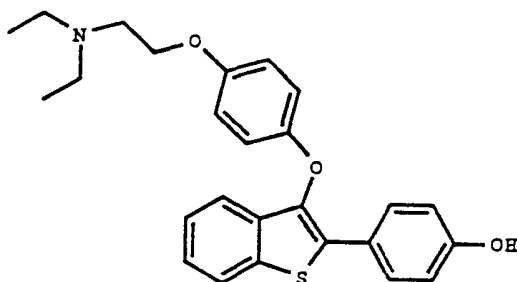
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,50 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočteno: 69,11 % C, 6,79 % H, 2,88 % N,

nalezeno: 69,28 % C, 6,79 % H, 2,58 % N.

Příklad 5

[3-[4-/2-(1-N,N-Diethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxy-fenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 70 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,91 (široký singlet, 1H), 7,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 6,82 (s, 4H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,88 (široký triplet, 2H), 2,76 (široký triplet, 2H), 2,51 (m, 4H), 0,91 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 434.

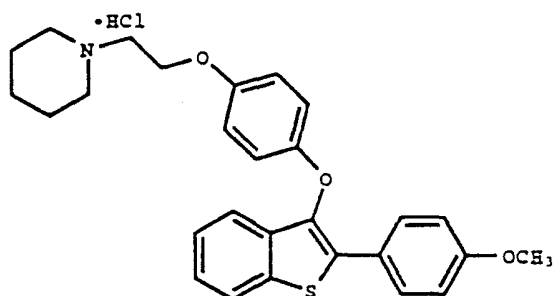
Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočteno: 70,56 % C, 6,38 % H, 3,16 % N,

nalezeno: 70,45 % C, 6,26 % H, 3,20 % N.

Příklad 6

Hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 228 až 230 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,86 - 6,90 (m, 4H), 4,28 - 4,31 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 4H), 2,92 - 2,96 (m, 2H), 2,46 - 2,48 (m, 5H), 1,74 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 459.

Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

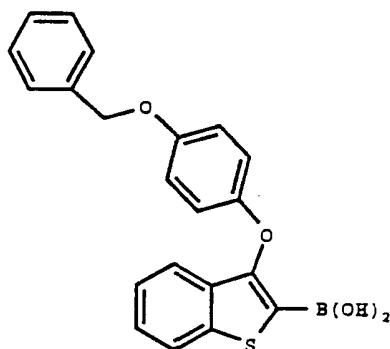
vypočteno: 67,80 % C, 6,10 % H, 2,82 % N,

nalezeno: 68,06 % C, 6,38 % H, 2,60 % N.

Alternativní systéza /2-(4-terc.-butoxyfenyl)]-3-(4-benzyl-oxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu

Příprava 7

Způsob výroby kyseliny /3-(4-benzyl-oxy)fenoxy/benzo[b]-thiofen-2-borité



K roztoku 5,00 g (15,1 mmol) /3-(4-benzyloxy)fenoxy/-benzo[b]thiofenu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu o teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se pod dusíkovou atmosférou přikape 9,90 ml (15,8 mmol) 1,6-molárního n-butyllithia v hexanech pomocí injekční stříkačky. Vše se míchá po dobu 15 minut a potom se přidá 3,83 ml (16,6 mmol) $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ a výsledná směs se nechá ohřát na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se potom přeruší rozdělením mezi vždy 100 ml ethylacetátu a 1,0-normální kyseliny chlorovodíkové. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se jednou extrahuje 100 ml vody. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na tuhou látku, která se trituruje směsí ethyletheru a hexanů. Filtrací se dostane 3,96 g (70 %) kyseliny /3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofen-2-borité, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání $115\text{ až }121\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) spektrum δ : 8,16 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 7H), 6,90 (q, $J_{AB} = 9,0\text{ Hz}$, 4H), 5,01 (s, 2H) ppm.

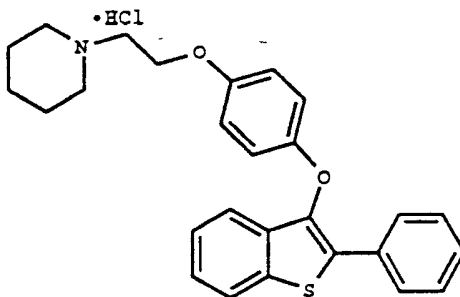
Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{SB}$:
vypočteno: 67,04 % C, 4,55 % H,
nalezeno: 67,17 % C, 4,78 % H.

Kyselina /3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofen-2-boritá se nechá reagovat s 4-(terc.-butoxy)brombenzenem za podmínek popsaných výše pro /2-jod-3-(4-benzyloxy)fenoxy/-benzo[b]thiofen a kyselinu 4-(terc.-butoxy)fenylboritou. Získá se /2-(4-terc.-butoxyfenyl)]-3-(4-benzyloxy)fenoxy/-benzo[b]thiofen ve výtěžku 81 %.

Sloučeniny popsané v příkladech se vyrobí za použití tohoto způsobu.

Příklad 7

Hydrochlorid [3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxyl]-2-(fenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 223 až 226 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 7H), 6,90 (s, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 5H), 1,34 (m, 1H) ppm.

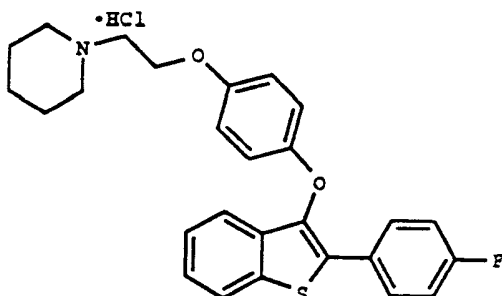
Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 69,59 % C, 6,06 % H, 3,00 % N,

nalezeno: 69,88 % C, 6,11 % H, 3,19 % N.

Příklad 8

[3-[4-/2-(1-Piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-fluorfenyl)]-benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 219 až 226 °C.

^1H NMR (DMSO-d_6) spektrum δ : 10,20 (široký singlet, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 4H), 7,42 - 7,25 (m, 5H), 6,90 (s, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 5H), 1,34 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 447.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{SF} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

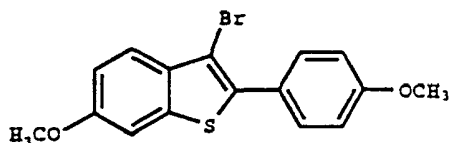
vypočteno: 67,00 % C, 5,62 % H, 2,89 % N,

nalezeno: 67,26 % C, 5,67 % H, 3,03 % N.

Příprava 8

Způsob syntézy [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofenu



K roztoku 27,0 g (100 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)/benzo[b]thiofenu v 1,10 litru chloroformu za teploty 60 °C se přikape 15,98 g (100 mmol) bromu jako roztok ve 200 ml chloroformu. Poté co je přidávání ukončeno, reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Tak se dostane 34,2 g (100 %) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 83 až 85 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 349, 350.

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SBr}$:

vypočteno: 55,03 % C, 3,75 % H,

nalezeno: 54,79 % C, 3,76 % H.

Příklad 9

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu

a ethylacetátu v poměru 80:20), co poskytne dalšího 1,81 g produktu. Celkový výtěžek /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu činí 9,00 g (24 %, vztaženo na získanou výchozí látku). Bázický extrakt se okyselí na hodnotu pH 4 působením 5-normální kyseliny chlorovodíkové a výsledná sraženina se zachytí filtrací a vysuší. Dostane se 13,3 g 4-benzyloxyfenolu. Sloučenina má teplotu tání 100 až 103 °C.

¹H NMR (CDCl₃) spektrum: δ 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 - 7,24 (m, 7H), 6,90 - 6,85 (m, 7H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 468.

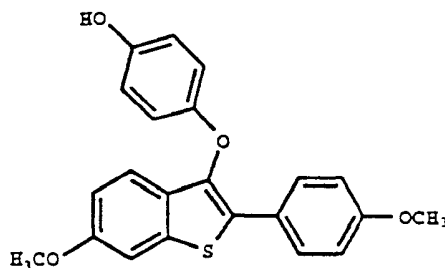
Analýza pro C₂₉H₂₄O₄S:

vypočteno: 74,34 % C, 5,16 % H,

nalezeno: 74,64 % C, 5,29 % H.

Příprava 9

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu



K roztoku 1,50 g (3,20 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu v 50 ml ethylacetátu a 10 ml 1% koncentrované kyseliny chlorovodíkové v ethanolu se přidá 300 mg 10% palladia na uhlí. Směs se hydrogenuje za tlaku 274,8 kPa po dobu 20 minut a po

této době se podle chromatografie na tenké vrstvě usuzuje, že došlo ke kvantitativní reakci. Směs se vede vrstvou celitu k odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří za sníženého tlaku na bílou tuhou látku. Surová látka se vede přes vrstvu silikagelu (za použití chloroformu jako elučního činidla). Odpařením se dostane 1,10 g (91 %) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy/benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 123 až 126 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,10 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 378.

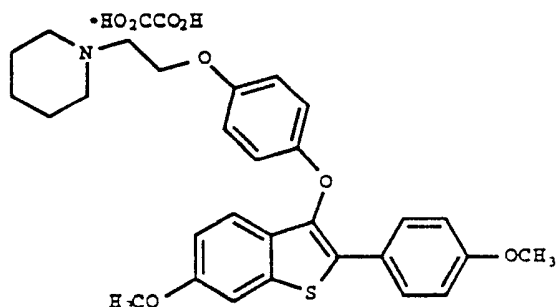
Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno: 69,82 % C, 4,79 % H,

nalezeno: 70,06 % C, 4,98 % H.

Příklad 10

Způsob výroby [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 1,12 g (2,97 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxy-

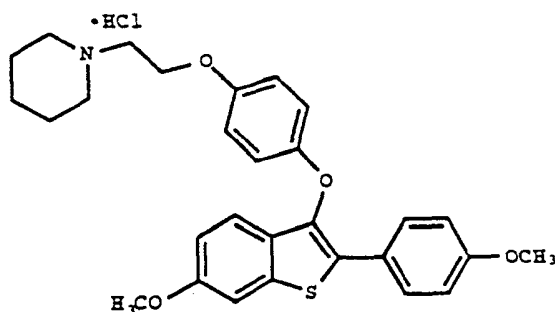
fenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy]benzo[b]thiofenu v 7 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu pod dusíkovou atmosférou se přidá 3,86 g (11,88 mmol) uhličitanu cesného. Vše se míchá po dobu 10 minut a potom se přidá 1,10 g (1,48 mmol) hydrochloridu 2-chlorethylpiperidinu. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom rozdělí mezi vždy 100 ml chloroformu a vody. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se třikrát extrahuje vždy 50 ml chloroformu. Organické vrstvy se spojí a dvakrát pomyjí vždy 100 ml vody. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpařením poskytne olej, který se chromatografuje na silikagelu (2% methanol v chloroformu slouží jako eluční činidlo). Požadované frakce se odpaří na olej, který se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a zpracuje s 311 mg (3,4 mmol) kyseliny oxalové. Vše se míchá po dobu 10 minut, přičemž se vytvoří bílá sraženina, která se odfiltruje. Vysušením se dostane 1,17 g (70 %) celkově [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxý]-2-(4-methoxy-fenyl)]benzo[b]thiofenu jako oxalátové soli. Sloučenina má teplotu tání 197 až 200 °C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 4,19 (široký triplet, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (široký, 3H), 3,32 (široký triplet, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 4H), 1,69 - 1,47 (m, 4H), 1,44 - 1,38 (m, 2H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 489.

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,88 \text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}$:
 vypočteno: 64,95 % C, 5,80 % H, 2,46 % N,
 nalezeno: 64,92 % C, 5,77 % H, 2,54 % N.

Příklad 11

Zpracování volné báze s ethyletherovou kyselinou chlorovodíkovu poskytne hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 216 až 220 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,20 (široký singlet, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (q, $J_{AB} = 9,0$ Hz, 4H), 4,31 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,37 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 489.

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

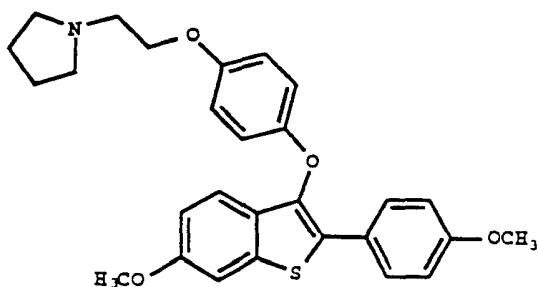
vypočteno: 66,21 % C, 6,13 % H, 2,66 % N,

nalezeno: 66,46 % C, 6,16 % H, 2,74 % N.

Analogickým způsobem se vyrobí sloučeniny uvedené v příkladech dále.

Příklad 12

[6-Methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolodiny)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 95 až 98 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,94 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,86 (s, 4H), 3,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,66 (m, 4H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 477.

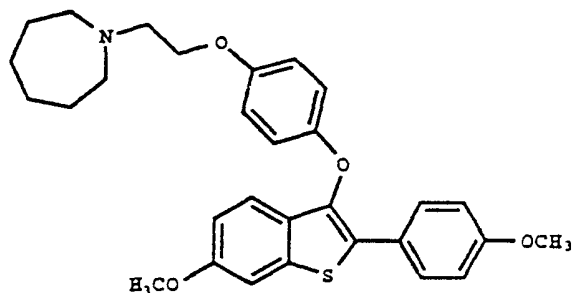
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: 70,71 % C, 6,15 % H, 2,99 % N,

nalezeno: 70,59 % C, 6,15 % H, 3,01 % N.

Příklad 13

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 189 až 192 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) spektrum δ: 10,55 (široký singlet, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 4H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,53 (m, 8H) ppm.

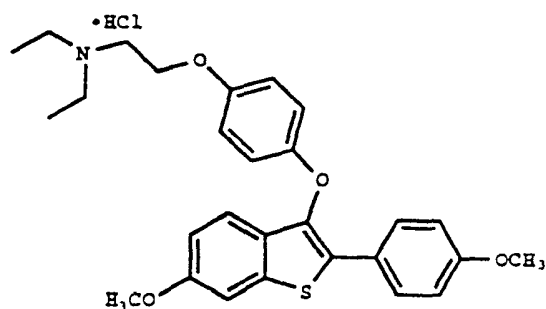
Analýza pro C₃₀H₃₃NO₄S . 1,0 HCl:

vypočteno: 66,71 % C, 6,35 % H, 2,59 % N,

nalezeno: 66,43 % C, 6,46 % H, 2,84 % N.

Příklad 14

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-N,N-diethylamino)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 196 až 198 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,48 (široký signlet, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,87 (q, $J_{AB} = 9,0$ Hz, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,88 (m, 3H) ppm.

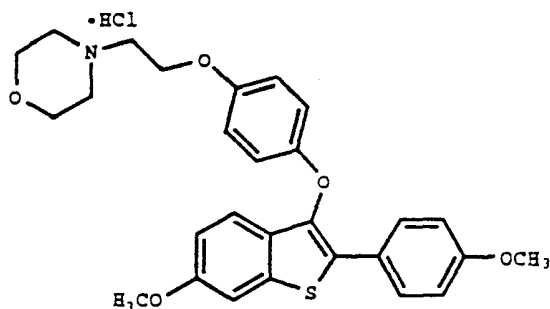
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,5 \text{ HCl}$:

vypočteno: 63,18 % C, 6,15 % H, 2,63 % N,

nalezeno: 63,46 % C, 5,79 % H, 2,85 % N.

Příklad 15

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 208 až 211 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,6 (široký singlet, 1H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 ($J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (q, $J_{AB} = 9,0$ Hz, 4H), 4,29 (m, 2H), 4,08 - 3,91 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,59 - 3,42 (m, 4H), 3,21 - 3,10 (m, 2H) ppm.

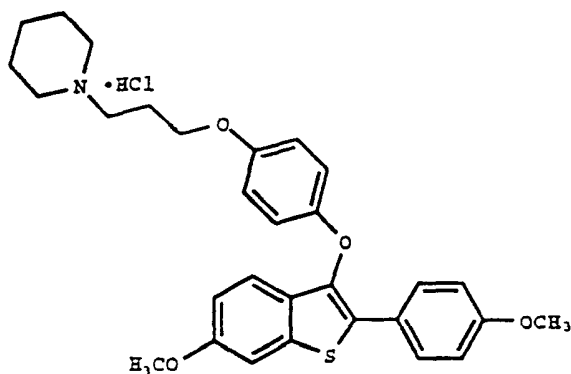
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 63,09 % C, 5,73 % H, 2,65 % N,

nalezeno: 63,39 % C, 5,80 % H, 2,40 % N.

Příklad 16

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/3-(piperidino)propoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 195 až 200 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,90 (široký singlet, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,95 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,88 (s, 4H), 3,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,39 (m, 1H) ppm.

