

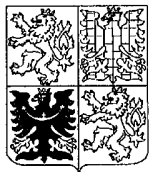
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3553

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/043118**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/06989**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/45286**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/381

A 61 K 31/4025

A 61 K 31/4535

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/55

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:

Glasebrook Andrew Lawrence, Zionsville, IN, US;

(74) Zástupce:

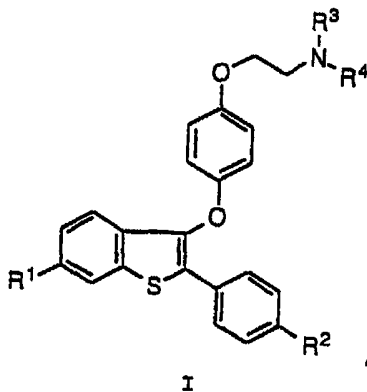
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léčivo k prevenci karcinomu prsu

(57) Anotace:

Použití sloučeniny o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvoleny z hydroxyskupiny a alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku a R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě zvoleny z methylové skupiny nebo ethylové skupiny nebo R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí jako kruh pyrrolidini-, methylpyrrolidino-, dimethylpyrrolidiny-, piperidino-, morfolino-, nebo hexamethyleniminoskupinu, nebo její farmaceuticky přijatelné soli či prekurzoru léčiva, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.



Léčivo k prevenci karcinomu prsu

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití skupiny substituovaných benzo[b]thiofenových sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo prekurzoru léčiva, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

Dosavadní stav techniky

Karcinom prsu či rakovina prsu je nejběžnější formou rakoviny a je druhou nejběžnější příčinou úmrtí žen v USA. V letech 1994 a 1995 činí odhad nových případů rakoviny prsu u žen 182 000 s odhadem mortality 46 000.

V současné době se odhaduje, že statisticky má většina žen pravděpodobnost 1:10 rozvoje tohoto onemocnění během života. Karcinom prsu je značnou příčinou mortality u žen stejně tak jako příčinou neschopnosti, fyziologického traumatu a ekonomických ztrát. Značné procento žen s tímto onemocněním případně umírá na základě jeho účinků buď přímých nebo nepřímých vzhledem ke komplikacím, například metastázám, ztrátě celkového zdraví nebo kolaterálním efektům z terapeutických zákroků, jako jsou operace, ozáření či chemoterapie.

Epidemiologie tohoto onemocnění, i když je předmětem intenzivních výzkumů, je dosud málo známa. Ukazuje se, že existuje podstatná genetická složka, která některé pacientky predisponuje k onemocnění touto chorobou.

Dosud není jasné, zda je tato složka kausativní či permissivní nebo zda má pouze význam při předpovědi chorobného procesu. Je dlouhou dobu známo, že karcinom prsu se častěji vyskytuje v určitých rodinách, i když tato analýza nemůže poskytnout správnou předpověď výskytu onemocnění u jiných členů rodiny.

Provádí se značný objem klinických a farmakologických výzkumů ve snaze objasnit vztah mezi hormonem estrogenem a příčinou, udržováním a léčbou karcinomu prsu. I když existuje řada znalostí o vztahu mezi estrogenem při udržování a léčbě tohoto onemocnění, existuje i značné množství rozporných skutečností spojených s účinkem estrogenu na epidemiologii tohoto onemocnění, to jest, zda estrogen je kausálním činitelem (karcinogenem) nebo zda je obligatorním kofaktorem (permissivním činitelem) při vzniku tohoto onemocnění.

Estrogeny zahrnující 17 β -estradiol, estron a jejich účinné metabolity jsou hlavními hormony u žen spojenými s pohlavím, avšak navíc se ukazují být důležitými homeostatickými hormony u mužů i žen v jejich dospělosti. Normálně má každý určitou hladinu estrogenu.

Rakovina prsu u mužů je vzácným onemocněním a její výskyt činí 1 % ze všech případů nádorových onemocnění mužů. American Cancer Society uvádí, že v roce 1994 bylo diagnostikováno zhruba 1 000 mužů jako pacientů s karcinomem prsu s mortalitou odhadnutou na 300.

Duktální karcinom prsu in situ (DCIS) je častou formou rakoviny prsu, při které maligní buňky epitelu proliferují v pružném systému bez mikroskopického průkazu

invaze basální membránou do obklopující tkáně prsu. Median stáří nemocných s DCIS v této době diagnózy je okolo 52 let. Vzrůstající rozšíření použití mamografie vede k časně detekci DCIS, neboť většina případů se detekuje u jinak asymptomatických žen, které se podrobují mamografickému screeningu.

Hormonová substituční terapie (HRT), doporučovaná pro postmenopausální a perimenopausální ženy pro ulehčení kardiovaskulárních onemocnění, osteoporózy a jiných menopausálních následků, vyvolává značnou diskusi ohledně možnosti zvyšování rizika vzniku karcinomu prsu při této terapii. V současné době závěry ze studií hormonové substituční terapie, z nichž většina byly retrospektivní studie, ukazují malé zvýšení rizika.

Oproti problematické roli estrogenu při vzniku tohoto onemocnění se dosáhlo značného poznání (i když neúplného) týkajícího se úlohy estrogenu při vyvinutém karcinomu prsu. Estrogen je růstový faktor požadovaný většinou buněk karcinomu prsu v časných stádiích tohoto onemocnění. Bylo též zjištěno, avšak dosud se plně neví proč, že v průběhu tohoto onemocnění buňky nádoru ztrácejí svou citlivost vůči účinkům estrogenu. Případně se většina buněk karcinomu stává nadále nezávislými na estrogenu pro svůj růst a již nevykazují odpověď na jakoukoliv léčbu založenou na hormonech zahrnující "antiestrogeny", agonisty GNRH, progestiny a androgeny.

Značného přínosu se dosáhlo při použití terapeutických zásahů založených na hormonech. Nejužívanějším způsobem léčení je užívání tamoxifenu. Při této léčbě došlo k dramatickému zlepšení pětiletého přežívání u žen s

24.05.00

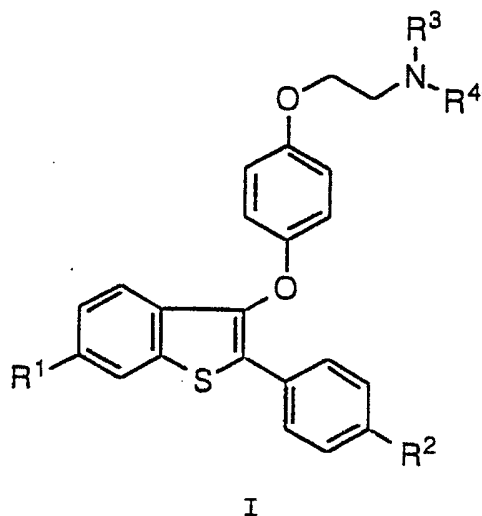
karcinomem prsu. Avšak dlouhodobé přežívání (přes 10 let) se nezlepšilo ve stejném rozsahu. Tento nedostatek zlepšení dlouhodobého přežívání se přisuzuje postupnému vývoji nádorových buněk od závislosti na estrogeneru k nezávislosti. Proto i při nejlepších kombinacích léčení (operace, ozáření a/nebo chemoterapie) je dlouhodobá prognóza pro nemocné špatná, zejména pokud se vyvíjejí metastázy. Je zde zřejmě značná potřeba zlepšení léčení a možná ještě důležitá potřeba prevence nového vzniku onemocnění (de novo).

V posledních deseti letech se uvádí, že "antiestrogenová" terapie, zejména užívání tamoxifenu, by se měla zkoumat ohledně možnosti prevence karcinomu prsu de novo. Avšak zejména vzhledem k nedostatku důkazu o prospěšnosti a ke známé a potenciální toxicitě tamoxifenu se u zdravých žen neprovádějí žádné prospektivní studie prevence.

Je zřejmé, že existuje značná potřeba preventivního ošetřování zaměřeného na karcinom prsu pro celou populaci včetně osob s vysokým nebo konkrétním rizikem, jak u mužů, tak i u žen.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití sloučeniny o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvoleny z hydroxyskupiny a alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě zvoleny z methylové skupiny nebo ethylové skupiny nebo R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí jako kruh pyrrolidino-, methylpyrrolidino-, dimethylpyrrolidino-, piperidino-, morfolino- nebo hexamethyleniminoskupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli či prekurzoru léčiva, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

Tento vynález umožňuje způsob profylaxe či prevence karcinomu prsu u nemocných potřebujících takové ošetřování, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny o struktuře vyjádřené svrchu uvedeným obecným vzorcem I.