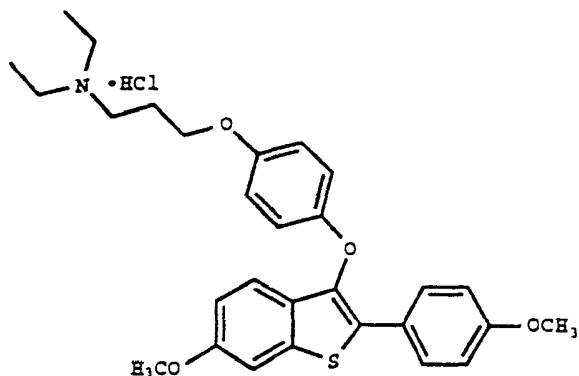
Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,15 \text{ HCl}$:

vypočteno: 66,01 % C, 6,40 % H, 2,73 % N,

nalezeno: 66,01 % C, 6,40 % H, 2,73 % N.

Příklad 17

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/3-(1-N,N-diethylamino)propoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 164 až 166 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) spektrum δ: 9,77 (široký singlet, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 4H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,15 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ppm.

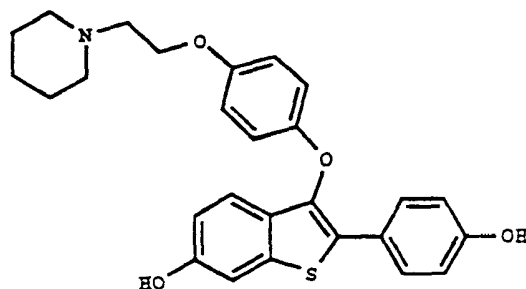
Analýza pro C₂₉H₃₃NO₄S . 1,0 HCl:

vypočteno: 65,96 % C, 6,49 % H, 2,65 % N,

nalezeno: 66,25 % C, 6,64 % H, 2,84 % N.

Příklad 18

Způsob výroby [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



10,00 g (19,05 mmol) [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu se rozpustí v 500 ml bezvodého methylenchloridu a ochladí na teplotu 8 °C. K tomuto roztoku se přidá 7,20 ml (76,20 mmol) bromidu boritého. Výsledná směs se míchá za teploty 8 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakce se přeruší vylitím na 1 litr míchaného nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a ochladí na teplotu 0 °C. Methylenchloridová vrstva se oddělí a zbývající tuhé látky se rozpustí ve směsi methanolu a ethylacetátu. Vodná vrstva se potom třikrát extrahuje vždy 500 ml 5% methanolu v ethylacetátu. Všechny organické extrakty (ethylacetátové a methylenchloridové) se spojí a vysuší síranem sodným. Odpařením za sníženého tlaku se dostane hnědá tuhá látka, která chromatografií (oxid křemičitý, 1 až 7% methanolu v chloroformu) poskytne 7,13 g (81 %) [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu, jako bílou tuhou látku. Sloučenina má teplotu tání 93 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) spektrum δ: 9,73 (široký singlet, 1H), 9,68 (široký singlet, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H (maskován)), 6,81 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,32 (m, 2H) ppm. FD

hmotnostní spektrum: 462.

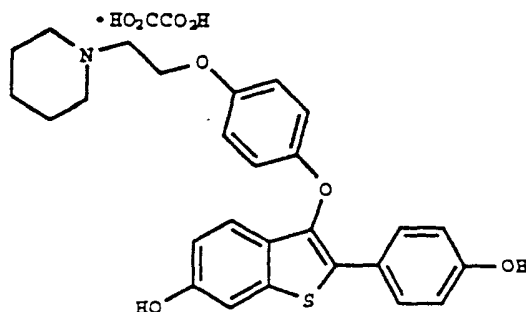
Analýza pro $C_{27}H_{27}NO_4S$:

vypočteno: 70,20 % C, 5,90 % H, 3,03 % N,

nalezeno: 69,96 % C, 5,90 % H, 3,14 % N.

Příklad 19

6-Hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen se konvertuje na svou oxalátovou sůl v 80% výtěžku způsobem popsaným výše. Dále se uvádějí parametry pro oxalát [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 246 až 249 °C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H (maskován)), 6,84 (s, 4H), 6,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,08 (široký triplet, 2H), 3,01 (široký triplet, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,40 (m, 2H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 462.

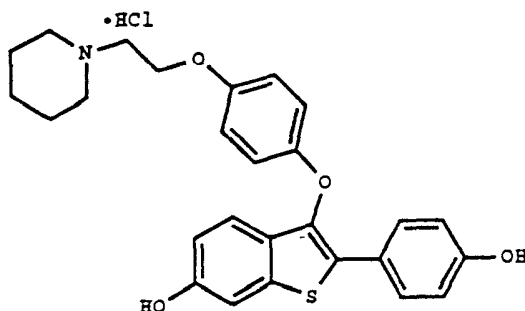
Analýza pro $C_{27}H_{27}NO_4S \cdot 0,75 HO_2CCO_2H$:

vypočteno: 64,63 % C, 5,42 % H, 2,64 % N,

nalezeno: 64,61 % C, 5,55 % H, 2,62 % N.

Příklad 20

6-Hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen se konvertuje na svou hydrochloridovou sůl v 91% výtěžku zpracováním volné báze v ethylacetátu s ethyletherovou kyselinou chlorovodíkovou. Dále jsou uvedeny parametry pro hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 158 až 165 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,79 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86 (q, $J_{AB} = 9,3$ Hz, 4H), 6,76 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,26 (široký triplet, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,72 (m, 5H), 1,25 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 461.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 65,11 % C, 5,67 % H, 2,81 % N,

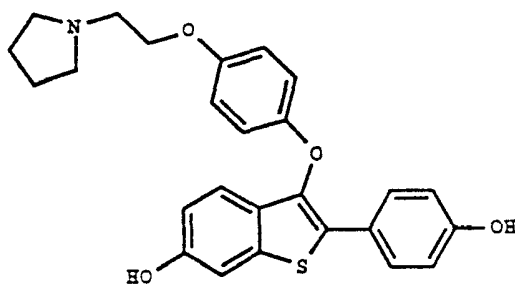
nalezeno: 64,84 % C, 5,64 % H, 2,91 % N.

- 109 -
99

Analogickým způsobem se vyrobí sloučeniny uvedené v příkladech dále.

Příklad 21

[6-Hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 99 až 113 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,0$, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 0,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H) ppm.

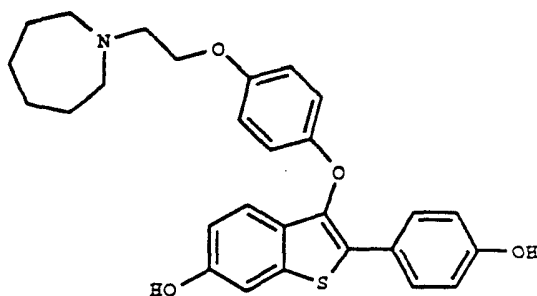
Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: 68,40 % C, 5,74 % H, 3,07 % N,

nalezeno: 68,52 % C, 6,00 % H, 3,34 % N.

Příklad 22

[6-Hydroxy-3-[4-/2-(1-hexamethylenimino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 125 až 130 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 3H), 6,80 (dd, $J = 9,0$, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz), 3,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,53 (m, 8H) ppm.

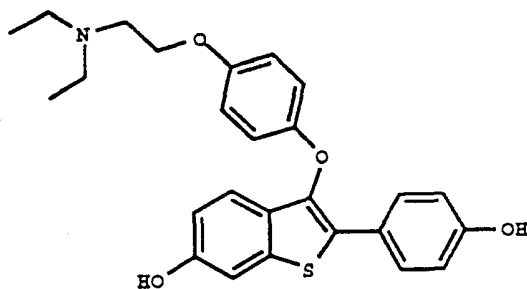
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: 70,71 % C, 6,15 % H, 2,94 % N,

nalezeno: 70,67 % C, 6,31 % H, 2,93 % N.

Příklad 23

[6-Hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-diethylamino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 137 až 141 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 4H), 6,80 (dd, $J = 9,0$, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,66 (m, 6H) ppm.

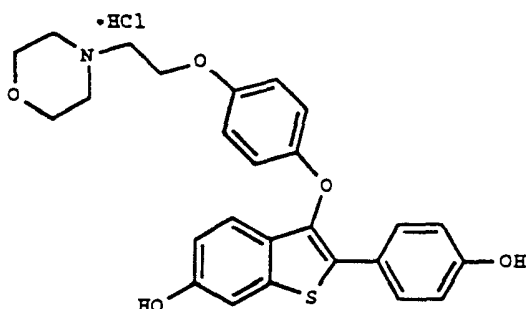
Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: 69,46 % C, 6,05 % H, 3,12 % N,

nalezeno: 69,76 % C, 5,85 % H, 3,40 % N.

Příklad 24

Hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(morfolino)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 157 až 162 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,60 (široký singlet, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,92 (q, $J_{AB} = 9,0$ Hz, 4H), 6,81 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,18 (m, 2H) ppm.

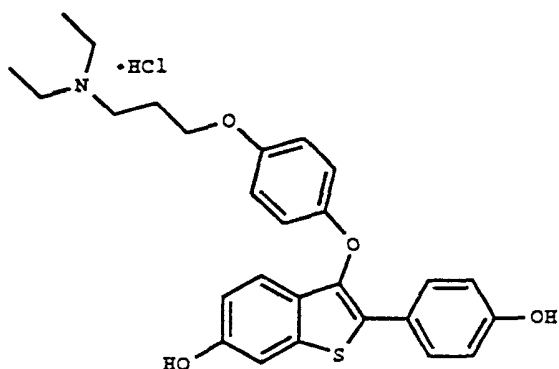
Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$:

vypočteno: 62,46 % C, 5,24 % H, 2,80 % N,

nalezeno: 69,69 % C, 5,43 % H, 2,92 % N.

Příklad 25

Hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/3-(1-N,N-diethylamino)propoxy/-fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Sloučenina má teplotu tání 185 až 191 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,94 (široký singlet, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 6,80 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,14 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm.

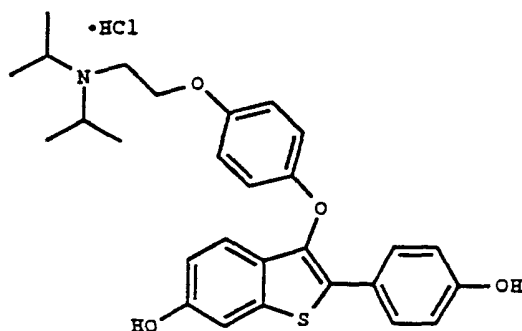
Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,30 \text{ HCl}$:

vypočteno: 63,46 % C, 5,98 % H, 2,74 % N,

nalezeno: 63,23 % C, 6,03 % H, 3,14 % N.

Příklad 26

Hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-N,N-diisopropylamino)-ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 128 až 131 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,81 (široký singlet, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,90 (s, 4H), 6,79 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 1,31 (m, 12H) ppm.

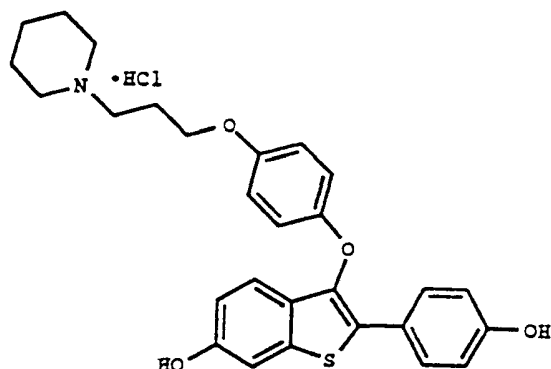
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,33 \text{ HCl}$:

vypočteno: 63,92 % C, 6,19 % H, 2,66 % N,

nalezeno: 63,82 % C, 6,53 % H, 2,61 % N.

Příklad 27

Hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/3-(piperidino)propoxy/fenoxy]-
-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 258 až 262 °C.

^1H NMR (DMSO-d_6) spektrum δ : 9,85 (široký singlet, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 6,80 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,39 (m, 1H) ppm.

Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,75 \text{ HCl}$:

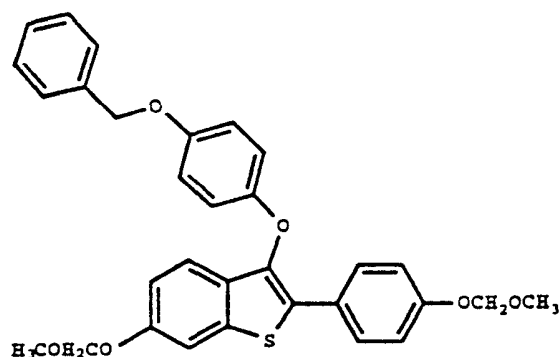
vypočteno: 66,87 % C, 5,96 % H, 2,78 % N,

nalezeno: 67,04 % C, 5,90 % H, 2,68 % N.

Podle jiného provedení, jak je znázorněno ve schematu III uvedeném výše, sloučenina z příkladu 19 se vyrobí za použití methoxymethylové (MOM) chránicí skupiny na místo methoxyskupiny. Metody jsou přímo analogické jako způsob, který byl právě popsán s tím rozdílem, že methoxymethylové skupiny se odstraňují v konečném stupni hydrolýzou za kyselých podmínek.

Příprava 10

/6-Methoxy-2-(4-methoxymethoxyphenyl)-3-(4-benzyloxy)phenoxy]-benzo[b]thiophen

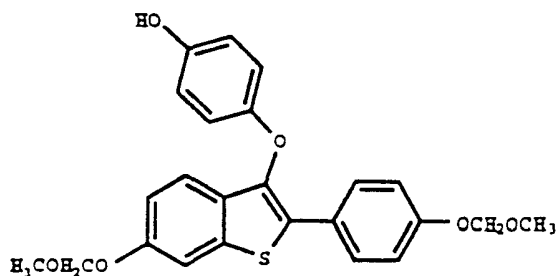


Sloučenina má teplotu tání 94 až 96 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,23 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (q, $J_{AB} = 9,2$ Hz, 4H), 5,26 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 528.

Příprava 11

/6-Methoxy-2-(4-methoxymethoxyphenyl)-3-(4-hydroxy)phenoxy]-benzo[b]thiophen



Sloučenina má teplotu tání 90 až 91 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) spektrum δ : 9,15 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (q, $J_{AB} = 9,1$ Hz, 4H), 5,26 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 438.

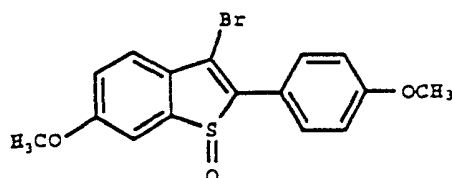
Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno: 65,74 % C, 5,06 % H,

nalezeno: 65,50 % C, 4,99 % H.

Příklad 28

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]-thiofen-(S-oxidu)



K roztoku 10,0 g (28,6 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofenu v 50 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 50 ml kyseliny triflouroctové. Vše se míchá po dobu 5 minut a potom se přidá 4,0 ml (28,6 mmol) 30% vodného peroxidu vodíku. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin. K tmavému roztoku se přidá 1,25 g tuhého hydrogensířičitanu sodného a potom 15 ml vody. Směs se intenzivně míchá po dobu 15 minut a potom se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozdělí mezi vždy 200 ml chloroformu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se potom vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na

tuhou látku, která se trituruje směsí ethyletheru a ethylacetátu. Filtrace poskytne 8,20 g (80 %) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-(S-oxidu) jako žluté tuhé látky, která se může rekrystalovat z ethylacetátu. Sloučenina má teplotu tání 170 až 173 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm.

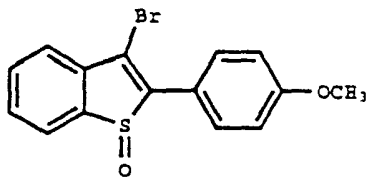
Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{SBr}$:

vypočteno: 52,62 % C, 3,59 % H,

nalezeno: 52,40 % C, 3,55 % H.

Příklad 29

Analogickým způsobem se vyrobí /2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-(S-oxid)



Sloučenina má teplotu tání 120 až 125 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 8,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 335.

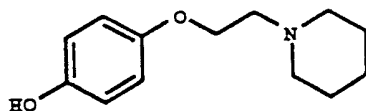
Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SBr}$:

vypočteno: 53,75 % C, 3,31 % H,

nalezeno: 53,71 % C, 3,46 % H.