Tento vynález dále umožňuje způsob prevence karcinomu

prsu podáváním účinné dávky sloučeniny struktury vyjádřené obecným vzorcem I nebo její farmaceuticky přijatelné soli či prekurzoru léčiva po dostatečně dlouhou dobu osobám, u kterých nebyla zjištěna diagnóza rozvoje karcinomu prsu, avšak které byly stanoveny jako rizikové osoby.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou selektivními modulátory receptorů estrogenů (SERM), to jest sloučeniny vytvářející estrogenový agonismus v jedné či více žádaných cílových tkáních při vytváření estrogenového antagonismu a/nebo minimálního (tj. klinicky nevýznamného) agonismu v reprodukční tkáni, jako je tkáň prsu či dělohy.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Tento vynález je založen na zjištění, že sloučenina struktury vyjádřené obecným vzorcem I popsaná výše je použitelná pro prevenci karcinomu prsu.

V celém tomto popisu a v připojených patentových nárocích mají obecné termíny své obvyklé významy.

Termíny "prevence", "profylaxe" a "předcházet" znamenají snižování pravděpodobnosti, že se u nemocných vyvine karcinom prsu.

Pojem "de novo", jak se užívá v tomto vynálezu, se týká transformace či metamorfózy normálních buněk

tkáně prsu na rakovinné či maligní buňky jako prvního kroku. Tato transformace může nastat ve stádiích stejných či dceřinných buněk evolučním procesem nebo může nastat v jednotlivém případě zvratu. Tento proces de novo lze uvažovat oproti metastázám, kolonizaci či rozšíření již transformovaných maligních buněk z primárního místa nádoru na nová místa. Tento vynález se též týká podávání sloučeniny obecného vzorce I nemocným, u kterých je riziko vývoje karcinomu prsu de novo.

Osoba, která nemá žádné zvláštní riziko vývoje karcinomu prsu de novo, je taková, u které se může vyvinout karcinom prsu de novo bez důkazu či podezření na potenciální onemocnění s rizikem vyšším než je normální riziko, u které nikdy nebyla diagnóza této choroby. Nejvyšším rizikovým faktorem přispívajícím k rozvoji karcinomu prsu je osobní anamnéza této choroby nebo dřívějšího výskytu této choroby, i když je tato osoba v remisi bez důkazu její přítomnosti. Dalším rizikovým faktorem je rodinná anamnéza této choroby.

Termín "alkylová skupina" znamená monovalentní skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z methanu, ethanu nebo přímého či rozvětveného uhlovodíku a zahrnuje takové skupiny, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek.butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina a podobně.

Pojem "alkoxyskupina" znamená alkylovou skupinu, jak se definuje výše, připojenou k mateřskému molekulovému zbytku atomem kyslíku a zahrnuje takové skupiny, jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxy-skupina, n-butoxyskupina, sek.butoxyskupina, isobutoxy-

skupina, terc.butoxyskupina a podobně. V tomto vynálezu je preferovanou alkoxyskupinou methoxyskupina.

Pojem "prekurzor léku", jak se zde používá, znamená sloučeninu podle tohoto vynálezu nesoucí skupinu, která se v lidském organismu metabolicky štěpí, s poskytnutím terapeuticky účinné látky podle tohoto vynálezu. Prekurzory léků zejména zahrnují ty sloučeniny, ve kterých buď jeden ze substituentů R^1 a R^2 anebo oba tyto substituenty struktury ukázané výše jsou hydroxylové skupiny, které se chrání farmaceuticky přijatelnými skupinami pro ochranu hydroxylových skupin, které se v lidském organismu odštěpují, s poskytnutím odpovídající monohydroxylové či dihydroxylové sloučeniny podle tohoto vynálezu. Skupiny chránící hydroxylové skupiny se popisují v kapitole 2 monografie T. W. Greene, a kol., "Protective Groups in Organic Synthesis", druhé vydání, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Jako prekurzorové skupiny ochraňující hydroxylové skupiny se preferují jednoduché etherové a esterové skupiny.

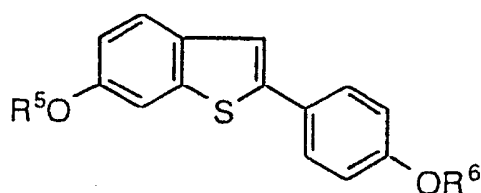
Preferované sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)fenoxy]benzo[b]thiofen nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či prekurzor a
6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)fenoxy]benzo[b]thiofen nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či prekurzor.

Příprava sloučenin podle tohoto vynálezu

Výchozí látka pro způsob přípravy sloučeniny podle tohoto vynálezu se připraví v podstatě tak, jak popisuje C.

D. Jones v U.S. patentech č. 4 418 068 a 4 133 814. Výchozí látky mají obecný vzorec 1:



(1)

ve kterém

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupina chránící hydroxylovou skupinu.

Skupiny R^5 a R^6 chránící hydroxylové skupiny jsou zbytky, které se úmyslně zavádějí během určité fáze přípravy pro ochranu skupin, které by jinak mohly v průběhu chemických reakcí reagovat, a poté se odstraní v další fázi syntézy. Jelikož sloučeniny nesoucí takové chránící skupiny jsou především důležité jako chemické meziprodukty (i když některé deriváty mohou též vykazovat biologickou účinnost), jejich přesná struktura nemá kritický význam. Četné reakce

pro vytváření, odstraňování a přeměnu těchto chránících skupin se popisují v řadě standartních prací včetně např. Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (London a New York, 1973), T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (New York, 1981), a The Peptides, sv. I, Schrooder a Lubke, Academic Press, (London a New York, 1965).

Reprezentativní skupiny pro ochranu hydroxylových skupin zahrnují např. $-C_1-C_4$ alkylovou skupinu, $-C_1-C_4$ alkokyskupinu, $-CO-(C_1-C_6$ alkylovou skupinu), $-SO_2-(C_4-C_6$ alkylovou skupinu) a skupinu $-CO-Ar$, ve které Ar je benzylová skupina nebo případně substituovaná fenylová skupina. Pojem "substituovaná fenylová skupina" se vztahuje k fenylové skupině mající jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího C_1-C_4 alkylovou skupinu, C_1-C_4 alkokyskupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, atom halogenu a tri(chlor nebo fluor)methylovou skupinu. Pojem "atom halogenu" znamená atom bromu, atom chloru, atom fluoru a atom jodu.

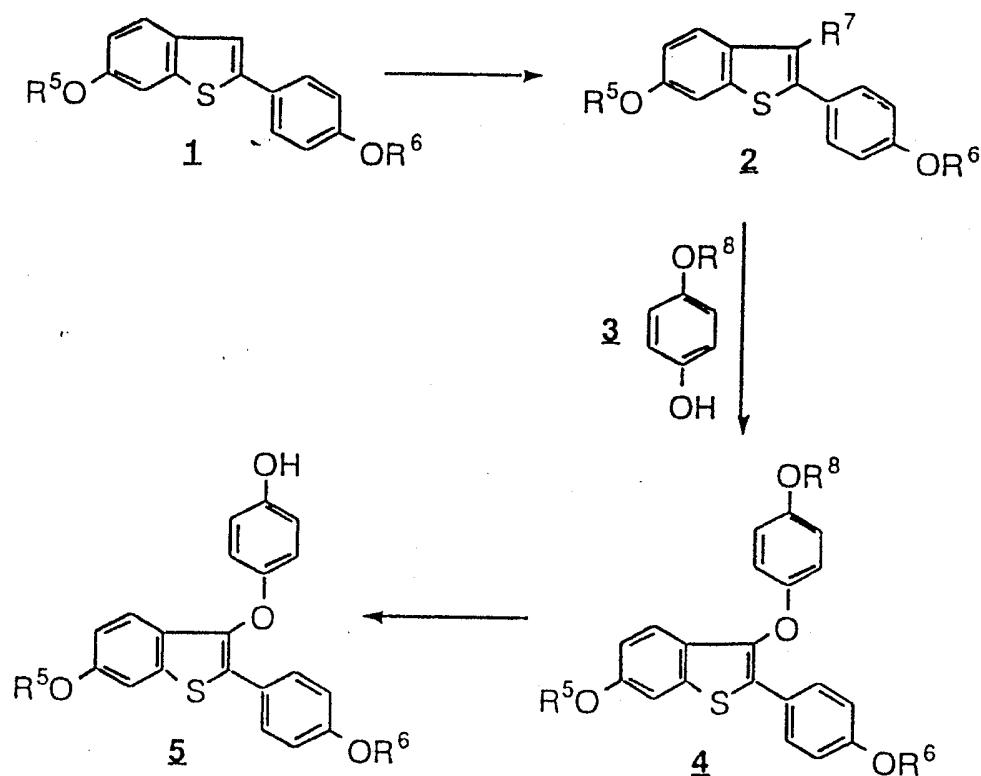
Pro sloučeninu obecného vzorce 1 jsou preferovanými substituenty R^5 a R^6 methylová skupina, isopropylová skupina, benzylová skupina a methoxymethylová skupina. Sloučeniny, ve kterých R^5 i R^6 jsou methylové skupiny, se připraví způsobem popsáním ve výše citovaném Jonesově patentu.

Lze též připravit sloučeninu obecného vzorce 1, ve které se selektivně odstraní substituent R^5 chránícího hydroxylovou skupinu s ponecháním substituentu R^6 chránící hydroxylovou skupinu jako části konečného produktu. Totéž platí v případě, ve kterém se selektivně odstraňuje

substituent R^5 chránící hydroxylovou skupinu s ponecháním substituentu R^5 chránícího hydroxylovou skupinu na místě. Např. R^5 může být isopropylová skupina nebo benzylová skupina a R^6 methylová skupina. Isopropylová nebo benzylová skupina se selektivně odstraní standardními způsoby a methylová chránící skupina R^6 se ponechá jako část konečného produktu.

Jak ukazuje reakční schéma I, první kroky způsobu pro přípravu určitých sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují selektivní umístění odstupující skupiny R^7 v poloze 3 sloučeniny obecného vzorce 1 s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 2, připojení produktu této reakce s fenolem 3 s chráněnou hydroxylovou skupinou v poloze 4 s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 4 a selektivní odstranění skupiny R^8 chránící hydroxylovou skupinu s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 5. V sekvenci kroků ukázaných v reakčním schématu 1 se skupiny R^5 a R^6 a R^8 chránící hydroxylové skupiny zvolí takovým způsobem, že lze v konečném kroku ochrannou skupinu R^8 odstranit za přítomnosti skupin R^5 a R^6 chránících hydroxylové skupiny.

Reakční schéma I



V prvním kroku reakčního schématu I se příslušná odstupující skupina umístí selektivně v poloze 3 výchozí látky obecného vzorce 1 standardními způsoby. Příslušné odstupující skupiny R^7 zahrnují sulfonaty, jako jsou methansulfonat, 4-brombenzensulfonat, toluensulfonat, ethansulfonat, isopropansulfonat, 4-methoxybenzensulfonat, 4-nitrobenzensulfonat, 2-chlorbenzensulfonat, triflat a podobně, halogeny, jako je atom bromu, atom chloru a atom jodu, a další příbuzné odstupující skupiny. Avšak pro

zajištění správného umístění odstupující skupiny se preferují vyjmenované halogeny a zejména se preferuje atom bromu.

Popisovaná reakce se provádí standartními způsoby. Např. při použití preferovaných halogenačních prostředků reaguje ekvivalent tohoto halogenačního prostředku, přednostně bromu, s ekvivalentem substrátu obecného vzorce 1 ve vhodném rozpouštědle, jako je např. chloroform nebo kyselina octová. Reakce obvykle probíhá při teplotě od zhruba 40 °C do zhruba 80 °C.

Reakční produkt z výše popsaného kroku, sloučenina obecného vzorce II, poté reaguje s fenolem 3 s chráněnou hydroxylovou skupinou v poloze 4 s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 4, ve které je R⁵ selektivně odstranitelná skupina chránící hydroxylovou skupinu. Obecně může být skupina ochraňující hydroxylovou skupinu v poloze 4 kterákoliv známá chránící skupina, kterou lze selektivně odstranit bez odstranění v tomto případě skupiny R⁵ a, je-li přítomna, skupiny R⁶ sloučeniny obecného vzorce 3. Preferované skupiny R⁵ chránící hydroxylové skupiny zahrnují methoxymethylovou skupinu, jestliže R⁵ a/nebo R⁶ nejsou methoxymethylová a benzylová skupina. Z nich se zvláště preferuje benzylová skupina. Fenolové reakční složky s hydroxylovou skupinou chráněnou v poloze 4 jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit standartními způsoby.

Spojovací reakce mezi sloučeninou obecného vzorce 2 a sloučeninou obecného vzorce 3 je v oboru známa jako Ullmanova reakce a obecně probíhá standartními způsoby [viz např. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", čtvrté vydání, 3-16, (J. March, redakce, John

Wiley & Sons, Inc. 1992), C. D. Jones, J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, 4: 407 (1992)].

Obecně se ekvivalentní množství dvou arylových substrátů za přítomnosti až ekvimolárního množství katalyzátoru jodidu měďného a příslušného rozpouštědla vaří pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou. Přednostně reaguje ekvivalent sloučeniny obecného vzorce 2, ve kterém R^7 je atom bromu, s ekvivalentním množstvím 4-benzyl oxyfenolu za přítomnosti ekvivalentu oxidu měďného.

Příslušná rozpouštědla pro tuto reakci jsou rozpouštědla či směsi rozpouštědel zůstávající v průběhu reakce inertní. Obvykle jsou preferovanými rozpouštědly organické báze, zejména bráněné báze, jako je např. 2,4,6,-kollidin.

Teplota použitá v tomto kroku obecně postačuje pro uskutečnění dokončení této spojovací reakce a ovlivňuje požadovanou dobu. Pokud se reakční směs vaří pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou, jako je atmosféra dusíku, je doba do dokončení reakce obvykle od zhruba 20 do zhruba 60 h.

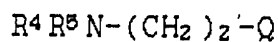
Po spojení sloučeniny obecného vzorce 2 se sloučeninou obecného vzorce 3 s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 4 se sloučenina obecného vzorce 5 připraví selektivním odstraněním skupiny R^5 chránicí hydroxylovou skupinu sloučeniny obecného vzorce 4 dobře známými redukčními způsoby. Je naprosto nutné, aby tento selektivní způsob neovlivnil skupinu R^5 a, je-li přítomna, též skupinu R^6 chránicí hydroxylové skupiny.

Pokud R^6 je preferovaným benzylovým zbytkem a R^5 i R^6 , je-li přítomna, jsou methylové skupiny, provede se tento krok standardními způsoby hydrogenolýzy. Obvykle se substrát obecného vzorce 4 přidává ke vhodnému rozpouštědлу či směsi rozpouštědel s následným přidavkem donoru protonů pro zrychlení reakce a příslušného hydrogenačního katalyzátoru.

Příslušné katalyzátory zahrnují ušlechtilé kovy a oxidy, jako je palladium, platina a oxid rhoditý na podložce, jako je uhlík nebo uhličitan vápenatý. Z nich se zvláště preferuje palladium na uhlíku, zejména 10% palladium na uhlíku. Rozpouštědla pro tuto reakci jsou rozpouštědla či směsi rozpouštědel zůstávající inertní v průběhu reakce. Obvykle se preferuje ethylacetat a C_1 - C_4 alifatické alkoholy, zejména ethanol. Pro tuto reakci slouží kyselina chlorovodíková jako vhodný a preferovaný donor protonů.

Při průběhu při teplotě okolí a tlaku v rozmezí od zhruba 206,8 kPa (30 psi) do zhruba 344,7 kPa (50 psi) probíhá tato reakce zvláště rychle. Postup této reakce se může monitorovat standardními chromatografickými způsoby, jako je chromatografie na tenké vrstvě.

Jak ukazuje reakční schéma II, po přípravě sloučeniny obecného vzorce 5 se provede reakce se sloučeninou obecného vzorce



(6)