Příprava 12

Způsob výroby 4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenolu



K roztoku 50,50 g (0,25 mol) 4-benzyloxyfenolu ve 350 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 46,30 g (0,25 mol) 2-chlorethylpiperidinu. Vše se míchá po dobu 10 minut a potom se přidá 52,0 g (0,375 mol) uhličitanu draselného a 85,0 g (0,25 mol) uhličitanu cesného. Výsledná heterogenní směs se intenzivně míchá za teploty místnosti po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom vylíje na 500 ml vody a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se po oddělení několikrát extrahuje 1-normálním roztokem hydroxidu sodného a nakonec promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se potom vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na olej. Chromatografie (oxid křemičitý, směs hexanů a ethylacetátu v poměru 1:1 jako eluční činidlo) skýtá 60,0 g (77 %) 4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxybenzyletheru ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,40 - 7,27 (m, 5H), 6,84 (q, $J_{AB} = 11,5$ Hz, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,35 - 2,37 (m, 4H), 1,48 - 1,32 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 311.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

vypočteno: 77,14 % C, 8,09 % H, 4,50 % N,

nalezeno: 77,34 % C, 8,18 % H, 4,64 % N.

21,40 g (68,81 mmol) 4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-

fenoxybenzyletheru se rozpustí 200 ml směsi ethanolu a ethylacetátu v poměru 1:1, která obsahuje 1 % koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Roztok se přenese do Parrova hydrogenačního přístroje a přidá se 3,4 g 5% palladia na uhlí. Směs se hydrogenuje za tlaku 274,8 kPa po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom vede vrstvou celitu, k odstranění katalyzátoru. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku na tuhou látku, která se suspenduje v ethyletheru a filtrací se dostane 12,10 g (83 %) 4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenolu. Sloučenina má teplotu tání 148 až 150 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 8,40 (s, 1H), 6,70 (q, $J_{AB} = 11,5$ Hz, 4H), 3,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 4H), 1,52 - 1,32 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 221.

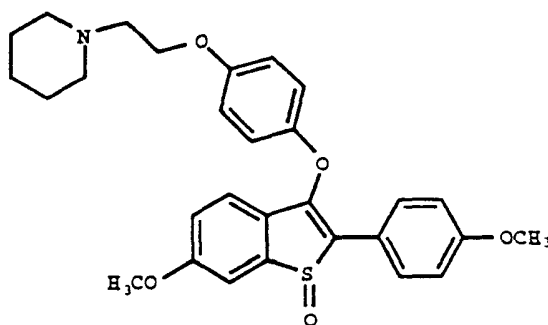
Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$:

vypočteno: 70,56 % C, 8,09 % H, 4,50 % N,

nalezeno: 70,75 % C, 8,59 % H, 6,54 % N.

Příklad 30

Způsob výroby [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxidu)



K roztoku 0,32 g (1,43 mmol) 4-/2-(1-piperidyl)-

ethoxy/fenolu v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se za teploty místnosti přidá 0,57 g (1,43 mmol) 60% disperze natriumhydridu v minerálním oleji. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a potom se po malých částech přidá 0,50 g (1,37 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-bróm/benzo[b]thiofen-(S-oxidu). Vše se míchá po dobu 1 hodiny, kdy se reakce posoudí jako úplná podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi vodu a 10% ethanol v ethylacetátu. Organická fáze se několikrát promyje vodou a potom vysuší síranem sodným. Odpařením za sníženého tlaku se dostane olej, který se trituruje směsí ethylacetátu a hexanů. Získá se 0,62 g (89 %) [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxidu) jako světle žluté tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 97 až 100 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 - 6,92 (m, 6H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 4H), 1,47 - 1,32 (m, 6H) ppm.

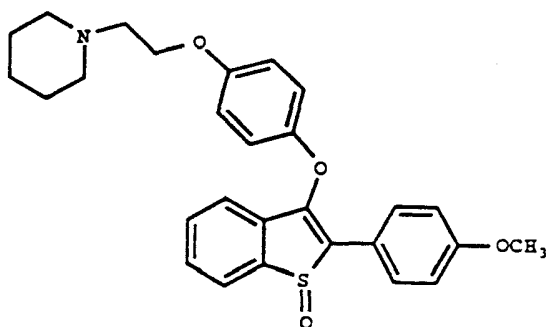
Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$:

vypočteno: 68,89 % C, 6,18 % H, 2,77 % N,

nalezeno: 68,95 % C, 6,04 % H, 2,57 % N.

Příklad 31

Analogickým způsobem se vyrobí [3-[4-/2-(1-piperidyl)-ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid)



Sloučeninu tvoří olej.

^1H NMR (DMSO-d_6) spektrum δ : 8,03 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,09 - 6,82 (m, 7H), 3,94 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,36 - 2,33 (m, 4H), 1,45 - 1,31 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 475.

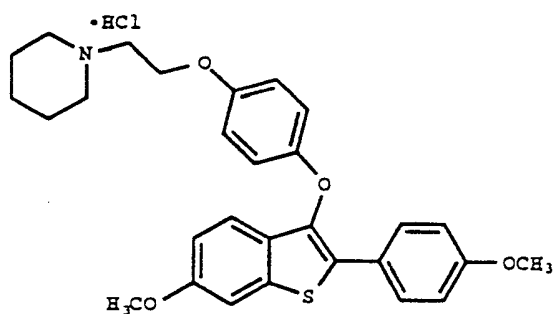
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: 70,71 % C, 6,15 % H, 2,94 % N,

nalezeno: 70,44 % C, 6,43 % H, 3,20 % N.

Příklad 32

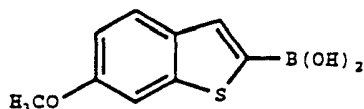
Způsob výroby hydrochloridu [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 3,00 g (5,94 mmol) [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]-thiofen-(S-oxidu) (příklad 30) ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu pod dusíkovou atmosférou za teploty 0 °C se po malých podílech přidá 0,34 g (8,91 mmol) lithiualumiumhydridu. Poté co se vše míchá po dobu 30 minut, reakce se přeruší opatrným přidáním 5,0 ml 2,0-normálního roztoku hydroxidu sodného. Směs se intenzivně míchá po dobu 30 minut a k rozpuštění soli se poté přidá další 2,0-normální roztok hydroxidu sodného. Směs se potom rozdělí mezi vodu a 10% roztok hydroxidu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se několikrát extrahuje 10% ethanolem v ethylacetátu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na olej. Surová látka se rozpustí v 50 ml směsi ethylacetátu a ethyletheru v poměru 1:1 a zpracuje s přebytkem chlorovodíku v ethyletheru. Výsledná sraženina se zachytí a vysuší. Tak se dostane 2,98 g (96 %) hydrochloridu [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky.

Sloučenina z příkladu 6 se také vyrobí ze sloučeniny z příkladu 31 stejným způsobem.

Způsob výroby kyseliny 6-methoxybenzo[b]thiofen-2-borité

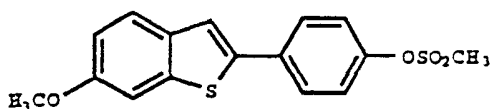


K roztoku 18,13 g (0,111 mol) 6-methoxybenzo[b]-thiofenu ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za teploty -60 °C přikape 76,2 ml (0,122 mol) 1,6-molárního roztoku n-butyllithia v hexanech pomocí injekční stříkačky. Poté co se vše míchá po dobu 30 minut, injekční stříkačkou se zavede 28,2 ml (0,122 mol) triisopropylborátu. Výsledná směs se nechá postupně zahřát na teplotu 0 °C a potom se rozdělí mezi vždy 300 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové a ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se vysuší síranem sodným. Odpařením za sníženého tlaku se vyrobí bílá tuhá látka, která se trituruje směsí ethyletheru a hexanů. Filtrace poskytne 16,4 g (71 %) kyseliny 6-methoxybenzo[b]-thiofen-2-borité jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 200 °C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 208.

Příprava 14

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu



K roztoku 3,00 g (14,4 mmol) kyseliny 6-methoxybenzo-[b]thiofen-2-borité ve 100 ml toluenu se přidá 3,98 g (15,8 mmol) 4-(methansulfonyloxy)fenylbromidu a potom 16 ml 2,0-normálního roztoku uhličitanu sodného. Poté co se vše míchá po dobu 10 minut, přidá se 0,60 g (0,52 mol) tetrakistrifenylofosfin palladia a výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Reakční směs se potom nechá ochladit na teplotu místnosti, načež se látka vysráží z organické fáze. Vodná fáze se odstraní a organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku na tuhou látku. Triturací z ethyletheru se získá tuhá látka, která se odfiltruje a vysuší za sníženého tlaku. Získá se tak 3,70 g (77 %) /6-methoxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 197 až 201 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,82 - 7,77 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 334.

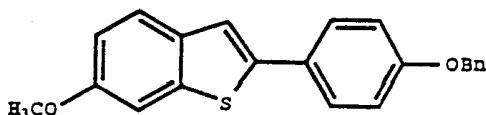
Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}_2$:

vypočteno: 57,46 % C, 4,21 % H,

nalezeno: 57,76 % C, 4,21 % H.

Příprava 15

Analogickým způsobem jako v přípravě 14 se vyrobí /6-methoxy-2-(4-benzyloxyfenyl)/benzo[b]thiofen



Výtěžek odpovídá 73 %. Sloučenina má teplotu tání 217 až 221 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,63 - 7,60 (m, 3H), 7,59 - 7,26 (m, 7H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,88 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 346.

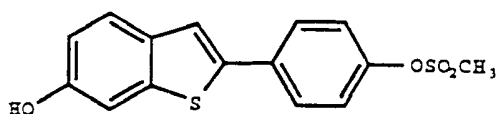
Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$:

vypočteno: 76,27 % C, 5,24 % H,

nalezeno: 76,00 % C, 5,25 % H.

Příprava 16

Způsob výroby /6-hydroxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu



K roztoku 9,50 g (28,40 mmol) /6-methoxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu ve 200 ml bezvodého methylenchloridu za teploty místnosti pod dusíkovou atmosférou se přidá 14,20 g, (5,36 ml, 56,8 mmol) bromidu boritého. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin. Reakce se přeruší pomalým vylitím reakční směsi na přebytek ledu. Po intenzivním míchání během 30 minut se bílá sraženina odfiltruje, několikrát promyje vodou a potom vysuší za sníženého tlaku, aby se dostalo 8,92 g (98 %) /6-hydroxy-

-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 239 až 243 °C.

^1H NMR (DMSO-d_6) spektrum δ : 9,70 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 3,38 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 320.

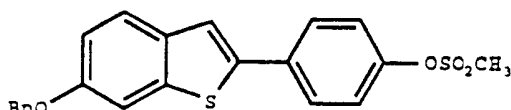
Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$:

vypočteno: 56,23 % C, 3,77 % H,

nalezeno: 56,49 % C, 3,68 % H.

Příprava 17

Způsob výroby /6-benzyloxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/-benzo[b]thiofenu



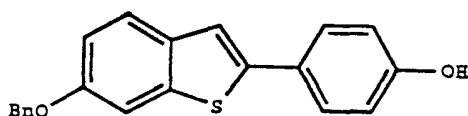
K roztoku 3,20 g (10,0 mmol) /6-hydroxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu v 75 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 5,75 g (17,7 mmol) uhličitanu cesného a potom 1,72 ml (11,0 mmol) benzylochloridu. Výsledná směs se intenzivně míchá po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a tuhý zbytek se suspenduje ve 200 ml vody. Bílá sraženina se odfiltruje a několikrát promyje vodou. Po vysušení za sníženého tlaku se surová látka suspenduje ve směsi hexanů a ethyletheru v poměru 1:1. Tuhá látka se zachytí a dostane se 3,72 g (91 %) /6-benzyloxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu jako bílá tuhá

látká. Sloučenina má teplotu tání 198 až 202 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,81 - 7,78 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 5,15 (s, 2H), 3,39 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 410.

Příprava 18

Způsob výroby /6-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)/benzo[b]-thiofenu



K roztoku 12,50 g (30,50 mmol) /6-benzyloxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)/benzo[b]thiofenu ve 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu za teploty místnosti pod dusíkovou atmosférou se přidá po malých částech 2,32 g (61,0 mmol) lithiualumiumhydridu. Směs se potom míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin a poté se reakce přeruší opatrným vylitím směsi na přebytek studené 1,0-normální kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se několikrát promyje vodou a potom vysuší síranem sodným. Odpařením za sníženého tlaku se dostane tuhá látka, která se chromatografuje (oxid křemičitý, chloroform). Získá se 8,75 g (87 %) /6-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)/benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 212 až 216 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,70 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,30 (m, 8H), 7,00 (dd, $J = 3,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz,

2H), 5,13 (s, 2H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 331.

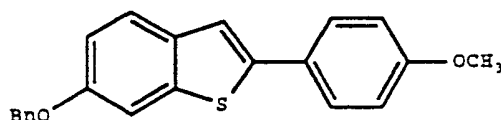
Analýza pro $C_{21}H_{16}O_2S$:

vypočteno: 75,88 % C, 4,85 % H,

nalezeno: 75,64 % C, 4,85 % H.

Příklad 19

Způsob výroby /6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)/benzo[b]-thiofenu



K roztoku 8,50 g (26,40 mmol) /6-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)/benzo[b]thiofenu ve 200 ml bezvodého dimethylformamidu za teploty místnosti pod dusíkovou atmosférou přidá po malých částech 1,66 g (41,5 mmol) natriumhydridu. Jakmile ustane vývoj plynu, k reakční směsi se přikape 3,25 ml (52,18 mmol) jodmethanu. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin za teploty místnosti. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a odparek rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se několikrát promyje vodou. Organická vrstva se potom vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku, čímž poskytne 9,00 g (98 %) /6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)/benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 180 až 185 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,67 - 7,58 (m, 5H), 7,46 - 7,29 (m, 5H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,76 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 346.

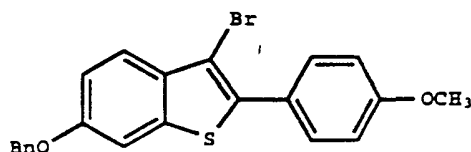
Analýza pro $C_{22}H_{18}O_2S$:

vypočteno: 76,27 % C, 5,24 % H,

nalezeno: 76,54 % C, 5,43 % H.

Příprava 20

Způsob výroby /6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo-
[b]thiofenu



10,0 g (28,9 mmol) /6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)/-benzo[b]thiofenu se vnese do 200 ml chloroformu společně s 10,0 g tuhého hydrogenuhličitanu sodného za teploty místnosti. K této suspenzi se přikape 1,50 ml (29,1 mmol) bromu během 30 minut jako roztok ve 100 ml chloroformu. Po ukončení přidávání se do reakční směsi přidá 200 ml vody a vrstvy se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na bílou tuhou látku. Krystalizace ze směsi methylenchloridu a methanolu poskytne 10,50 g (85 %) /6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo-
[b]thiofenu jako bílou tuhou látku. Sloučenina má teplotu tání 146 až 150 °C.

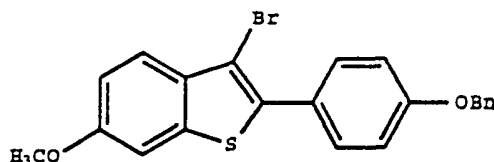
^1H NMR ($DMSO-d_6$) spektrum δ : 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 5H), 7,19 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 346.

Analýza pro $C_{22}H_{17}O_2SBr$:

vypočteno: 62,13 % C, 4,03 % H,
nalezeno: 61,87 % C, 4,00 % H.

Příprava 21

Analogickým způsobem se vyrobí /6-methoxy-2-(4-benzyl-oxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen



Výtěžek činí 91 %. Sloučenina má teplotu tání 125 až 127 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,64 - 7,61 (m, 4H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 346.

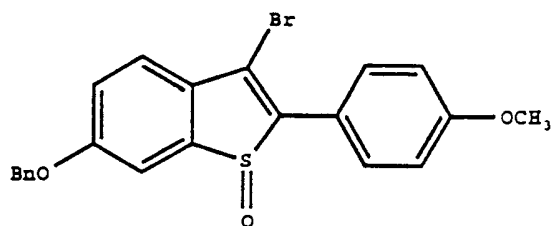
Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{SBr}$:

vypočteno: 62,13 % C, 4,03 % H,
nalezeno: 62,33 % C, 3,93 % H.

Obdobně jako v příkladu 28 se vyrobí sloučeniny popsané v příkladech 33 a 34.

Příklad 33

Způsob výroby /6-benzyl-oxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo-[b]thiofen-(S-oxidu)



Izoluje se jako žlutá tuhá látka krystalizací z ethylacetátu. Sloučenina má teplotu tání 202 až 205 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 441.

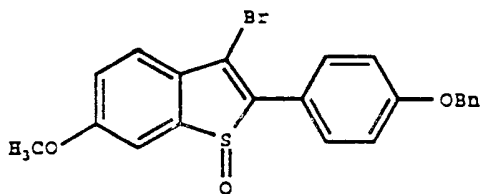
Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{SBr}$:

vypočteno: 59,87 % C, 3,88 % H,

nalezeno: 59,59 % C, 3,78 % H.