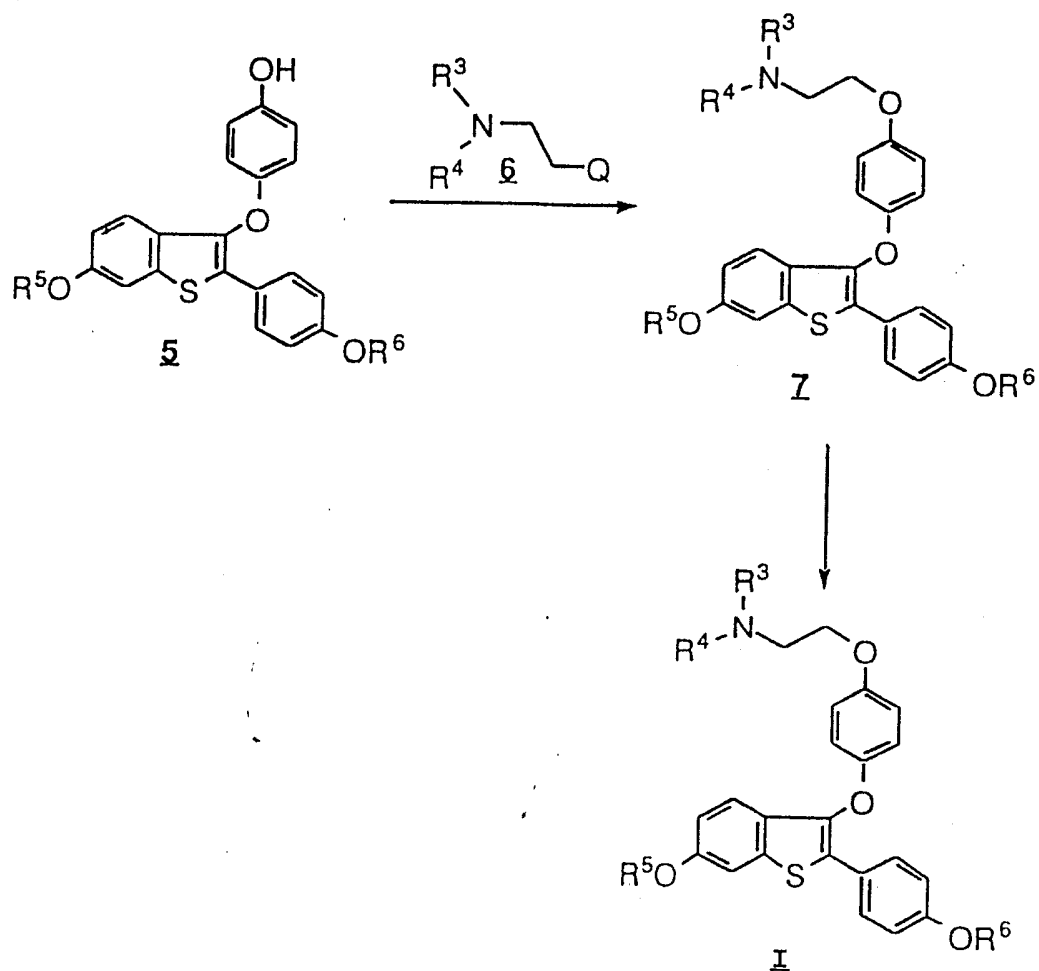
ve kterém

R^4 a R^5 se definují výše a

Q je atom bromu nebo přednostně atom chloru,

s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 7. Sloučenina obecného vzorce 7 se poté zbaví chránicí skupiny s vytvořením sloučeniny obecného vzorce I.

Reakční schéma II



Ia, $R^5 = R^6 = H$

Ib, $R^5 = H$

Ic, $R^6 = H$

V prvním kroku způsobu reakčního schématu II se reakce provede standartními způsoby. Sloučenina obecného vzorce 6 je komerčně dostupná, nebo se připraví způsoby dobře známými tomu, kdo má běžnou zkušenost v oboru. Přednostně se používá hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce 6. Ve zvláště preferovaných případech sloučeniny podle tohoto vynálezu se používá 2-chlorethylpiperidin-hydrochlorid.

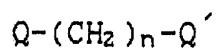
Obecně reaguje alespoň 1 ekvivalent sloučeniny obecného vzorce 5 s 2 ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce 6 za přítomnosti alespoň 4 ekvivalentů uhličitanu alkalického kovu, přednostně uhličitanu sodného, a příslušného rozpouštědla.

Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou rozpouštědla či směsi rozpouštědel zůstávající inertní v průběhu reakce. Preferuje se N,N-dimethylformamid, zejména jeho bezvodá forma. Teplota používaná v tomto kroku by měla být dostatečná pro zajištění dokončení této alkylační reakce. Obvykle je dostačující a preferovanou teplota okolí. Popisovaná reakce přednostně probíhá pod inertní atmosférou, zejména pod atmosférou dusíku.

Za preferovaných reakčních podmínek proběhne tato reakce do svého dokončení v průběhu zhruba 16 až zhruba 20 h. Postup této reakce lze monitorovat standartními chromatografickými způsoby.

V alternativním způsobu přípravy sloučeniny podle tohoto vynálezu ukázaném na reakčním schématu III níže reaguje sloučenina obecného vzorce 5 v alkalickém prostředí s přebytkem alkylačního prostředku sloučeniny obecného

vzorce 8:



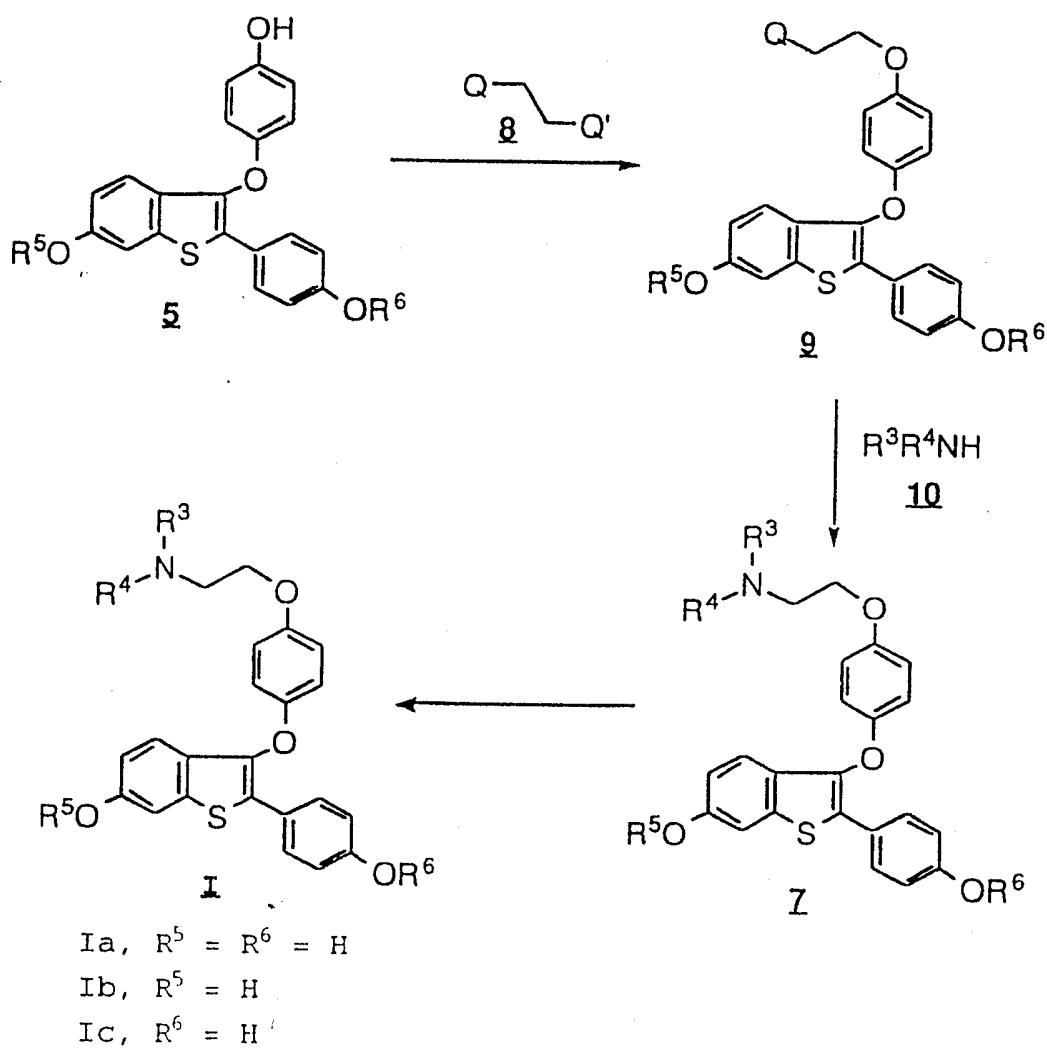
(8)

ve kterém

Q a Q' jsou stejné nebo rozdílné odstupující skupiny.

Příslušné odstupující skupiny jsou ty, které se uvádějí výše.

Reakční schéma III



Preferovaný alkalický roztok pro tuto alkylační reakci obsahuje uhličitan draselný v některém inertním rozpouštědle, jako je např. methylethylketon nebo dimethylformamid. V tomto řešení se nechráněná hydroxylová skupina

obecného vzorce 5 převádí na fenoxidový ion, který vytěsňuje jednu z odstupujících skupin alkylačního prostředku.

Tato reakce postupuje nejlépe, jestliže se alkalický roztok obsahující reakční složky a činidla přivede k varu pod zpětným chladičem a vaří se do dokončení reakce. Při použití methylethylketonu jako preferovaného rozpouštědla jsou reakční časy v rozmezí od zhruba 6 h do zhruba 20 h.

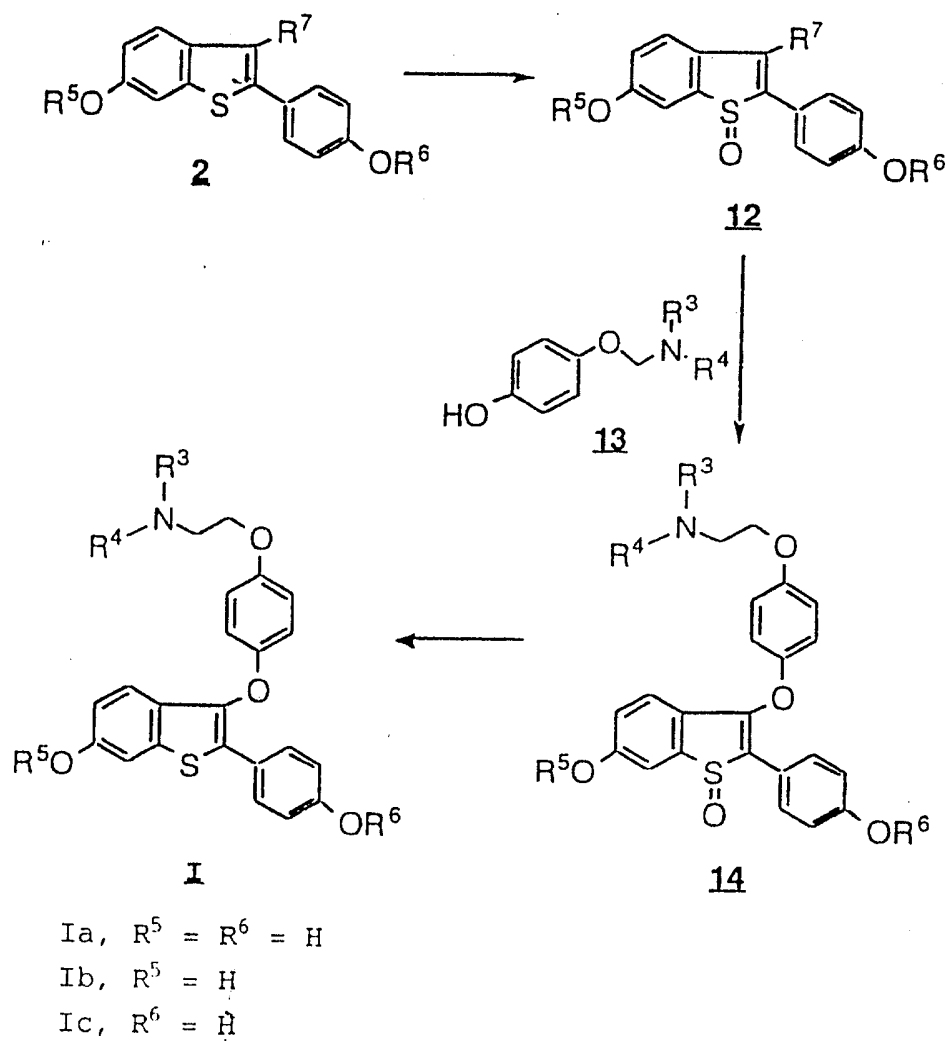
Reakční produkt z tohoto kroku, sloučenina obecného vzorce 9, poté reaguje se sloučeninou obecného vzorce 10 zvolenou ze seznamu 1-piperidin, 1-pyrrolidin, methyl-1-pyrrolidin, dimethyl-1-pyrrolidin, 4-morfolin, dimethylamin, diethylamin, diisopropylamin, nebo 1-hexamethylenimin standardními způsoby s obdržením sloučenin obecného vzorce 7. Přednostně se používá hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce 10 a zvláště preferovaným je piperidinhydrochlorid. Reakce se obvykle provádí s alkylovanou sloučeninou obecného vzorce 9 v některém inertním rozpouštědle, jako je bezvodý dimethylformamid a reakční směs se zahřívá na teplotu v rozmezí od zhruba 60 °C do zhruba 110 °C. Při zahřívání reakční směsi na preferovanou teplotu okolo 90 °C, je doba reakce pouze od zhruba 30 min do zhruba 1 h. Avšak změny reakčních podmínek ovlivní dobu potřebnou pro dokončení této reakce. Postup tohoto reakčního kroku lze monitorovat standardními chromatografickými způsoby.

Určité preferované sloučeniny obecného vzorce I se obdrží odštěpením skupin chránících hydroxylové skupiny R⁵a, jsou-li přítomny, R⁶ sloučeniny obecného vzorce I dobře známými způsoby. Četné reakce pro tvorbu a odstranění takových chránících skupin se popisují v řadě standardních prací včetně např. Protective Groups in Organic Chemistry,

Plenum Press (London a New York, 1973), T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, (New York, 1981), a The Peptides, sv. I, Schroeder a Lubke, Academic Press (London a New York, 1965). Způsoby pro odstranění preferovaných skupin R^7 a/nebo R^8 chránících hydroxylové skupiny, zejména methylových skupin a methoxymethylových skupin, se v podstatě popisují v příkladech.

Alternativní a preferovaný způsob přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu ukazuje reakční schéma IV. Ve způsobu, který se zde popisuje, se atom síry sloučeniny obecného vzorce 2 oxiduje na sulfoxid 11, který poté reaguje s některou nukleofilní skupinou pro zavedení spojovacího atomu kyslíku sloučeniny obecného vzorce I. Sulfoxidový zbytek sloučeniny obecného vzorce 12 se poté redukuje s obdržením určitých sloučenin podle tohoto vynálezu.

Reakční schéma IV



V prvním kroku tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce **2** selektivně oxiduje na sulfoxid **12**. Je k dispozici řada známých způsobů pro tento krok [viz např. M. Madesclai-

re, 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., 11-15. června 1995]. Avšak mnoho oxidačních činidel zajišťuje pouze nízkou konverzi na žádaný produkt s významnou oxidací do vyššího stupně na sulfon. Preferovaný způsob však převádí sloučeninu obecného vzorce 2 na sulfoxid obecného vzorce 12 s vysokým výtěžkem s nízkým vytvářením nebo bez vytváření sulfonů. Tento způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce 2 s 1 až zhruba 1,5 ekvivalentů peroxidu vodíku ve směsi zhruba 20 % až zhruba 50 % kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu. Tato reakce probíhá při teplotě od zhruba 10 °C do zhruba 50 °C a do dokončení obvykle vyžaduje dobu od zhruba 1 do zhruba 2 h.

Dále se v poloze 3 vytěsní odstupující skupina R' požadovaným nukleofilním derivátem obecného vzorce 13. Tyto nukleofilní deriváty se připravují standartními způsoby.

V tomto kroku tohoto způsobu se kyselé proton nukleofilní skupiny odstraní zpracováním bází, přednostně slabým přebytkem hydridu sodného nebo kalium-terc.butoxidu, v polárním aprotickém rozpouštědle, přednostně v dimethylforamidu nebo tetrahydrofuranu. Ostatní použitelné báze zahrnují uhličitán draselný a uhličitán sodný. Navíc lze použít další rozpouštědla, jako je dioxan nebo dimethylsulfoxid. Deprotonace obvykle probíhá při teplotách mezi zhruba 0 °C a zhruba 30 °C a dokončení obvykle vyžaduje dobu 30 min. Poté se přidá sloučenina obecného vzorce XIV k roztoku nukleofilní sloučeniny. Vytěšňovací reakce probíhá při teplotě mezi 0 °C a zhruba 50 °C a obvykle vyžaduje dobu zhruba

1 až zhruba 2 h. Produkt se oddělí standartními způsoby.

V dalším kroku tohoto způsobu se sulfoxid obecného vzorce 14 redukuje na benzothiofenovou sloučeninu obecného vzorce I.

V případě požadavku lze skupinu nebo skupiny chránící hydroxylové skupiny produktu a soli produktu ve způsobu ukázaném v reakčním schématu 4 odstranit v kterémkoliv kroku.

Prekurzorové esterové sloučeniny obecného vzorce I se připraví náhradou hydroxylových zbytků v poloze 6 a/nebo v poloze 4', pokud jsou přítomné, zbytkem vzorce $-OCO-$ (C_1-C_6 alkylová) skupina nebo $-OSO_2$ (C_2-C_6 alkylová) skupina dobře známými způsoby. Viz například U.S. patent č. 4 358 593.

Jestliže se například požaduje $-OCO(C_1-C_6$ alkylová) skupina, ponechá se reagovat mono- nebo dihydroxysloučenina obecného vzorce I s prostředkem, jako je acylchlorid, bromid, kyanid nebo azid nebo s příslušným anhydridem či směsným anhydridem. Reakce se vhodným způsobem provádějí v bázičtém rozpouštědle, jako je pyridin, lutidin, chinolin nebo isochinolin nebo v terciárním aminu, jako je triethylamin, tributylamin, methylpiperidin a podobně. Reakci lze též provést v některém inertním rozpouštědle, jako je ethylacetat, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dioxan, dimethoxyethan, acetonitril, aceton, methyl-ethylketon a podobně, ke kterému se přidá alespoň jeden ekvivalent látky zachycující kyselinu (kromě případů citovaných níže), jako je terciární amin. V případě požadavku lze použít acylační katalyzátory, jako je 4-dimethylaminopyridin nebo

4-pyrrolidinopyridin [viz např. Haslam a kol., Tetrahedron, 36, 2409-2433 (1980)].

Tyto reakce lze provést při mírných teplotách v rozmezí od zhruba -25°C do zhruba 100°C , často pod inertní atmosférou, jako je plynný dusík. Avšak pro průběh reakce je obvykle vhodná teplota okolí.

Acylace hydroxylové skupiny v poloze 6 a/nebo v poloze 4' se též může provést reakcemi příslušné karboxylové kyseliny v inertním organickém rozpouštědle katalyzovanými kyselinou. Používají se kyselé katalyzátory, jako jsou kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina methansulfonová a podobně.