Příklad 34

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-brom/benzo-[b]thiofen-(S-oxidu)



Izoluje se jako žlutá tuhá látka chromatograficky (oxid křemičitý, chloroform). Sloučenina má teplotu tání 119 až 123 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H),

7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,86 (s, 3H) ppm. FD
hmotnostní spektrum: 441.

Analýza pro $C_{22}H_{17}O_3SBr$:

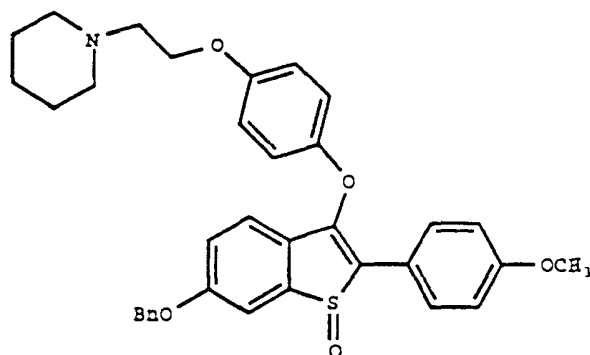
vypočteno: 59,87 % C, 3,88 % H,

nalezeno: 60,13 % C, 4,10 % H.

Obdobně jako v příkladu 30 se vyrobí sloučeniny popsané v příkladech 35 a 36.

Příklad 35

[6-Benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid)



Sloučenina je tvořena žlutým olejem.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 5H), 7,12 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 5H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,94 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H),

2,37 - 2,34 (m, 4H), 1,45 - 1,32 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 592.

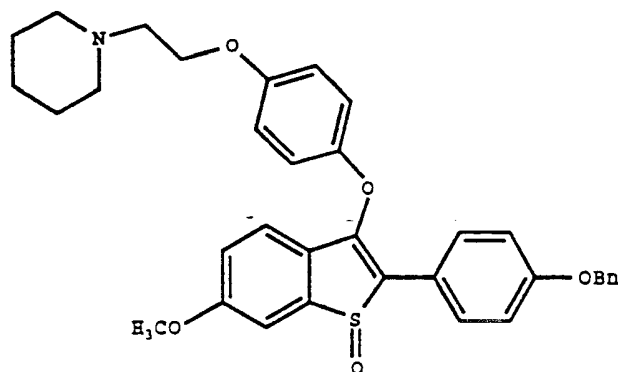
Analýza pro $C_{35}H_{35}NO_5S$:

vypočteno: 72,26 % C, 6,06 % H, 2,41 % N,

nalezeno: 72,19 % C, 5,99 % H, 2,11 % N.

Příklad 36

[6-Methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid)



Sloučeninu tvoří žlutá tuhá látka, která má teplotu tání 89 až 93 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,08 - 6,92 (m, 6H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 4H), 1,45 - 1,31 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 592.

Analýza pro $C_{35}H_{35}NO_5S$. 0,25 $CH_3COOC_2H_5$:

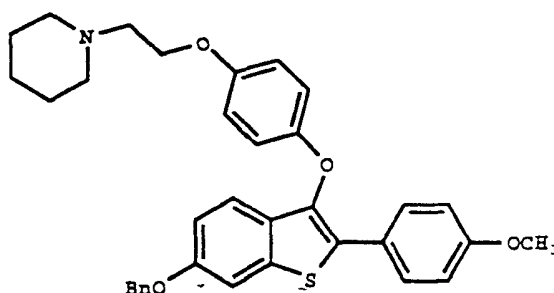
vypočteno: 71,62 % C, 6,18 % H, 2,32 % N,

nalezeno: 71,32 % C, 5,96 % H, 2,71 % N.

Obdobně jako v příkladu 11 se vyrobí sloučeniny popsané v příkladech 37 a 38.

Příklad 37

Způsob výroby [6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina se izoluje v 95% celkovém výtěžku, přičemž při výrobě se vychází z /6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofen-(S-oxidu). Čištění se provádí chromatograficky (oxid křemičitý, 1 až 5 % methanolu v chloroformu), aby se získala bělavá tuhá látka. Sloučenina má teplotu tání 105 až 108 °C.

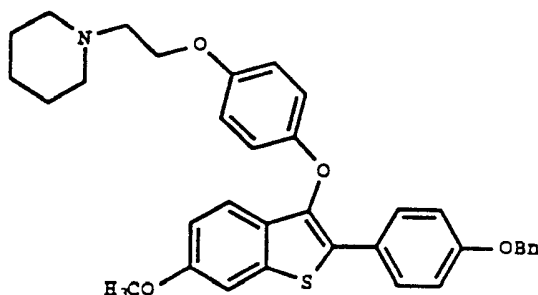
^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 7,15 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,82 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,92 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 4H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 565.

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: 74,31 % C, 6,24 % H, 2,48 % N,
nalezeno: 74,35 % C, 6,07 % H, 2,76 % N.

Příklad 38

[6-Methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Výtěžek odpovídá 91 %. Sloučenina má teplotu tání 106 až 110 °C.

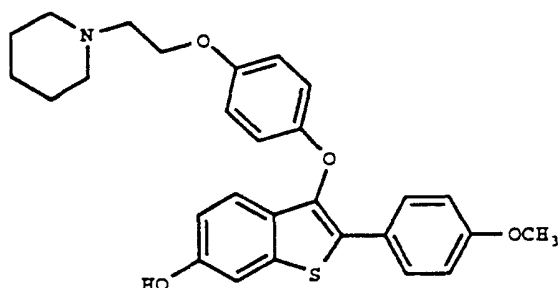
^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (široký triplet, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (široký triplet, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,33 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 4H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 565.

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: 74,31 % C, 6,24 % H, 2,48 % N,
nalezeno: 74,26 % C, 6,17 % H, 2,73 % N.

Příklad 39

Způsob výroby [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-
fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 8,50 g (15,0 mmol) [6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve 300 ml směsi ethanolu a ethylacetátu v poměru 5:1 se přidá 1,50 g palladiové černi, 3,50 g (55,6 mmol) formiátu amonného a 30 ml vody. Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem a sleduje chromatograficky na tenké vrstvě. Po přibližně 3 hodinách se usoudí, že reakce proběhla kvantitativně a roztok se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se filtruje přes vrstvu celitu k odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří za sníženého tlaku na tuhou látku. Koncentrát se rozdělí mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a 5% ethanol v ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Surová látka se chromatografuje (oxid křemičitý, 1 až 5 % methanolu v chloroformu), aby poskytla 6,50 g (91 %) [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxyl]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu jako pěnu, která se konvertuje na tuhou látku, po trituraci s hexany. Sloučenina má teplotu tání 174 až 176 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,77 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,6$

Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,81 (s, 4H), 6,76 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,91 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,55 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 4H), 1,46 - 1,28 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 475.

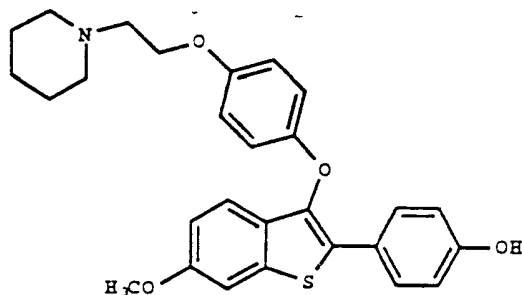
Analýza pro $C_{28}H_{29}NO_4S$:

vypočteno: 70,71 % C, 6,15 % H, 2,94 % N,

nalezeno: 70,46 % C, 5,93 % H, 2,71 % N.

Příklad 40

Analogickým způsobem jako v příkladu 39 se vyrobí [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Výtěžek činí 88 %. Sloučenina má teplotu tání 147 až 150 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,72 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (s, 4H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,91 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 4H), 1,46 - 1,28 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní

spektrum: 475.

Analýza pro $C_{28}H_{29}NO_4S$:

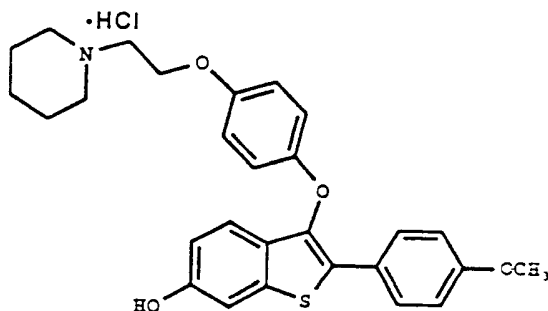
vypočteno: 70,71 % C, 6,15 % H, 2,94 % N,

nalezeno: 71,00 % C, 6,17 % H, 2,94 % N.

Alternativně se sloučeniny z příkladů 39 a 40 mohou přímo vyrobit stejným přenosovým hydrogenolýzačním způsobem ve výtěžku 90 % z [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxidu) a [6-benzyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxidu).

Příklad 41

[6-Hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen (příklad 39) se konvertuje na svůj hydrochlorid ve výtěžku 85 % zpracováním s ethyletherovým roztokem chlorovodíku v ethylacetátu a potom se krystaluje ze směsi ethanolu a ethylacetátu.



Sloučenina má teplotu tání 156 až 160 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,28 (široký singlet,

1H), 9,85 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,87 (q, $J_{AB} = 9,3$ Hz, 4H), 4,27 (široký triplet, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 5H), 1,36 - 1,29 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 475.

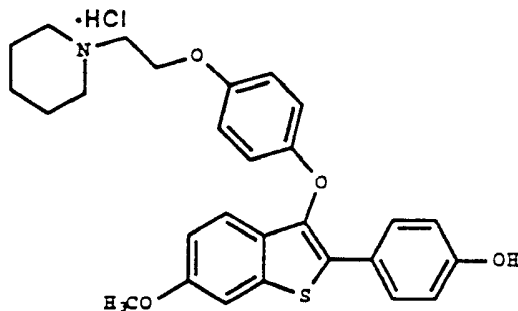
Analýza pro $C_{28}H_{29}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:

vypočteno: 65,68 % C, 5,90 % H, 2,73 % N,

nalezeno: 65,98 % C, 6,11 % H, 2,64 % N.

Příklad 42

Analogickým způsobem jako v příkladu 41 se vyrobí hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu.



Sloučenina má teplotu tání 215 až 217 °C.

^1H NMR ($DMSO-d_6$) spektrum δ : 10,28 (široký singlet, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 5H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,27 (široký triplet, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 5H), 1,36 - 1,29 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní

spektrum: 475.

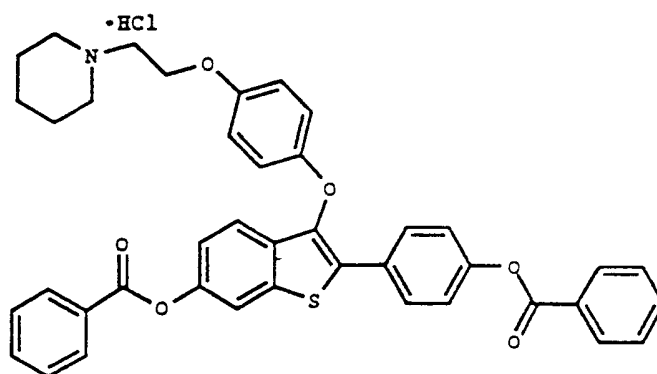
Analýza pro $C_{28}H_{29}NO_4S \cdot 1,0 HCl$:

vypočteno: 65,68 % C, 5,90 % H, 2,73 % N,

nalezeno: 65,87 % C, 5,79 % H, 2,99 % N.

Příklad 43

Způsob výroby hydrochloridu [6-benzoyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzoyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 0,50 g (1,08 mmol) sloučeniny z příkladu 20 ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu za teploty 0 °C se přidá 1,00 ml triethylaminu. K této směsi se přidá 0,28 ml (2,35 mmol) benzoylchloridu. Vše se míchá po dobu 2 hodin za teploty místnosti a reakce se rychle ukončí rozdělením mezi vždy 100 ml ethylacetátu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na bílou tuhou látku. Surová látka se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a zpracuje se ethyletherovou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá bílá sraženina se zachytí filtrací a vysušením poskytne 390 mg (50 %) hydrochloridu [6-benzoyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzoyloxyfenyl)]benzo-

[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 200 až 204 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,95 (široký singlet, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,12 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 2H), 7,87 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,00 (s, 4H), 4,32 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,39 (m, 1H) ppm.

Analýza pro $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S} \cdot 1,5 \text{ HCl}$:

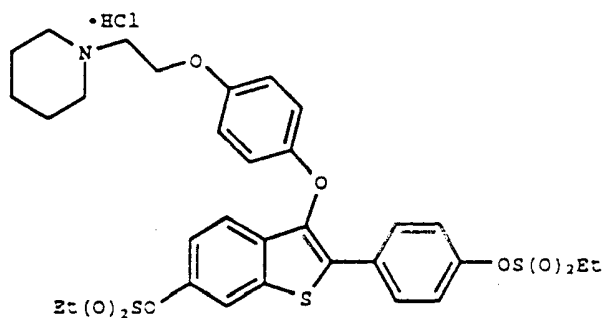
vypočteno: 67,97 % C, 5,08 % H, 1,93 % N,

nalezeno: 68,05 % C, 5,24 % H, 2,01 % N.

Stejným způsobem se vyrobí:

Příklad 44

Hydrochlorid [6-ethylsulfonyloxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)-ethoxy/fenoxy]-2-(4-ethylsulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Výtěžek činí 72 %. Sloučenina má teplotu tání 110 až 115 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,15 (široký singlet, 1H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H),

7,43 (m, 3H), 7,34 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (m, 4H), 4,31 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,40 (m, 7H) ppm.

Analýza pro $C_{31}H_{35}NO_8S_3 \cdot 1,5 HCl$:

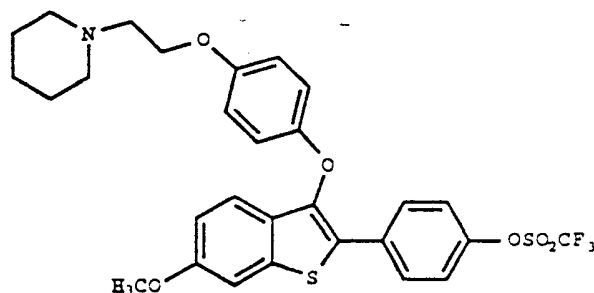
vypočteno: 54,57 % C, 5,32 % H, 2,05 % N,

nalezeno: 54,36 % C, 5,37 % H, 2,05 % N.

Podobným způsobem se za použití anhydridu kyseliny triflourmethansulfonové vyrobí sloučeniny uvedené dále.

Příklad 45

[6-Methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-triflourmethansufonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofen



Výtěžek činí 81 %. Sloučenina má formu oleje.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,84 (s, 4H), 3,92 (široký triplet, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,56 (široký triplet, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 607.

Analýza pro $C_{29}H_{28}NO_6F_3S_2$:

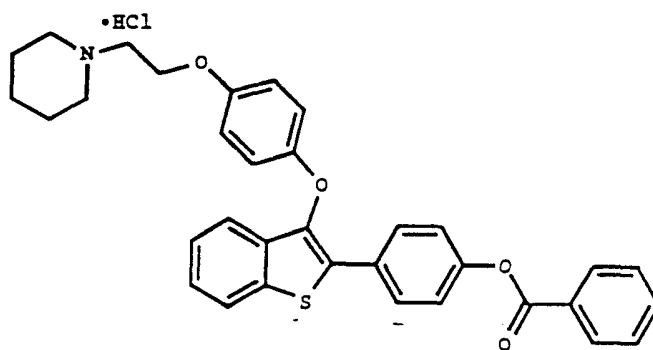
vypočteno: 57,32 % C, 4,64 % H, 2,30 % N,

nalezeno: 57,16 % C, 4,52 % H, 2,01 % N.

Ze sloučeniny z příkladu 1 se podobným způsobem vyrobí sloučeniny uvedené dále.

Příklad 46

Hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-benzoyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Výtěžek činí 85 %. Sloučenina má teplotu tání 190 až 198 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,48 (široký singlet, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 7,80 - 8,00 (m, 3H), 7,60 - 7,53 (m, 4H), 7,40 - 7,56 (m, 6H), 6,93 (s, 2H), 4,37 - 4,43 (m, 2H), 3,00 - 3,05 (m, 2H), 2,53 - 2,63 (m, 6H), 1,75 - 1,95 (m, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 550.