Výše citované esterové prekurzorové sloučeniny lze též obdržet přípravou aktivního esteru příslušné kyseliny, jako je ester vytvořený se známými činidly, jako je cyklohexylkarbodiimid, acylimidazoly, nitrofenoly, pentachlorfenol, N-hydroxysukcinimid a 1-hydroxybenzotriazol [viz např. Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 1979 (1965) a Chem. Ber., 788 a 2024 (1970)].

Každý z výše popsaných způsobů poskytujících $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylové})$ skupiny se provádí v rozpouštědle, jak se diskutuje výše. Tyto způsoby, které neprodukují kyselý produkt v průběhu reakce, ovšem nevyžadují použití prostředku pro zachycení kyseliny v reakční směsi.

Pokud se požaduje sloučenina obecného vzorce I, ve které se hydroxylová skupina v poloze 6 nebo 4' převádí na $-\text{OSO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkylovou})$ skupinu, ponechá se reagovat mono- nebo dihydroxysloučenina, např. s anhydridem sulfonové

kyseliny nebo derivátem příslušné sulfonové kyseliny, jako je sulfonylchlorid, sulfonylbromid nebo sulfonylamonná sůl, jak popisují King a Monoir, J. Am. Soc., 97, 2566-2567 (1975). Dihydroxysloučenina může též reagovat s příslušným anhydridem sulfonové kyseliny nebo se směsnými anhydridy sulfonových kyselin. Takové reakce se provádějí za podmínek popsaných výše v diskusi reakce s kyselými halidy a podobně.

Příprava farmaceuticky přijatelných solí sloučenin podle tohoto vynálezu

I když v lékařských způsobech léčby podle tohoto vynálezu lze použít formu volné báze sloučeniny obecného vzorce I, preferuje se příprava a použití farmaceuticky přijatelné formy solí. Sloučeniny použité ve způsobech podle tohoto vynálezu primárně vytvářejí farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli s širokým rozmezím organických a anorganických kyselin. Tyto soli se též považují za součást obsahu tohoto vynálezu.

Termín "farmaceuticky přijatelné soli", jak se používá v celém tomto popisu a v připojených nárocích, označuje soli typů popsaných v článku Bergeho a kol., J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977). Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli tvořené typickými anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fosforičitá, a podobně, stejně tak jako soli odvozené od organických kyselin, jako jsou alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, alkanové kyseliny substituované fenylovou skupinou, hydroxyalkanové a hydroxyalkandiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické

a aromatické sulfokyseliny. Tyto farmaceuticky přijatelné adiční soli organických kyselin zahrnují acetat, fenylacetat, trifluoracetat, akrylat, askorbat, benzoat, chlorbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, methoxybenzoat, methylbenzoat, o-acetoxybenzoat, naftalen-2-benzoat, bromid, isobutyrat, fenylbutyrat, b-hydroxybutyrat, butin-1,4-dioat, hexin-1,4-dioat, kaprat, kaprylat, chlorid, cinnamat, citrat, formiat, fumarat, glykolat, heptanoat, hippurat, laktat, malat, maleat, hydroxymaleat, malonat, mandelat, mesylat, nikotinat, isonikotinat, nitrat, oxalat, italat, tereftalat, fosfat, monohydrogenfosfiat, dihydrogenfosfiat, metafosfiat, pyrofosfiat, propiolat, propionat, fenylpropionat, salicylat, sebakat, sukcinat, suberat, sulfat, bisulfat, pyrosulfat, sulfit, bisulfit, sulfonat, benzensulfonat, p-bromfenylsulfonat, chlorbenzensulfonat, ethansulfonat, 2-hydroxyethansulfonat, methansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, p-toluensulfonat, xylensulfonat, tartarat a podobně. Preferovanými solemi jsou hydrochloridové a oxalatové soli.

Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli se obvykle vytvářejí reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolárním množstvím nebo se slabým molárním přebytkem kyseliny. Reakční složky se obecně spojí ve společném rozpouštědle, jako je diethylether nebo ethylacetat. Soli se normálně vysrážejí z roztoku v průběhu zhruba 1 h až 10 d a mohou se oddělit filtrací, nebo lze rozpouštědlo odstranit konvenčními prostředky.

Farmaceuticky přijatelné soli mají obecně zvýšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, od které se odvozují, a proto jsou vhodnější pro přípravky ve formě

kapalin či emulzí.

Farmaceutické prostředky

Sloučenina podle tohoto vynálezu se podává různými způsoby včetně perorálního, rektálního, transdermálního, subkutánního, intravenózního, intramuskulárního a intranasálního podávání. Tato sloučenina se přednostně formuluje před podáváním, o jehož způsobu rozhoduje ošetřující lékař. Proto je dalším aspektem tohoto vynálezu farmaceutický prostředek obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, která může případně obsahovat účinné množství estrogenu či progestinu a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, zředovací látku či pomocnou látku.

Celkové účinné složky v těchto prostředcích činí 0,1 až 99,9 hmotnostních % přípravku. " Farmaceuticky přijatelným" se míní nosič, zředovací látka, pomocná látka a sůl kompatibilní s ostatními složkami přípravku a nepoškozující jeho příjemce.

Farmaceutický přípravek podle tohoto vynálezu se připraví způsoby známými v oboru s použitím dobře známých a snadno dostupných složek. Například sloučenina obecného vzorce I, buď samotná nebo v kombinaci s některým estrogenem či progestinem, se mísí s běžnými pomocnými látkami, zředovacími látkami či nosnými látkami a zpracovává se do formy tablet, tobolek, suspenzí, roztoků, injekčních přípravků, aerosolů, prášků a podobně.

Celkové množství aktivních složek v těchto prostředcích činí 0,1 až 99,9 hmotnostních % přípravku.

Pojem "farmaceuticky přijatelný" znamená nosič, zředovací látku, pomocnou látku a sál kompatibilní s ostatními složkami prostředku a nepoškozující jeho příjemce.

Přípravky se mohou zvláště formulovat pro perorální podávání v tuhé či kapalné formě pro parenterální injekce, pro lokální či aerosolové podávání nebo pro rektální či vaginální podávání pomocí čípku.

Farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu se mohou podávat lidem a jiným savcům perorálně, rektálně, intravaginálně, parenterálně, lokálně (pomocí prášků, mastí, krémů či kapek), bukálně či sublingválně nebo jako perorální či nasální sprej. Pojem "parenterální podávání" se zde týká způsobů podávání zahrnujících intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intrasternální, subkutánní či intraartikulární injekci či infuzi.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu pro parenterální podávání zahrnují sterilní vodné či nevodné roztoky, disperze, suspenze či emulze stejně tak jako sterilní prášky, které se rozpouštějí bezprostředně před použitím na sterilní roztoky či suspenze. Příklady vhodných sterilních vodných a nevodných nosičů, zředovacích prostředků, rozpouštědel či vehikul zahrnují vodu, fyziologický roztok, ethanol, polyoly [jako je glycerol, propylenglykol, poly(ethylenglykol) a podobně] a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako je olivový olej) a organické estery použitelné v injekcích, jako je ethyloleat. Správná fluidita se zajišťuje například použitím povlakových materiálů, jako je lecitin, udržováním správného rozměru částice v případě disperzí a suspenzí a použitím povrchově aktivních látek.

Parenterální prostředky mohou též obsahovat adjuvantní látky, jako jsou konzervační činidla, smáčedla, emulgační prostředky a dispergační prostředky. Prevence působení mikroorganismů se zaručuje použitím antibakteriálních a antifungálních prostředků, například parabenu, chlorbutanolu, kyseliny fenolsorbové a podobně. Může se též požadovat použití isotonických prostředků, jako jsou cukry, chlorid sodný a podobně. Prodloužená absorpce injekčních prostředků se může zajistit zavedením prostředků, které zpožďují absorpci, jako je monostearat hlinitý a želatina.

V některých případech je pro prodloužení účinku léku žádoucí zpomalit absorpci léku po subkutánní či intramuskulární injekci. To lze uskutečnit použitím kapalně suspenze nebo krystalického či amorfního materiálu o nízké rozpustnosti ve vodě nebo rozpuštěním či suspendováním léku v olejovém vehikulu. V případě subkutánní či intramuskulární injekce suspenze obsahující formu léku o nízké rozpustnosti ve vodě závisí rychlost absorpce léku na jeho rychlosti rozpouštění.

Injekční "depotní" přípravky sloučeniny podle tohoto vynálezu se připravují vytvořením mikroopouzdržených matric léku v biodegradabilních polymerech, jako jsou kyselina polymléčná, polyglykolová, kopolymery kyseliny mléčné a glykolové a polyorthoestery a polyanhydridy, což jsou materiály, jejichž popis lze v oboru nalézt. V závislosti na poměru léku k polymeru a vlastnostech daného použitého polymeru je možno kontrolovat rychlost uvolňování léku.

Injekční prostředky se sterilizují, například průchodem filtry zadržujícími bakterie nebo předchozí sterilizací složek směsi před jejich smísením, buď při

přípravě anebo těsně před přípravou (jako je tomu v případě balení ve dvou odděleních obsahujícího stříkačku).

Pevné dávkové formy pro perorální podávání zahrnují tobolky, tablety, pilulky, prášky a granule. V těchto tuhých dávkových formách se účinná složka mísí s alespoň jedním inertním farmaceuticky přijatelným nosičem, jako je citrat sodný nebo dikalciumfosfat a/nebo s (a) plnidly nebo nastavovadly, jako jsou škroby, laktosa, glukosa, mannitol a kyselina křemičitá, (b) s pojivy, jako je karboxymethylcelulosa, alginaty, želatina, poly(vinylpyrrolidon), sacharosa a akáciová klovatina, (c) s prostředky udržujícími vlhkost, jako je glycerol, (d) s rozvolňovadly, jako je agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, křemičitany a uhličitan sodný, (e) s roztoky zpožďujícími prostředků, jako je parafin, (f) s prostředky zrychlujícími absorpci, jako jsou kvarterní amonné sloučeniny, (g) se zvlhčovadly, jako je cetylalkohol a glycerolmonostearat, (h) s absorbenty, jako je kaolin a infusoriová hlínka a (i) s mazivy, jako je mastek, stearat vápenatý, stearat hořečnatý, pevné poly(ethylen glykoly), laurylsulfat sodný a jejich směsi. V případě tobolek, tablet a pilulek mohou též dávkové formy obsahovat puřry.

Pevné přípravky podobného typu mohou též obsahovat náplň v měkkých či tvrdých želatinových tobolkách s použitím pomocných látek, jako je laktosa, stejně tak jako vysokomolekulárních poly(ethylen glykolů) a podobně.

Pevné dávkové formy, jako jsou tablety, dražé, tobolky, pilulky a granule, lze též připravit s povlaky či obaly, jako jsou enterické povlaky nebo jiné povlaky dobře známé v oboru přípravy léčiv. Povlaky mohou obsahovat zne-

průhledňující prostředky nebo prostředky uvolňující účinnou složku (složky) v dané části trávicího traktu, jako jsou například povlaky rozpustné v kyselině pro uvolňování účinné složky (složek) v žaludku nebo povlaky rozpustné v zásaditém prostředí pro uvolňování účinné složky (složek) ve střevním traktu.

Účinná složka (složky) může být též mikroopouzdržená v povlaku s pozdrženým uvolňováním, kde mikrotobolky tvoří část prostředku v pilulce či tobolce.

Kapalné dávkové formy pro perorální podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují roztoky, emulze, suspenze, sirupy a elixíry. Navíc k účinným složkám mohou kapalné prostředky obsahovat inertní zředovací prostředky obvykle užívané v oboru, jako je voda nebo jiná farmaceuticky přijatelná rozpouštědla, solubilizační prostředky a emulgátory, jako je ethanol, isopropanol, ethylkarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména olej z bavlněných semen, drcených ořechů, kukuřice, klíčků, oliv, ricinový olej a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, poly(ethylenglykoly), estery mastných kyselin se sorbitolem a jejich směsi.

Kromě inertních rozpouštědel mohou kapalné perorální prostředky též obsahovat adjuvantní prostředky, jako jsou smáčedla, emulgátory a suspenzační prostředky, a sladidla, příchutě a prostředky pro úpravu vůně.

Kapalná suspenze může navíc k účinné složce (účinným složkám) obsahovat suspenzační prostředky, jako jsou ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a

sorbitanestery, mikrokryсталická celulósa, metahydroxid hlinitý, bentonitová hlínka, agar a tragakant a jejich směsi.

Prostředky pro rektální nebo intravaginální podávání se připravují smísením jedné či více sloučenin podle tohoto vynálezu s vhodnými nedráždivými pomocnými látkami, jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo jakýkoliv čípkový vosk, který je při teplotě místnosti tuhý, avšak při teplotě v lidském těle kapalný, takže taje v rektu nebo vaginální dutině s uvolňováním aktivní složky (aktivních složek). Sloučeniny se rozpouštějí v roztaveném vosku, vytvarují do žádaného tvaru a ponechají se ztvrdnout do konečného stavu čípku.

Sloučenina podle tohoto vynálezu se též může podávat ve formě liposomů. Jak je v oboru známo, odvozují se liposomy obecně od fosfolipidů nebo jiných lipidových látek. Liposomové prostředky se připravují jako monolamelární nebo multilamelární hydratované kapalně krystalické, které jsou dispergované ve vodném prostředí. Je možno použít jakýkoliv farmaceuticky přijatelný a metabolizovatelný lipid schopný vytváření liposomů. Daný prostředek ve formě liposomů může navíc obsahovat kromě jedné či více aktivních složek podle tohoto vynálezu stabilizační prostředky, pomocné látky, ochranné látky a podobně. Preferovanými lipidy jsou fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecithiny), přirozené i syntetické.

Způsoby přípravy liposomů jsou v oboru dobře známy, jak popisuje např. Prescott, redakce, *Methods in Cell Biology*, sv. XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), str. 33 a další

Způsob podle tohoto vynálezu

Vyvolání nádorů mamy u krys podáním karcinogenu N-nitroso-N-methylmočoviny je uznávaným zvířecím modelem pro studium rakoviny prsu, který je vhodný pro analýzu účinků chemopreventivních prostředků.

Ve dvou oddělených studiích se krysím samicím Sprague-Dawley o stáří 55 dnů podává intravenózně (studie 1) nebo intraperitoneálně (studie 2) dávka 50 mg N-nitroso-N-methylmočoviny na 1 kg tělesné hmotnosti 1 týden před dodáváním diety ad libitum obsahující různá množství

- a) 6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinylethoxy)-fenoxy]benzo[b]thiofenhydrochloridu,
- b) (Z)-2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]N,N-dimethylethan-aminové báze nebo
- c) kontrolní látky.

Kontrolní látka obsahuje vehikulum používané v kombinaci s účinnými složkami.

Ve studii 1 dávky 60 mg/kg diety a 20 mg/kg diety odpovídají zhruba srovnatelným dávkám 3 a 1 mg/kg tělesné hmotnosti testovaného zvířete.

Ve studii 2 dávky 20, 6, 2 a 0,6 mg/kg diety odpovídají zhruba srovnatelným dávkám 1, 0,3, 0,1 a 0,03 mg/kg tělesné hmotnosti testovaného zvířete. Krysy se pozorují ohledně toxicity, váží a vyšetřují pohmatem ohledně tvorby tumoru jedenkrát týdně. Zvířata se usmrtí po 13 týdnech (studie 1) nebo po 18 týdnech (studie 2) a tumory se ověří a zváží při pitvě. Výsledky těchto studií ukazuje tabulka 1 (studie 1) a tabulka 2 (studie 2) níže.

Tabulka 1

Prevence karcinomu mamy u krysích samic Sprague-Dawley
podáváním 6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidiny-
lethoxy)fenoxy]benzo[b]thiofenhydrochloridu (příklad 15)

Ošetření	Krasy bez tumorů	Průměrný po- čet tumorů na krysu	Průměrné zatí- žení tumorem na krysu (g)
Kontroly	3/24 (12 %)	3,0	11,0
Sloučenina z př. 15 60 mg/kg diety	11/12 (92 %)	0,08	0,05
Sloučenina z př. 15 20 mg/kg diety	11/12 (92 %)	0,08	0,03

Tabulka 2

Prevence karcinomu mamy u krysích samic Sprague-Dawley
podáváním 6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidiny-
lethoxy)fenoxy]benzo[b]thiofenhydrochloridu (příklad 15)
nebo tamoxifenové báze

Ošetření	Krasy bez tumorů	Průměrný po- čet tumorů na krysu	Průměrné zatí- žení tumorem na krysu (g)
Kontrola	6/23 (26 %)	1,8	9,0
Sloučenina z př. 15 20 mg/kg diety	11/12 (92 %)	0,08	0,43
Sloučenina z př. 15 6 mg/kg diety	7/12 (58 %)	0,50	1,50
Sloučenina z př. 15 2 mg/kg diety	8/12 (67 %)	0,50	3,40
Sloučenina z př. 15 0,6 mg/kg diety	6/12 (50 %)	0,75	1,60
Tamoxifenová báze 2 mg/kg diety	7/11 (64 %)	0,33	0,52

Tamoxifenová	7/12 (58 %)	09,83	2,10
báze			
0,6 mg/kg			
diety			

Vyšetření údajů z tabulky 1 ukazuje, že podávání sloučeniny z příkladu 15 tohoto vynálezu vede k významnému poklesu výskytu tumoru (87 %) průměrného počtu tumorů na krysu (97 %) a průměrné zátěže krysy tumorem (99 %) ve srovnání s kontrolami.

Vyšetření údajů z tabulky 2 ukazuje, že tak nízké dávky, jako je 0,6 mg/kg diety sloučeniny z příkladu 15 tohoto vynálezu, jsou dostatečné k významnému snížení výskytu tvorby tumoru, počtu tumorů na krysu a průměrné zátěže krysy tumorem při srovnání s kontrolami. Požadované účinky vykazují závislost na dávce a jsou srovnatelné s účinky tamoxifenu.