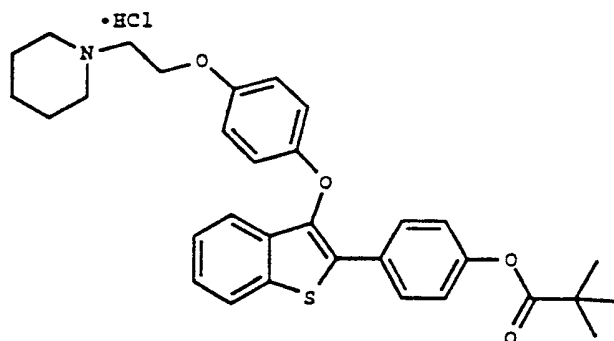
Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 74,29 % C, 5,68 % H, 2,55 % N,

nalezeno: 74,52 % C, 5,80 % H, 2,59 % N.

Příklad 47

Hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-pivaloyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Výtěžek činí 90 %. Sloučenina má teplotu tání 193 až 197 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 10,10 (široký singlet, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,00 (s, 5H), 4,33 - 4,40 (m, 2H), 3,45 - 3,60 (m, 4H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 6H), 1,40 (s, 9H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 529.

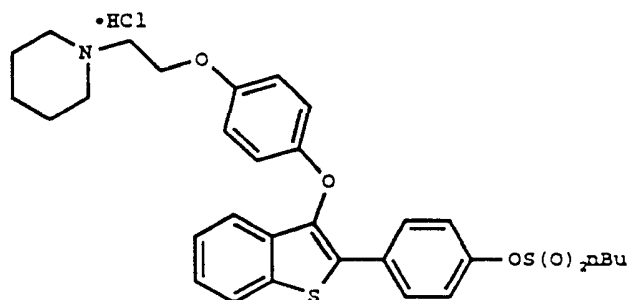
Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 67,89 % C, 6,41 % H, 2,47 % N,

nalezeno: 68,94 % C, 6,61 % H, 1,72 % N.

Příklad 48

Hydrochlorid 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-butylsulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Výtěžek činí 85 % bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 98 až 104 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) spektrum δ: 10,20 (široký singlet, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 5H), 7,00 (s, 4H), 4,30 - 4,40 (m, 2H), 3,46 - 3,66 (m, 6H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 6H), 1,40 - 1,60 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 565.

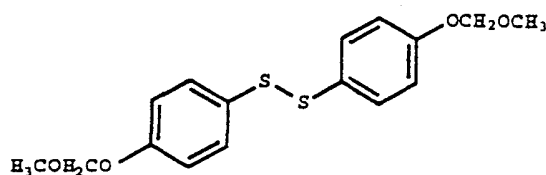
Analýza pro C₃₁H₃₅NO₅S₂ · 1,0 HCl:

vypočteno: 61,83 % C, 6,03 % H, 2,33 % N,

nalezeno: 61,55 % C, 6,15 % H, 2,25 % N.

Příprava 21

Způsob výroby [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Způsob výroby 4-(methoxymethyloxy)fenyldisulfidu

K roztoku 650 mg (2,60 mmol) 4-hydroxyfenyldisulfidu v 10 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se za teploty 10 °C přidá 230 mg (5,75 mmol) natriumhydridu jako 60% disperze v minerálním oleji. Vše se míchá po dobu 15 minut a poté přidá 0,44 ml (5,75 mmol) chlormethylmethyletheru. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu 30 minut. Směs se rozdělí mezi vždy 20 ml roztoku chloridu sodného a ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří na žlutý olej o hmotnosti 993 mg (100 %). Analytický vzorek 4-(methoxymethyloxy)fenyldisulfidu se připraví chromatograficky (oxid křemičitý, 4 % ethylacetátu a hexanech).

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 7,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 5,15 (s, 4H), 3,32 (s, 6H) ppm.
FD hmotnostní spektrum: 338.

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_2$:

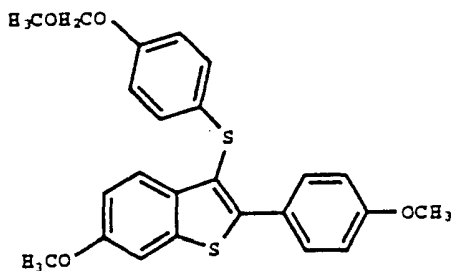
vypočteno: 56,78 % C, 5,36 % H,

nalezeno: 57,08 % C, 5,44 % H.

Příklad 49

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxy-

methylenoxy)thiofenoxu/benzo[b]thiofenu



K roztoku 1,82 g (5,2 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom/benzo[b]thiofenu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu pod dusíkovou atmosférou za teploty $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přikape injekční stříkačkou 3,15 ml (5,0 mmol) 1,6-molárního roztoku n-butyllithia v hexanech. Výsledná směs se zahřívá na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 10 minut, potom ochladí znovu na teplotu $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, přidá 800 mg (2,36 mmol) 4-(methoxymethyloxy)fenyl-disulfidu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu k lithiové sloučenině a výsledná směs se nechá postupně zahřát na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vše se míchá po dobu 20 minut a potom se reakce ukončí rozdělením mezi vždy 50 ml roztoku chloridu sodného a ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na olej. Chromatografie (oxid křemičitý, 5 % ethylacetátu v hexanech) poskytne 287 mg (27 %) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxymethylenoxy)thiofenoxu/benzo[b]thiofenu jako bezbarvého oleje.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) spektrum δ : 7,59 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H), 7,58 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 7H), 5,06 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 438.

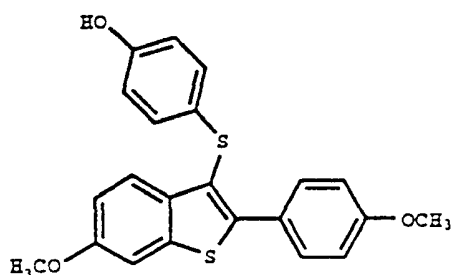
Analýza pro $C_{24}H_{22}O_4S_2$:

vypočteno: 65,73 % C, 5,06 % H,

nalezeno: 65,93 % C, 5,10 % H.

Příklad 50

Způsob výroby /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)-thiofenoxu/benzo[b]thiofenu



K roztoku 233 mg (0,53 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxymethylenoxy)thiofenoxu/benzo[b]thiofenu v 10 ml směsi methanolu, vody a tetrahydrofuranu v poměru 1:1:2 se přidá 0,2 ml (2,66 mmol) kyseliny methansulfonové. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí vodou. Vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se několikrát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Tak se dostane 206 mg (99 %) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)-thiofenoxu/benzo[b]thiofenu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,43 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H) ppm.

FD hmotnostní spektrum: 395.

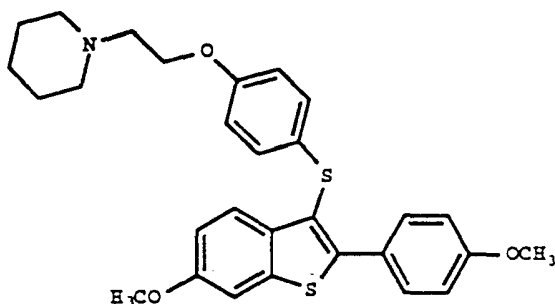
Analýza pro $C_{22}H_{18}O_3S_2$:

vypočteno: 66,98 % C, 4,60 % H,

nalezeno: 67,26 % C, 4,78 % H.

Příklad 51

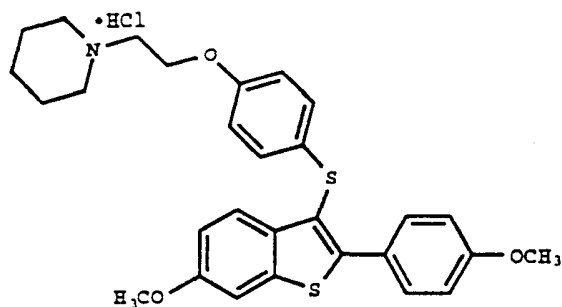
Způsob výroby [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 242 mg (0,61 mmol) /6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)thiofenoxy/benzo[b]thiofenu v 8,0 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se přidá 820 mg (2,5 mmol) uhličitanu cesného a potom 194 mg (1,05 mmol) hydrochloridu chlorethylpiperidinu. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 48 hodin a potom se rozdělí mezi roztok chloridu sodného a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se třikrát promyje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na olej. Chromatografie (oxid křemičitý, 0 až 2 % methanolu v chloroformu) poskytne 244 mg (92 %) [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu jako jantarově zbarvený olej.

Příklad 52

Vzorek [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu se konvertuje na svůj hydrochlorid normálním způsobem ve výtěžku 72 %.



Sloučenina má teplotu tání 198 až 201 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (q, $J_{AB} = 9,0$ Hz, 4H), 4,24 (široký triplet, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 5H), 1,38 (m, 1H) ppm.

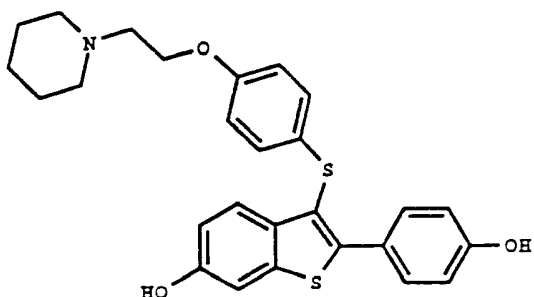
Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 64,28 % C, 5,95 % H, 2,58 % N,

nalezeno: 64,09 % C, 6,08 % H, 2,78 % N.

Příklad 53

Způsob výroby [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 160 mg (0,29 mmol) hydrochloridu [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiophenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu v 15 ml bezvodého methylenchloridu za teploty 0 °C pod dusíkovou atmosférou se přidá 0,15 ml bromidu boritého. Výsledný tmavý roztok se míchá za teploty 0 °C po dobu 1 hodiny a potom se hned vylíje na vždy 50 ml míchaného ethylacetátu a nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se třikrát promyje vždy 30 ml ethylacetátu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na bílou tuhou látku. Chromatografie (oxidu křemičitého, 0 až 5 % methanolu v chloroformu) poskytne 91 mg (60 %) [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/thiophenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 123 až 127 °C.

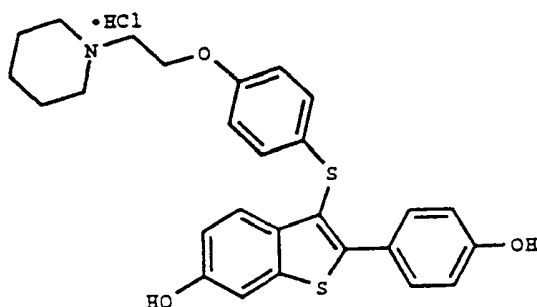
^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,79 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 5H), 3,91 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,41 - 1,28 (m, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 478.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2$:

vypočteno: 67,90 % C, 5,70 % H, 2,93 % N,
nalezeno: 68,14 % C, 5,84 % H, 2,65 % N.

Příklad 54

Způsob výroby hydrochloridu [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperi-
dyl)ethoxy/thiofenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 180 až 190 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,86 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,86 - 6,81 (m, 5H), 4,27 (m, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 4H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 5H), 1,35 - 1,28 (m, 1H) ppm.
FD hmotnostní spektrum: 477.

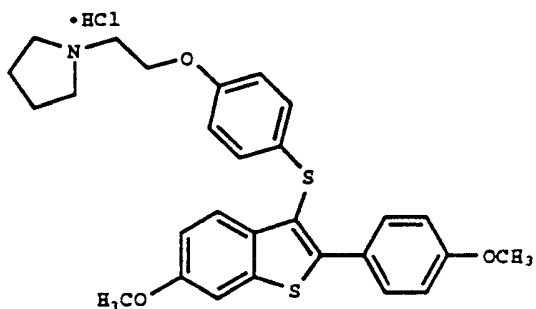
Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 2,2 \text{ HCl}$:

vypočteno: 58,13 % C, 5,28 % H, 2,51 % N,
nalezeno: 58,11 % C, 5,10 % H, 2,61 % N.

Stejnými způsoby se vyrobí tyto sloučeniny:

Příklad 55

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-pyrrolodiny)ethoxy/thio-
fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 215 až 218 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,61 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 5H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,22 (široký triplet, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,47 - 3,42 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 4H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 491.

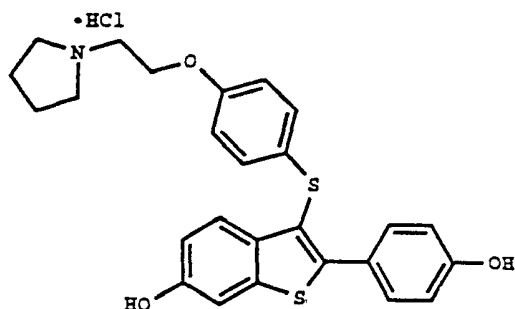
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 63,67 % C, 5,73 % H, 2,65 % N,

nalezeno: 63,47 % C, 5,78 % H, 2,65 % N.

Příklad 56

Hydrochlorid [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-pyrrolodiny)ethoxy/thio-
fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina má teplotu tání 137 až 140 °C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,86 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 5H), 4,21 (široký triplet, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 4H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 464.

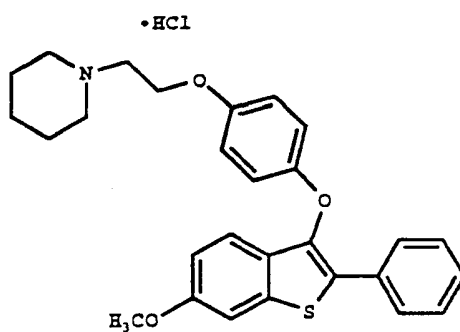
Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 62,45 % C, 5,24 % H, 2,80 % N,

nalezeno: 62,36 % C, 5,37 % H, 2,61 % N.

Příklad 57

Hydrochlorid [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy]-fenoxy]-2-(fenyl)]benzo[b]thiofenu se vyrobí ze sloučeniny z příkladu 45 hydrogenolýzou trifluormethansulfonátu, jak je popsáno dále v příkladu 58.



Sloučenina má teplotu tání 187 až 195 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 7,66 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 4H), 4,23 (široký triplet, $J \approx 5,7$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 5H), 1,31 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 460.

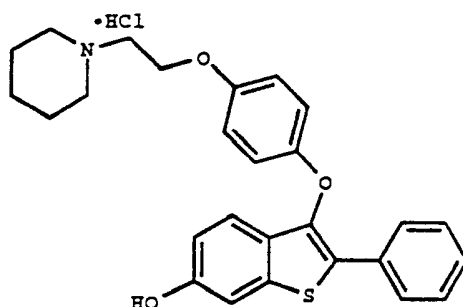
Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

vypočteno: 67,80 % C, 6,10 % H, 2,84 % N,

nalezeno: 67,62 % C, 5,89 % H, 2,67 % N.

Příklad 58

Způsob výroby hydrochloridu [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(fenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku 5,00 g (10,0 mmol) hydrochloridu [6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]-benzo[b]thiofenu ve 100 ml bezvodého methylenchloridu za teploty 0 °C pod dusíkovou atmosférou se přidá 8,38 ml (60,0 mmol) triethylaminu a potom 1,69 ml (10,0 mmol) anhydridu kyseliny triflourmethansulfonové. Výsledná směs se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti a míchá po dobu 90 minut. Reakce se potom přeruší vylitím na 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se potom třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na olej. Chromatografie (0 až 3 % methanolu v chloroformu) poskytne 2,82 g (39 %) 6-triflourmethansulfonat-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-triflourmethansulfonatfenyl)]-benzo[b]thiofenu a 1,82 (31 %) směsi v poměru 1:1 6-triflourmethansulfonat-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-fenyl)]benzo[b]thiofenu s 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-triflourmethansulfonatfenyl)]benzo[b]thiofenem a 1,48 g (36 %) získané výchozí látky jako volné báze.

K roztoku 0,50 g (0,84 mmol) monotrifluormethansulfonátových derivátů ve směsi v poměru 1:1 z poslední uvedené reakce v 60 ml směsi ethanolu a ethylacetátu v poměru 5:1 se

přidají 2,0 ml triethylaminu a 0,50 g 5% palladia na uhlí. Výsledná směs se hydrogenuje za tlaku 274,8 kPa po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom filtruje přes vrstvu celitu, aby se odstranil katalyzátor. Filtrát se odpaří na olej. Výsledná směs monohydroxyderivátů se rozpustí v ethylacetátu, ze kterého se vysráží 3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofen. Filtrát sestává ze směsi monohydroxyderivátů v poměru 4:1, kde 6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(fenyl)]benzo[b]thiofen je hlavní složka. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a výsledná tuhá látka se rozpustí v minimálním množství ethylacetátu a zpracuje s ethyletherovou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná tuhá látka se rekrystaluje z ethanolu a dostane se 69 mg (18 %) isomerně čistého hydrochloridu 6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(fenyl)]benzo[b]thiofenu, který má teplotu tání 217 až 219 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) spektrum δ : 9,87 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (s, 4H), 6,78 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,22 (široký triplet, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 4H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 5H), 1,39 (m, 1H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 446.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$:

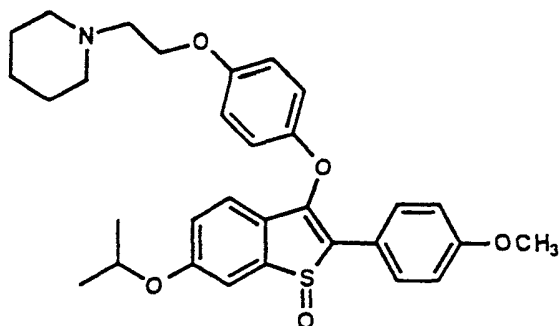
vypočteno: 67,28 % C, 5,86 % H, 2,91 % N,

nalezeno: 67,00 % C, 5,59 % H, 2,87 % N.

Podle jiného provedení se sloučenina z příkladu 58 vyrobí demethylací sloučeniny z příkladu 57, jak je popsáno v příkladu 18.

Příklad 59

[6-Isopropoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid) se vyrobí jak je popsáno pro [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxid) (příklad 30).



Sloučenina je ve formě žlutého oleje.

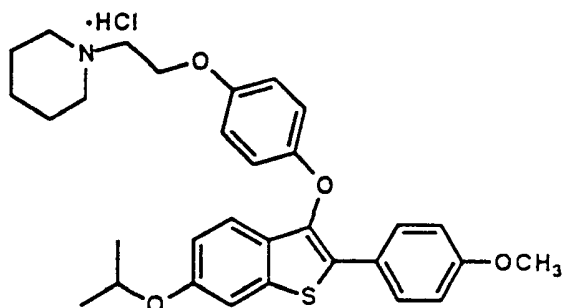
^1H NMR (DMSO-d_6) spektrum δ : 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,09 - 6,99 (m, 5H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 4,76 (septet, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,99 (široký triplet, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,61 (široký triplet, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 4H), 1,53 - 1,43 (m, 4H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 533.

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{S} \cdot 0,67 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočteno: 68,23 % C, 6,71 % H, 2,57 % N,

nalezeno: 67,90 % C, 6,31 % H, 2,53 % N.

Hydrochlorid [6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)-ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxidu) se vyrobí jak je popsáno pro [6-methoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen (příklad 32).



Sloučenina má teplotu tání 168 až 170 °C.

^1H NMR (DMSO-d_6) spektrum δ : 10,37 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 5H), 4,64 (septet, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,28 (široký triplet, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,44 - 3,37 (m, 4H), 2,95 - 2,89 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 5H), 1,36 - 1,28 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm. FD hmotnostní spektrum: 517.

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$:

vypočteno: 67,19 % C, 6,55 % H, 2,53 % N,

nalezeno: 67,15 % C, 6,29 % H, 2,62 % N.

Hydrochlorid [6-isopropoxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)-ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen se konvertuje na 6-hydroxy-3-[4-/2-(1-piperidyl)ethoxy/fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen zpracováním se 2,0 ekvivalenty chloridu boritého za teploty 0 až 10 °C v bezvodém dichlormethanu (methylether se za těchto podmínek neštěpí).

Testovací postup

Postup obecné přípravy

V příkladech ilustrujících metody se používá postmenopausální model, při kterém se stanovují účinky různých ošetřování na cirkulující lipidy.

75 dnů staré samice krys kmene Sprague Dawley (o hmotnosti v rozmezí od 200 do 225 g) se získají z Charles River Laboratories (Portage, MI, USA). Zvířata byla buď bilaterálně ovariektomizována (OVX) nebo se podrobila Shamově chirurgické proceduře v Charles River Laboratories a potom byla po 1 týdnu byla transportována. Po doručení se krysy umístí do kovových závěsných klecí ve skupinách po 3 nebo 4 zvířatech na klec a umožní se jim přístup k potravě ad libidum (obsah vápníku činí přibližně 0,5 %) a k vodě po dobu 1 týdne. Přitom se udržuje teploty místnosti na úrovni $22,2 \pm 1,7$ °C s minimální relativní vlhkostí 40 %. Fotoperioda v místnosti činí 12 hodin světla a 12 hodin tmy.

Dávkovací režim pro odběr tkáně

Po jednotýdenní aklimatizační periodě (proto dva týdny po variektomizaci) se začne denně dávkování testované sloučeniny. 17- α -Ethinylestradiol nebo testovaná sloučenina se podávají orálně, pokud není uvedeno jinak, jako suspenze v 1% karboxymethylcelulóze nebo rozpuštěné ve 20% cyklodextrinu. Zvířata dostávají dávku po dobu 4 dnů denně. Po dávkovacím režimu se stanoví hmotnost zvířat. Zvířata se anestetizují směsí ketaminu a xylazinu v objemovém poměru 2:1 a vzorky krve se shromáždí kardiálním napíchnutím. Zvířata se potom usmrtí zadušením oxidem uhličitým, děloha

se výjme incisí podle středové čáry a stanoví se hmotnost vlhké dělohy.

Analýza cholesterolu

Vzorky krve se nechají koagulovat za teploty místnosti po dobu 2 hodin a serum se dostane následujícím odstředováním po dobu 10 minut při frekvenci otáček za minutu 3000. Serový cholesterol se stanoví při použití soupravy Boehringer Mannheim Diagnostics o vysokém rozlišení testovaného cholesterolu. V krátkosti uvedeno, cholesterol se oxiduje na cholest-4-en-3-on a peroxid vodíku. Peroxid vodíku se potom nechá reagovat s fenolem a 4-aminofenazonem v přítomnosti peroxidázy za vzniku p-chinoniminového barviva, jehož koncentrace se potom odečte spektrofotometricky při vlnové délce 500 nm. Koncentrace cholesterolu se potom vypočítá proti standardní křivce. Celá zkouška je automatizována za použití stanice Biomek Automated Workstation.

Test děložní eosinofilní peroxidázy (EPO)

Dělohy se udržují za teploty 4 °C až do doby enzymové analýzy. Dělohy se potom homogenizují v 50-násobném objemu 50 mM Tris pufru (hodnota pH 8,0), který obsahuje 0,005 % Tritonu X-100. Po přidání 0,01% peroxidu vodíku a 10 mM O-fenylendiaminu (konečné koncentrace) v Tris pufru se zvýšení absorbance sleduje po dobu 1 minuty při vlnové délce 450 nm. Přítomnost eosinofilů v děloze naznačuje estrogení aktivitu sloučeniny. Maximální rychlost 15 sekundového intervalu se stanovuje během počáteční, lineární části reakční křivky.

Zdroj sloučeniny

17- α -Ethinylestradiol se získá od firmy Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA.

Vliv sloučenin obecného vzorce I na serový cholesterol a stanovení aktivity agonista/neagonista

Údaje uvedené v tabulce I dále ukazují srovnatelné výsledky mezi ovariektomizovanými krysami, krysami ošetřenými 17 α -ethinylestradiolem (EE₂, orálně dostupná forma estrogenu) a krysami ošetřenými určitými sloučeninami podle tohoto vynálezu. Třebaže 17 α -ethinylestradiol je příčinou poklesu serového cholesterolu, pokud se orálně podává v dávce 0,1 mg/kg za den, uplatňuje se také stimulační účinek na dělohu tak, že hmotnost dělohy ošetřené 17 α -ethinylestradiolem je podstatně větší než hmotnost dělohy ovariektomizovaných testovaných zvířat. Tato odezva dělohy na estrogen je dobře známa v oboru.

Nejen sloučeniny podle tohoto vynálezu obecně snižují serový cholesterol v porovnání s ovariektomizovanými kontrolními zvířaty, ale hmotnost dělohy se pouze minimálně zvýší při slabém snížení množství u většiny prostředků s obsahem testované sloučeniny. V porovnání k estrogením sloučeninám známým v oboru, výhodné snížení serového cholesterolu bez nežádoucích účinků na hmotnost dělohy je zcela vzácné a žádoucí.

Jak je vyjádřeno údaji uvedenými dále, estrogenicita se také stanovuje ohodnocením nepříznivé odezvy eosinofilní infiltrace do dělohy. Sloučeniny podle tohoto vynálezu nejsou příčinou jakéhokoli vzrůstu počtu eosinofilů pozorovaných ve vrstvě stromatu ovariektomizovaných krys, zatímco estradiol

působí podstatné, očekávané zvýšení eosinofilní infiltrace.

Údaje uvedené v tabulce 1 dále vyjadřují odezvu 5 nebo 6 krys na ošetření.

Tabulka 1

Sloučenina	Dávka mg/kg	Hmotnost dělohy (% zvýšení proti OVX)	Děloha EPO (V. max)	Serový cho- lesterol (% pokles proti OVX)
EE ₂	0,1	229,2	308,1	94,8
Příklad 3	0,01	29,1	1,8	50,6
	0,1	55,4	4,8	47,8
	1,0	61,9	5,4	49,2
Příklad 4	0,1	33,2	3,9	53,7
	1,0	35,6	4,8	62,1
	10,0	34,7	3,0	65,3
Příklad 5	0,1	66,7	7,2	67,2
	1,0	106,9	54,6	67,7
	10,0	109,8	59,4	60,2
Příklad 7	0,1	32,0	4,8	56,2
	1,0	44,3	4,5	42,6
	5,0	41,6	4,8	29,5
Příklad 10	0,1	19,7	12,0	50,2
	1,0	18,4	17,7	59,0
	10,0	13,3	4,8	38,9

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina	Dávka mg/kg	Hmotnost dělohy (% zvýšení proti OVX)	Děloha EPO (V. max)	Serový cho- lesterol (% pokles proti OVX)
Příklad 19	0,01	11,4	2,1	25,1
	0,1	24,9	2,4	45,3
	1,0	24,7	3,6	53,6
Příklad 20	0,01	16,9	0,9	29,4
	0,05	40,9	3,0	35,9
	0,1	30,6	3,0	58,7
Příklad 21	0,01	21,0	1,2	26,8
	0,1	24,8	4,8	47,5
	1,0	51,4	9,3	54,4
Příklad 23	0,01	21,6	3,3	36,2
	0,1	33,4	84,3	47,2
	1,0	148,9	150,6	66,1
Příklad 24	0,01	9,2	3,6	23,7
	0,1	18,2	0,9	46,4
	1,0	81,0	29,4	79,3
Příklad 25	0,01	5,4	3,0	13,1
	0,1	16,7	3,3	67,6
	1,0	96,6	36,0	73,9
Příklad 26	0,01	14,0	4,8	29,0
	0,1	81,0	29,1	45,2
	1,0	117,1	175,1	62,7

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina	Dávka mg/kg	Hmotnost dělohy (% zvýšení proti OVX)	Děloha EPO (V. max)	Serový cho- lesterol (% pokles proti OVX)
Příklad 27	0,01	2,2	3,3	12,2
	0,1	49,2	4,8	50,8
	1,0	86,4	52,5	76,5
Příklad 43	0,01	0,0	3,3	9,2
	0,1	17,2	4,8	43,8
	1,0	31,0	6,0	39,4
Příklad 44	0,01	43,8	3,6	12,6
	0,1	80,5	88,5	43,8
	1,0	74,8	94,5	67,4
Příklad 53	0,1	40,6	0,9	62,7
	1,0	24,1	1,3	57,5
	10,0	32,0	4,8	58,7

Kromě toho k prokázání prospěšnosti sloučenin podle tohoto vynálezu, zvláště v porovnání k estradiolu, údaje uvedené výše jasně dokládají, že sloučeniny obecného vzorce I nenapodobují estrogen. Zhoubné toxikologické účinky (přežívání) se kromě toho pozoruje při libovolném ošetření.

Postup testování osteopózy

Podle obecného postupu přípravy uvedeného dále, se krysy testují denně po dobu 35 dnů (6 krys na ošetřovanou skupinu) a umrtí se zadušením oxidem uhličitým v den 36.

Časové období 35 dnů je dostatečné, aby dovolilo maximální snížení hostoty kosti, měřené jak je zde popsáno. V době usmrcení se výjme děloha, oddělí se volná vnější tkáň a obsah kapaliny se vypudí před stanovením vzhledné hmotnosti, za účelem potvrzení estrogenní nedostatečnosti spojené s úplnou ovariectomií. Hmotnost dělohy se obvykle snižuje přibližně o 75 % v odezvu na ovariectomií. Děloha se potom umístí do 10% neutrálního pufrovaného formalinu a ponechá se pro následující histologickou analýzu.

Pravá stehenní kost se výjme, vyvolá digitilizovaným rentgenovým zářením a analyzuje programem zobrazovací analýzy (NIH zobrazení) v distální metafýze. Proximální strana holenní kosti z těchto zvířat se také seriově vyšetří kvantitativní počítačovou tomografií.

Podle výše uvedených postupů se sloučeniny podle tohoto vynálezu a 17 α -ethinylestradiol (EE₂) v 20% hydroxypropyl- β -cyklodextrinu orálně podávají testovaným zvířatům. Hodnoty distální metafýzy stehenní kosti uvedené v tabulkách 2 a 3 dále jsou výsledky ošetřování sloučeninou obecného vzorce I, v porovnání k neporušeným a ovariectomizovaným testovaným zvířatům. Výsledky jsou uvedeny jako střední hodnoty $\pm$ směrodatná chyba střední hodnoty.

Tabulka 2

Sloučenina/Ošetření	Dávka /kg	Distální metafýza stehenní kosti (analýza zobrazení rentgenovými paprsky, šedé rýhy)
Sham (20% cyklodextrin)	-	27,2 ± 6,0
Overiektomické kontrolní stanovení (20% cyklodextrin)	-	8,1 ± 1,8
EE ₂	0,1 mg	11,5 ± 2,9*
Příklad 19	0,1 mg	14,7 ± 1,9
	1,0 mg	15,0 ± 3,5*
	10,0 mg	15,3 ± 4,0*

*P < = 0,5 dvouocasý Studentův T test na hrubé hodnoty.

Tabulka 3

Sloučenina/Ošetření	Dávka /kg	Distální metafýza stehenní kosti (analýza zobrazení rentgenovými paprsky, šedé rýhy)
Sham (20% cyklodextrin)	-	31,1 ± 6,3
Ovariectomické kontrolní stanovení (20% cyklodextrin)	-	6,2 ± 1,4
EE ₂	0,1 mg	17,8 ± 3,5
Příklad 10	0,1 mg	15,3 ± 3,0
	1,0 mg	15,2 ± 3,7
	3,0 mg	18,5 ± 3,2*
Příklad 24	0,1 mg	18,3 ± 2,6*
	1,0 mg	19,6 ± 2,3*
	3,0 mg	17,1 ± 5,5

*P < = 0,5 dvouocasý Studentův T test na hrubé hodnoty.

Uvedeno v souhrnu, ovariectomie testovaných zvířat způsobuje signifikantní snížení hustoty stehenní kosti v porovnání k neporušeným kontrolním zvířatům, ošetřeným vehikulem. Orálně podávaný 17 α -ethinylestradiol zabráňuje této ztrátě, ale riziko děložní stimulace při tomto ošetření je vždy přítomno.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu také zabráňují kostním

ztrátám obecným způsobem v závislosti na dávce. Proto sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné pro ošetřování postmenopausálního syndromu, obzvláště osteoporózy.

Test MCF-7 proliferace

MCF-7 adenokarcinomové buňky prsu (ATCC HTB 22) se udržují v minimálním esenciálním mediu (MEM, prosté fenolové červení, Sigma, St. Louis, MO, USA) doplněném objemově 10% fetálním telecím serem (FBS), 2 mM L-glutaminu, 1 mM pyruvátu sodného, 10 mM kyseliny /N-(2-hydroxyethyl)piperazin-N'-(2-ethansulfonové)/ (HEPES), nesenciálními aminokyselinami a 1 µg/ml hovězího insulínu (výživné medium). Deset dní před testem se MCF-7 buňky přenesou k výživnému mediu doplněnému aktivním uhlím povlečeným 10% dextranem stripovaným fetálním hovězím serem (DCC-FBS, testovací medium) na místo 10% FBS k vyčerpání vnitřních zásob šteroïdů. MCF-7 buňky se odstraní z baňky obsahující výživné medium za použití buněčného disociačního media ($\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ zbavené HBSS (prosté fenolové červení), doplněné 10 ml kyseliny /N-(2-hydroxyethyl)piperazin-N'-(2-ethansulfonové)/ a 2 mM EDTA). Buňky se promyjí dvakrát testovacím mediem a upraví na 80 000 buněk na mililitr. Přibližně 100 ml (8000 buněk) se přidá do mikrokultivační buňky s plochým dnem (Costar 3596) a inkubuje za teploty 37 °C ve vlhkém inkubátoru obsahujícím 5 % oxidu uhličitého po dobu 48 hodin, aby se buňky nechaly přilnout a evilibrovat po přenesení. Seriová ředění léčivé látky nebo dimethylsulfoxidu jako ředidla pro kontrolní stanovení se připraví v testovacím mediu a 50 ml vzorku se přenesou do trojích mikrokultur a potom se přidá 50 ml testovacího media na konečný objem 200 ml. Po dalších 48 hodinách za teploty 37 °C se do vlhkého inkubátoru obsahujícího 5 % oxidu uhličitého pravidelně přidávají mikrokultury s tritiovým

thymidinem (aktivita 37 kBq na jamku) po dobu 4 hodin. Kultivace se ukončí zmrazením na teplotu -70°C na dobu 24 hodin, poté se masa nechá roztát a mikrokultury se zachytí za použití zařízení Skatron Semiautomatic Cell Harvester. Ve vzorcích se stanoví počet impulzů kapalinovou scintilací za použití β -počítače Wallac BetaPlace. Výsledky v tabulce 4 uvedené dále ukazují hodnoty IC_{50} pro určité sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Tabulka 4

Sloučenina	IC_{50} (nM)
Příklad 3	4,0
Příklad 10	2,00
Příklad 19	0,028
Příklad 21	0,05
Příklad 23	0,08
Příklad 53	0,28

Inhibice prsního tumoru vyvolaného DMBA

Prsní tumory závislé na estrogeneru se produkují v samicích krysách kmene Sprague-Dawley, které se koupí od Harlan Industries, Indianapolis, Indiana, USA. Ve věku přibližně 55 dnů krysy obdrží jedinou orální dávku 20 mg 7,12-dimethylbenz[a]anthracenu (DMBA). Asi za 6 týdnů po podání 7,12-dimethylbenz[a]anthracenu se mléčná žláza vyšetřuje pohmatem v týdenních intervalech na objevení se tumorů. Kdykoli se ukáže jeden nebo větší počet tumorů, změří se nejdelší a nejkratší průměry každého tumoru pomocí metrického měřítka, rozměry se zaznamenají a zvířata se

vyberou pro experimenty. Testování se provádí k rovnoměrnému rozdělení různých velikostí tumorů do ošetřovaných a kontrolních skupin tak, že tumory střední velikosti jsou rovnoměrně rozděleny mezi testované skupiny. Kontrolní skupiny a testované skupiny pro každý experiment obsahují 5 až 9 zvířat.

Sloučeniny obecného vzorce I se podávají buď intraperitoneálními injekcemi ve 2% arabské gumě nebo orálně. Orálně podané sloučeniny se buď rozpustí nebo suspendují v 0,2 ml kukuřičného oleje. Každý přípravek, včetně přípravku obsahujícího arabskou gumu a kukuřičný olej, se podává jednou denně každému testovanému zvířeti. Po počátečním změření tumoru a selekci testovaných zvířat se tumory měří každý týden výše zmíněným způsobem. Ošetřování a měření zvířat pokračuje po dobu 3 až 5 týdnů, přičemž v této době se stanoví konečná plocha tumorů. Pro každou sloučeninu a kontrolní ošetření se určuje změna střední plochy tumoru.

Postup testování děložní fibrózy

Test 1

3 až 20 ženám, které trpí děložní fibrózou, se podává sloučenina podle tohoto vynálezu. Množství podávané sloučeniny je od 0,1 do 1000 mg za den a období podávání činí 3 měsíce.

Ženy se pozorují během období podávání a až po dobu do 3 měsíců po přerušení podávání, ke zjištění účinků na děložní fibrózu.

Test 2

Použije se stejný postup jako v testu 1 s tím rozdílem, že období podávání je 6 měsíců.

Test 3

Použije se stejný postup jako v testu 1 s tím rozdílem, že období podávání je 1 rok.

Test 4

A. Vyvolání fibroidních tumorů u morčat

Prodloužená estrogenová stimulace se použije k vyvolání leiomyomatidy u sexuálně zralých samic morčete. Zvířatům se podává estradiol třikrát až pětkrát týdně injekcí po dobu 2 až 4 měsíců nebo dökud se neobjeví tumory. Ošetřování zahrnuje podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo vehikula denně po dobu 3 až 16 týdnů a potom se zvířata usmrtí, odeberou se dělohy a zkoušejí na regresi tumorů.

B. Implantace lidské děložní fibroidní tkáně holým myším

Tkáň z lidských leiomyomáz se implantuje do peritoneální dutiny a nebo děložního myometria sexuálně zralých, kastrovanych samic holých myší. Zavádí se exogeně estrogen k vyvolání růstu explantované tkáně. V některých případech se odebrané tumorové buňky kultivují in vitro před implantací. Ošetření sloučeninou podle tohoto vynálezu nebo vehikulem se podporuje výplachy žaludku denně po dobu 3 až 16 týdnů, implantáty se odstraní a změří ke zjištění růstu nebo regrese. V době usmrcení se odeberou dělohy ke stanovení stavu orgánu.

Test 5

A. Získá se tkáň z lidských děložních fibroidních tumorů a udržuje se in vitro jako primární netransformovaná kultura. Chirurgické vzorky se promáčkají sterilními oky nebo sítím nebo se alternativně separují na malé kousky z obklopující tkáně, k produkci jednotné buněčné suspenze. Buňky se udržují v mediu, které obsahuje 10 % sera a antibiotikum. Stanoví se rychlost růstu v přítomnosti nebo nepřítomnosti estrogenu. Buňky se zkoušejí na svou schopnost produkovat komplementární složku C3 a na jejich odezvu na růstové faktory a růstové hormony. Kultury in vitro se testují na svou proliferační odezvu po zpracování s progestiny, GnRH, sloučeninami podle tohoto vynálezu a vehikulem. Úrovně steroidních hormonových receptorů se testují týdně ke stanovení, zda důležité buněčné charakteristiky se udržují in vitro. Použije se tkáň od 5 až 25 pacientů.

Aktivita v alespoň jednom z výše uvedených testů ukazuje, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné při ošetřování děložní fibrózy.

Postup testování endometriózy

Při testech 1 a 2 se mohou zkoušet účinky čtrnáctidenního a třítýdenního podávání sloučenin podle tohoto vynálezu na růst vyšetřované endometrické tkáně.

Test 1

Jako testovaná zvířata se použije 20 až 30 dospělých samic krysy kmene CD. Zvířata se rozdělí do 3 skupin

o stejném počtu jedinců a sleduje se estrální cyklus všech zvířat. V den proestra se na každé samici provede chirurgický zákrok. Samice z každé skupiny mají zachován levý děložní roh, seříznutý do malých čtverců a čtverce jsou volně sešity v různých místech sousedících s mesenteriálním krevním tokem. Kromě toho samice ze skupiny 2 mají výjmuty vaječníky.

Ve dnech následujících po chirurgickém zákroku zvířata ze skupiny 1 a 2 obdrží intraperitoneální injekce vody po dobu 14 dnů, zatímco zvířata ze skupiny 3 dostávají intraperitoneální injekce 1,0 mg sloučeniny podle tohoto vynálezu na kilogram tělesné hmotnosti během stejného časového období. Po ošetřování trvajícím 14 dní se každá samice usmrtí a endometrické explantáty, nadledviny, zbývající část dělohy a vaječníky, pokud je to proveditelné, se výjmu a připraví pro histologické vyšetření. Také se stanoví hmotnost vaječníků a nadledvin.

Test 2

Jako testovaná zvířata se použije 20 až 30 dospělých samic krysy kmene CD. Zvířata se rozdělí do dvou skupin a sleduje se estrální cyklus všech zvířat. V den proestra se na každé samici provede chirurgický zákrok. Samice z každé skupiny mají zachován levý děložní roh, seříznutý do malých čtverců a čtverce jsou volně sešity v různých místech sousedících s mesenteriálním krevním tokem.

Přibližně 50 dní po chirurgickém zákroku zvířata označená jako skupina 1 dostávají intraperitoneální injekce vody po dobu 21 dne, zatímco zvířata ze skupiny 2 dostávají intraperitoneální injekce 1,0 mg sloučeniny podle tohoto vynálezu na kilogram tělesné hmotnosti během stejného

časového období. Po ošetřování trvajícím 21 den se každá samice usmrtí a výjmou se endometrické explantáty a nadledviny. Explantáty se změří ke zjištění růstu. Sleduje se estrální cyklus.

Test 3

A. Chirurgické vyvolání endometriózy

Autografy endometrické tkáně se použijí pro stanovení endometriózy u krys a/nebo králíků. Samice zvířat v reprodukivní dospělosti se podrobí bilaterálnímu chirurgickému odnětí vaječníků a estrogen se dodává exogenně, aby se dostala specifická a konstantní úroveň hormonu. Autologní endometrická tkáň se implantuje do peritonea u 5 až 150 zvířat a estrogen se dodává k vyvolání růstu explantované tkáně. Ošetření spočívající v podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu se podporuje žaludečními výplachy denně po dobu 3 až 16 týdnů a potom se odeberou implantáty a změří se jejich růst nebo regrese. V době usmrcení se odebere neporušený roh dělohy ke stanovení stavu endometria.

B. Implantace lidské endometrické tkáně holým myším

Tkáň z lidské poškozené děložní sliznice se implantuje do peritonea sexuálně zralých, kastrovanych samic holých myší. Exogenní estrogen se dodává k vyvolání růstů explantované tkáně. V některých případech se zachycené endometrické buňky kultivují in vitro před implantací. Ošetření spočívající v podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu se podporuje žaludečními výplachy denně po dobu 3 až 16 týdnů a potom se implantáty odeberou a změří se jejich růst nebo regrese. V době usmrcení se odeberou dělohy ke

stanovení stavu neporušeného endometria.

Test 4

A. Získá se tkáň z lidské poškozené děložní sliznice a udržuje se in vitro jako primární netransformovaná kultura. Chirurgické vzorky se promáčkají sterilními oky nebo sítím nebo se alternativně separují na malé kousky z obklopující tkáně, k produkci jednotné buněčné suspenze. Buňky se udržují v mediu, které obsahuje 10 % sera a antibiotikum. Stanoví se rychlost růstu v přítomnosti nebo nepřítomnosti estrogenu. Buňky se zkoušejí na svou schopnost produkovat komplementární složku C3 a na jejich odezvu na růstové faktory a růstové hormony. Kultury in vitro se testují na svou proliferační odezvu po zpracování s progestiny, GnRH, sloučeninami podle tohoto vynálezu a vehikulem. Úrovně steroidních hormonových receptorů se testují týdně ke stanovení, zda důležité buněčné charakteristiky se udržují in vitro. Použije se tkáň od 5 až 25 pacientů.

Aktivita při některém z výše uvedených testů ukazuje, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné při ošetřování endometriózy.

Tento vynález také poskytuje způsob zmírňování postmenopausálního syndromu u žen, který zahrnuje výše uvedenou metodu využívající sloučeniny obecného vzorce I a dále zahrnuje podávání účinného množství estrogenu nebo progestinu ženě. Toto ošetření je zvláště vhodné pro léčení osteoporózy a snížení serového cholesterolu, protože pacient dosáhne užitku z každého farmaceutického prostředku, třebaže sloučeniny podle tohoto vynálezu mají inhibovat nežádoucí vedlejší účinky estrogenu a progesterinu. Aktivita těchto

kombinačních ošetření při libovolném z postmenopausálních testů uvedených dále ukazuje, že kombinační ošetření jsou vhodná pro zmírnění příznaků u žen, kteří trpí postmenopausálními syndromy.

Různé formy estrogenu a progestinu jsou obchodně dostupné. Prostředky založené na estrogenu zahrnují například ethinylestrogen (0,01 až 0,03 mg za den), mestranol (0,05 až 0,15 mg za den) a konjugované estrogení hormony, jako je Premarin^R (Wyeth-Ayerst, 0,3 až 2,5 mg za den). Prostředky na bázi progestinu zahrnují například medroxyprogesteron, jako je Provera^R (Upjohn, 2,5 až 10 mg za den), norethylnodrel (1,0 až 10,0 mg za den) a norethindron (0,5 až 2,0 mg za den). Výhodnou sloučeninou založenou na estrogenu je Premarin. Norethylnodrel a norethindron jsou výhodné prostředky založené na progestinu.

Způsob podávání každého prostředku založeného na estrogenu a progestinu je ve shodě se způsoby, které jsou známy v oboru. Při většině způsobů podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají nepřetržitě jednou až třikrát denně. Avšak cyklická terapie může být obzvláště vhodná při ošetřování endometriózy nebo se může naléhavě použít během bolestivého postižení chorobou. V případě restenózy může být terapie omezena na krátké intervaly (1 až 6 měsíců) po léčebných procedurách, jako je angioplastie.

Pokud se zde používá výrazu "účinné množství", tento výraz znamená množství sloučeniny podle tohoto vynálezu, které je schopné zmírnit příznaky různých patologických stavů zde popsanych. Zvláštní dávka sloučeniny podávané podle tohoto vynálezu bude samozřejmě záviset na jednotlivých okolnostech obklopujících případ, včetně například podávané

sloučeniny, cesty podání, stavu pacienta a patologického stavu, který se má ošetřovat. Běžná denní dávka bude obsahovat netoxickou úroveň dávkované sloučeniny podle tohoto vynálezu od přibližně 5 do zhruba 600 mg za den. Výhodné denní dávky budou obvykle od přibližně 15 do zhruba 80 mg za den.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat různými cestami včetně cesty orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intranasální. Tyto sloučeniny jsou výhodně zpracovány na prostředek před podáním, jehož výběr bude v rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Tak jiným znakem tohoto vynálezu je farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, popřípadě obsahující účinné množství estrogenu nebo progestinu, a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, ředidlo nebo vehikulum.

Veškeré aktivní složky v takových prostředcích tvoří od 0,1 až do 99,9 % hmotnostních prostředku. Výraz "farmaceuticky přijatelný" znamená, že nosná látka, ředidlo, vehikulum a sůl musí být snášitelné s jinými složkami prostředku a nesmí mít zhoubný vliv na svého příjemce.

Sloučeniny se mohou také formulovat jako elixíry nebo roztoky pro obvyklé orální podání nebo jako roztoky vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutánní nebo intravenózní cestou. Kromě toho jsou sloučeniny dobře vhodné pro formulování prostředků trvale uvolňujících dávku a podobně. Prostředky mohou být tak

sestavěny, že uvolňují aktivní látku pouze nebo výhodně ve zvláštním fyziologickém místě, výhodně během určitého časového období. Na prostředcích se mohou zhotovit povlaky, obaly a ochranné hmoty, například z polymerních látek nebo vosků.

Sloučeniny obecného vzorce I, samotné nebo v kombinaci s farmaceutickými přípravky podle tohoto vynálezu, se obecně budou podávat v běžných prostředcích. Následující příklady prostředků jsou pouze ilustrací a nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Farmaceutické prostředky

Ve farmaceutických prostředcích, které jsou popsány dále, se "aktivní látkou" rozumí sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl nebo její solvát.

Prostředek 1: Želatinové kapsle

Tvrdé želatinové kapsle jsou Množství (mg/kapsle)
připraveny za použití složek

aktivní látka	0,1 - 1000
škrob, NF	0 - 650
škrob, tekutý prášek	0 - 650
silikonová kapalina, 350 cSt (3,50 cm ² .s ⁻¹)	0 - 15

Prostředek popsáný výše se může změnit za předpokladu, že je shodě s přiměřenými odchylkami.

Prostředek ve formě tablety se připraví za použití dále uvedených složek.

Prostředek 2: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
aktivní látka	2,5 - 1000
celulóza, mikrokrytalická	200 - 650
oxid křemičitý, sublimovaný	10 - 650
kyselina stearová	5 - 15

Složky se smíchají a slisují do tablet.

Podle jiného provedení každá tableta obsahující 2,5 až 1000 mg účinné látky se zhotoví takto:

Prostředek 3: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
aktivní látka	25 - 1000
škrob	45
celulóza, mikrokrytalická	35
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4
natriumkarboxymethylcelulóza	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1

Účinná látka, škrob a celulóza se protlučou sítem

s velikostí ok 45 US a důkladně promísí. S výsledným práškem se promíchá polyvinylpyrrolidon a vše se potom protluče sítem s velikostí ok 14 US. Granule takto vyrobené se vysuší za teploty 50 až 60 °C a protlučou sítem s velikostí ok 18 US. Natriumkarboxymethylcelulóza, škrob, strearát hořečnatý a mastek se předem protlučou sítem s velikostí ok 60 US a potom přidají ke granulím, se kterými se po promíchání slisují na tabletovacím stroji, aby se získaly tablety.

Suspenze obsahující vždy 0,1 až 1000 mg léčiva za 5 ml dávky se připraví takto:

Prostředek 4: Suspenze

Složka	Množství (mg/5 ml)
aktivní látka	0,1 - 1000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
ochucovadlo	podle potřeby
barvivo	podle potřeby
čistěná voda	do 5 ml

Léčivo se protluče sítem s velikostí ok 45 US a smíchá s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. K této pastě se přidá roztok kyseliny benzoové, ochucovadlo a barvivo zředěné malým množstvím vody, za míchání. Potom se doplní dostatečné množství vody na požadovaný objem.

Připraví se roztok aerosolu, který obsahuje tyto

složky:

Prostředek 5: Aerosol

Složka	Množství (% hmotnostních)
aktivní látka	0,25
ethanol	25,75
propelent 22 (chlordifluormethan)	70,00

Aktivní látka se smíchá s ethanolem a směs se přidá k části propelentu 22, ochladí na teplotu 30 °C a přenesse do plnicího zařízení. Požadované množství se potom nadávkuje do zásobníku z nerezavějící oceli a zředí zbývajícím propelentem. Zásobník se potom osadí ventilovými jednotkami.

Čípky se připraví takto:

Prostředek 6: Čípky

Složka	Množství (mg/čípek)
aktivní látka	250
glyceridy nasycených mastných kyselin	2000

Aktivní látka se protluče sítím s velikostí ok 60 US a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztavených za použití minimálního nezbytného tepla. Směs se potom vylije do čípkových forem o jmenovitém obsahu 2 g a nechá vychladnout.

Intravenózní prostředek se vyrobí takto:

Prostředek 7: Intravenózní roztok

Složka	Množství
aktivní látka	50 mg
isotonický fyziologický roztok	1000 ml

Roztok z výše uvedených složek se podává intravenózně pacientovi v rychlosti přibližně 1 ml za minutu.

Prostředek 8: Kombinované kapsle I

Složka	Množství (mg/kapsle)
aktivní látka	50
Premarin	1
Avicel pH 101	50
škrob 1500	117,50
silikonový olej	2
Tween 80	0,50
Cab-O-Sil	0,25

Prostředek 9: Kombinované kapsle II

Složka	Množství (mg/kapsle)
aktivní látka	50
norethynordel	5
Avicel pH 101	82,50

škrob 1500	90
silikonový olej	2
Tween 80	0,50

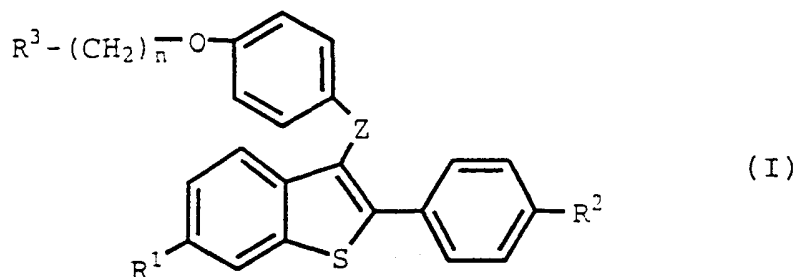
Prostředek 10: Kombinované tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
aktivní látka	50
Premarin	1
kukuřičný škrob, NF	50
Povidon, K29-32	6
Avicel pH 101	41,50
Avicel pH 102	136,50
zesíťený povidon XL10	2,50
stearát hořečnatý	0,50
Cab-O-Sil	0,50

č.j.	0 1 4 5 1 6
DOŠLO	27. II. 96
URAD PRŮMYSL. VĚHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

P A T E N T O V É N Á R O K Y -

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅,
-OCO(C₁-C₆ alkyl) nebo -OSO₂(C₂-C₆ alkyl),
- R^2 znamená -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -OCOC₆H₅,
-OCO(C₁-C₆ alkyl), -OSO₂(C₂-C₆ alkyl) nebo atom
halogenu,
- R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-
-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morfolino-
skupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu,
diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethylenimino-
skupinu,
- n znamená 2 nebo 3 a
- Z znamená -O- nebo -S-,

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 znamená

1-piperidyl a n znamená číslo 2, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde Z znamená skupinu vzorce -O-, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R^1 znamená hydroxyskupinu a R^2 znamená skupinu vzorce $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R^2 znamená methoxyskupinu, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

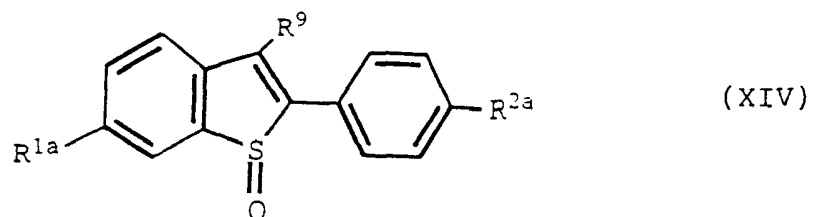
6. Sloučenina podle nároku 5, jejíž solí je hydrochlorid.

7. Sloučenina podle nároku 3, kde R^1 a R^2 znamenají vždy hydroxyskupinu, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Sloučenina podle nároku 7, jejíž solí je hydrochlorid.

9. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 8 a popřípadě estrogen nebo progestin, dohromady s alespoň jednou její farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou, vehikulem nebo ředidlem.

10. Sloučenina obecného vzorce XIV



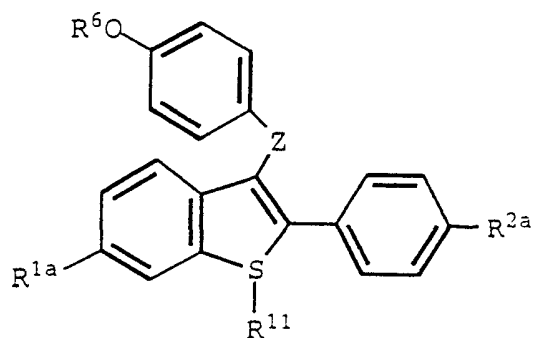
ve kterém

- R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^7$,
kde R^7 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,
 R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu
vzorce $-OR^8$,
kde R^8 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,
 R^9 znamená odštěpitelnou skupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde R^{1a} a R^{2a} znamenají vždy methoxyskupinu a R^9 znamená atom bromu, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce -OR⁷,

kde R⁷ znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce -OR⁸,

kde R⁸ znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,

R⁶ znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu, která se může selektivně odstranit,

R¹¹ buď neexistuje nebo znamená skupinu vzorce =O a

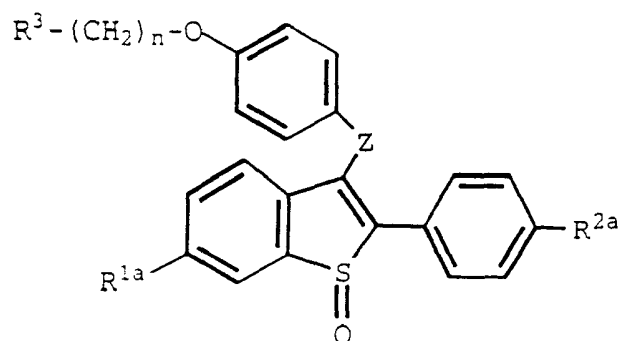
Z znamená skupinu vzorce -O- nebo -S-,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Sloučenina obecného vzorce podle nároku 12, kde R^{1a} a R^{2a} znamenají vždy methoxyskupinu, R⁶ znamená atom vodíku, R¹¹ neexistuje a Z znamená skupinu vzorce -O-, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Sloučenina obecného vzorce podle nároku 12, kde R^{1a} a R^{2a} znamenají vždy methoxyskupinu, R^6 znamená atom vodíku, R^{11} znamená skupinu vzorce $=O$ a Z znamená skupinu vzorce $-O-$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^7$,

kde R^7 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce $-OR^8$,

kde R^8 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

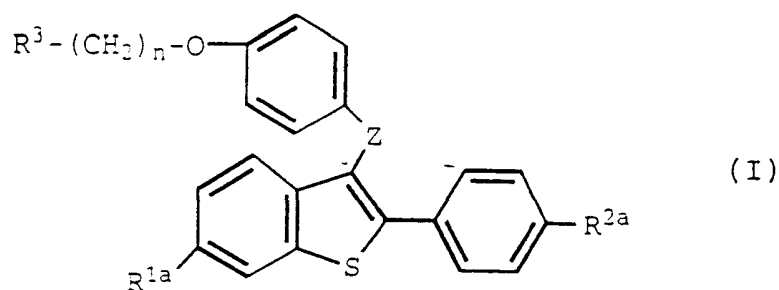
n představuje číslo 2 nebo 3 a

Z znamená skupinu vzorce -O- nebo -S-,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Sloučenina obecného vzorce podle nároku 15, kde R^{1a} a R^{2a} znamenají vždy methoxyskupinu, R^3 znamená 1-piperidyl, n představuje číslo 2, Z znamená skupinu vzorce -O-, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

17. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^{7a}$,

kde R^{7a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce $-OR^{8a}$,

kde R^{8a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

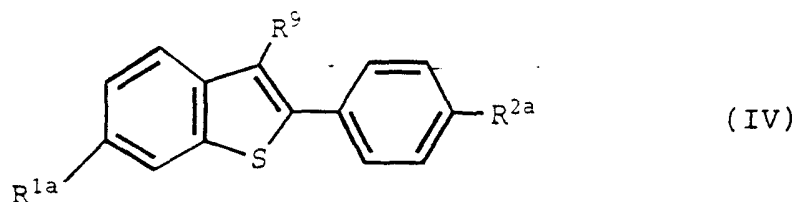
R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinoskupinu, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinoskupinu, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

n představuje číslo 2 nebo 3 a

Z znamená skupinu vzorce -O- nebo -S-,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že se

a) oxiduje atom síry ve sloučenině obecného vzorce IV

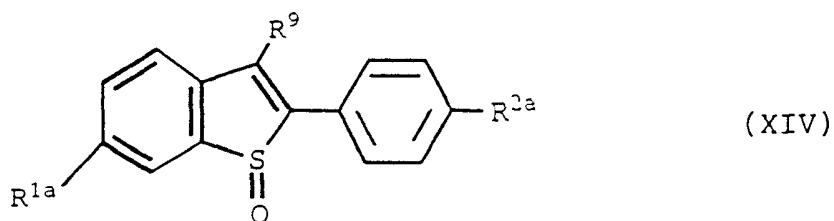


ve kterém

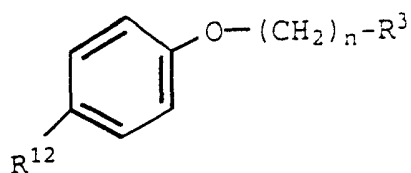
R^{1a} a R^{2a} mají význam uvedený výše a

R^9 představuje odštěpitelnou skupinu,

b) nechá reagovat sloučenina ze stupně a), tedy
sloučenina obecného vzorce XIV



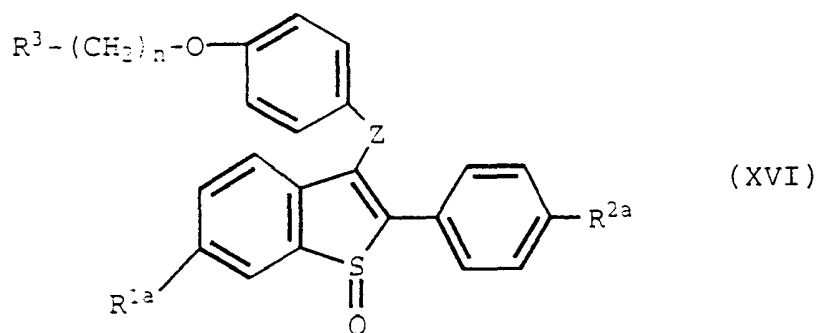
s nukleofilní skupinou sloučeniny obecného vzorce



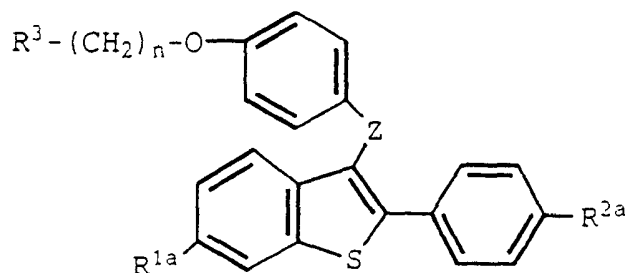
ve kterém

R¹² znamená skupinu vzorce -OH nebo -SH,

c) redukuje sloučenina ze stupně b), tedy sloučenina obecného vzorce XVI



za vzniku sloučeniny obecného vzorce



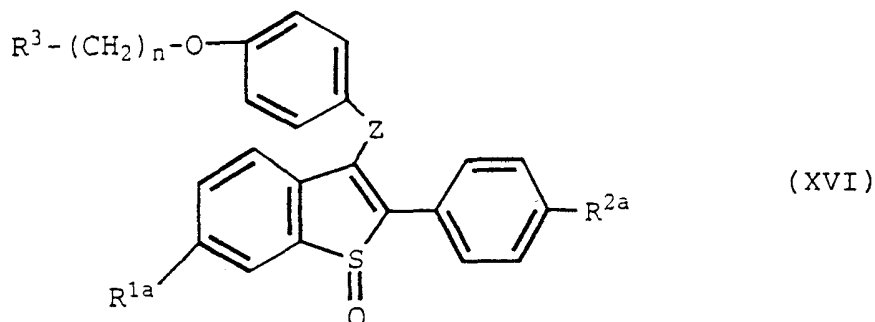
d) ze sloučeniny ze stupně c) popřípadě odstraní skupiny chránící hydroxyskupinu na R^{1a} a/nebo R^{2a} , pokud jsou přítomny, a

e) popřípadě nechá vytvořit sůl sloučeniny ze stupně c) nebo d).

18. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a)

A) redukuje sloučenina obecného vzorce XVI



ve kterém

R^{1a} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce $-OR^{7a}$,

kde R^{7a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

R^{2a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu vzorce $-OR^{8a}$,

kde R^{8a} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící hydroxyskupinu,

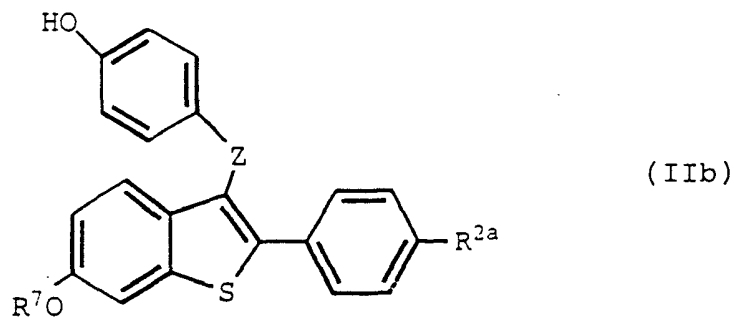
R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinoskupinu, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinoskupinu, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

n představuje číslo 2 nebo 3 a

Z znamená skupinu vzorce $-O-$ nebo $-S-$,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl,

B) reaguje sloučenina obecného vzorce IIb



ve kterém

R^7 znamená skupinu chránící hydroxyskupinu a

R^{2a} a Z mají význam uvedený výše,

se sloučeninou obecného vzorce V

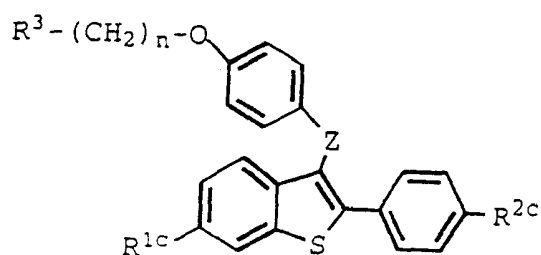


ve kterém

Q znamená odštěpitelnou skupinu a

R^3 a n mají význam uvedený výše,

C) reaguje sloučenina obecného vzorce IIb



ve kterém

R^{1c} znamená hydroxyskupinu nebo skupinu -O-alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^{2c} znamená hydroxyskupinu nebo skupinu -O-alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

s podmínkou, že když

R^{1c} je hydroxyskupina, R^{2c} znamená -O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a když a R^{1c} je -O-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{2c} znamená hydroxyskupinu,

R^3 znamená 1-piperidyl, 1-pyrrolidinyl, methyl-1-pyrrolidinyl, dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-morfolino-skupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo 1-hexamethylenimino-skupinu,

n znamená 2 nebo 3 a

Z znamená -O- nebo -S-,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, a

- ii) redukuje výsledná trifluormethansulfonátová část,
- b) popřípadě se odstraní zbývající skupina chránicí hydroxyskupinu nebo skupiny chránicí hydroxyskupinu a
- c) popřípadě nechá vytvořit sůl sloučeniny ze stupně a) nebo b).

19. Sloučenina obecného vzorce I, kdekoli připravitelná způsobem podle nároku 17.

20. Sloučenina obecného vzorce I, kdekoli připravitelná způsobem podle nároku 18.