Pozorování účinku při všech testovaných dávkách brání konečnému srovnání mezi těmito dvěma sloučeninami, neboť výskyt plató lze pozorovat i při nižších dávkách obou sloučenin. Avšak údaje z tabulek 1 a 2 ukazují, že sloučenina z příkladu 15 je alespoň tak účinná jako tamoxifen či účinnější při inhibici či prevenci karcinomu mamy.

Proto je podávání účinného množství sloučeniny podle tohoto vynálezu, zejména 6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)fenoxy]benzo[b]thiofenu použitelným způsobem profylaxe, prevence či inhibice tvorby

tumoru mamy.

Pojem "účinné množství", jak se zde používá, znamená množství sloučeniny podle tohoto vynálezu, které je schopné ulehčit symptomy stavů, které se zde popisují. Specifická dávka sloučeniny podávané podle tohoto vynálezu se určuje konkrétními podmínkami týkajícími se daného případu, např. účinností podávané sloučeniny, cestou podávání, stavem pacienta a patologických stavem, který je třeba léčit. Obvyklá denní dávka bude obsahovat netoxickou dávkovou úroveň od zhruba 5 do zhruba 600 mg/d sloučeniny podle tohoto vynálezu. Preferované denní dávky budou obecně od zhruba 15 do zhruba 80 mg/d.

Přesná dávka se určí v souladu se standardní praxí v lékařské oblasti titrace dávky pro pacienta, to jest v počátečním podáváním nízké dávky sloučeniny a postupným zvyšováním až do zjištění dosažení žádaného terapeutického účinku.

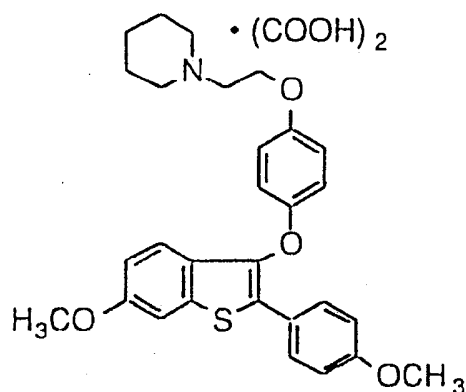
Příklady provedení vynálezu

Následující příklady se uvádějí pro další ilustraci přípravy sloučeniny podle tohoto vynálezu. Příklady se nemají chápat jako omezení obsahu tohoto vynálezu, který se definuje v přiložených nárocích.

Data NMR pro následující příklady se obdrží na přístroji NMR GE 300 MHz a, pokud se neuvádí jinak, používá se jako rozpouštědlo dimethylsulfoxid s šesti atomy deuteria.

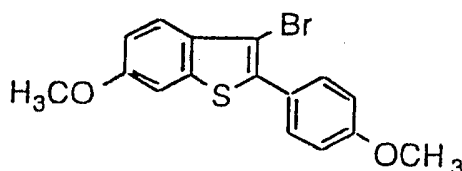
Příklad 1

Příprava oxalatové soli [6-methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Krok a

Příprava [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom]benzo[b]-thiofenu



K roztoku [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]-thiofenu (27,0 g, 100 mmol) v 1,10 litrů chloroformu se při 60 °C přidává po kapkách brom (15,98 g, 100 mmol) jako

roztok v 200 ml chloroformu. Po ukončení přidávání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu s obdržením 34,2 g (100 %) [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom]benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 83 až 85 °C.

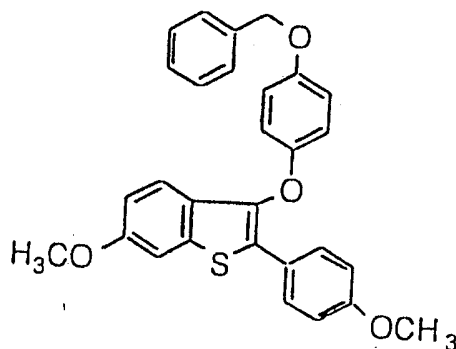
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,70-7,72 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 349, 350.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SBr}$ (%): C 55,03, H 3,75. Nalezené množství (%): C 54,79, H 3,76.

Krok b

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



K roztoku [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom]-benzo[b]thiofenu (34,00 g, 97,4 mmol) v 60 ml kollidinu pod atmosférou dusíku se přidá 4-benzyloxyfenol (38,96 g, 194,8

mmol) a jodid měďný (14,5 g, 97,4 mmol). Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 48 h. Při ochlazení na teplotu místnosti se směs rozpustí v acetonu (200 ml) a anorganické tuhé látky se odstraní filtrací. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v methylenchloridu (500 ml). Methylenchloridový roztok se promyje 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 x 300 ml), poté 1N roztokem hydroxidu sodného (3 x 300 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme 100 ml ethylacetatu a vytvořená bílá tuhá látka oddělená filtrací je [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen (4,62 g, 17,11 mmol). Filtrát se odpaří ve vakuu a ponechá se projít krátkou náplní silikagelu (s methylenchloridem jako elučním činidlem) pro odstranění výchozího materiálu. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se ponechá vykrytalovat z hexanu/ethylacetatu s obdržením 7,19 g [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy]benzo[b]thiofenu ve formě bělavé krystalické tuhé látky. Matečný loup se odpaří a vyčistí chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetat 80:20) s obdržením dalších 1,81 g produktu. Celkový výtěžek [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyloxy)fenoxy]benzo[b]thiofenu je 9,00 g (24 % vzhledem k výchozí látce). Bázický extrakt se okyslí na pH 4 5N roztokem kyseliny chlorovodíkové a výsledná sraženina se oddělí filtrací a vysuší s obdržením 13,3 g 4-benzyloxyfenolu o teplotě tání 100 až 103 °C.

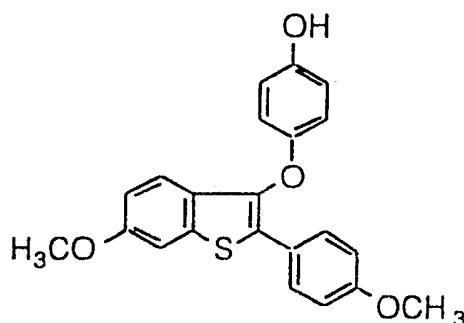
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39-7,24 (m, 7H), 6,90-6,85 (m, 7H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 468.

Vypočítané množství pro $C_{29}H_{24}O_4S$ (%): C 74,34, H 5,16. Nalezené množství (%): C 74,64, H 5,29.

Krok c

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



K roztoku [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-benzyl-oxy)fenoxy]benzo[b]thiofenu (1,50 g, 3,20 mmol) v 50 ml ethylacetatu a 10 ml 1 % koncentrované kyseliny chlorovodíkové v ethanolu se přidá 10 % palladium na uhlíku (300 mg). Směs se hydrogenuje při tlaku 281 kPa (40 psi) po dobu 20 min a poté je reakce ukončena, jak lze posoudit na základě chromatografie na tenké vrstvě. Směs se ponechá projít Celitem pro odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří ve vakuu na bílou tuhou látku. Surový produkt se ponechá projít vrstvou silikagelu (s chloroformem jako elučním činidlem). Odpaření poskytuje 1,10 g (91 %) [6-methoxy-2-(4-methoxy-

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

Hmotnostní spektrometrie FD: 378.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (%): C 69,82, H 4,79. Nalezené množství (%): C 70,06, H 4,98.

Krok d

Příprava oxalatové soli [6-methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu

K roztoku [6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxy)fenoxy]benzo[b]thiofenu (1,12 g, 2,97 mmol) v 7 ml bezvodého N,N -dimethylformamidu se pod atmosférou dusíku přidá uhličitan cesný (3,86 g, 11,88 mmol). Po míchání po dobu 10 min se přidá 2-chlorethylpiperidinhydrochlorid (1,10 g, 1,48 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu 18 h při teplotě okolí. Proveďte se rozdělení mezi chloroform/vodu (100 ml každého z těchto rozpouštědel). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje chloroformem (3 x 50 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí vodu (2 x 100 ml). Sušení organické vrstvy (síranem sodným) a odpaření poskytuje olejovitou kapalinu, která se chromatografuje na silikagelu (2% směs methanol/chloroform). Žádané frakce se odpaří na olejovitou kapalinu, která se rozpustí v 10 ml ethylacetatu a zpracuje kyselinou šťavelovou (311 mg, 3,4 mmol). Po míchání po dobu 10 min se vytvoří bílá sraženina, která se oddělí filtrací a vysuší s obdržením 1,17 g (70 %)

ethylacetatu a zpracuje kyselinou šťavelovou (311 mg, 3,4 mmol). Po míchání po dobu 10 min se vytvoří bílá sraženina, která se oddělí filtrací a vysuší s obdržením 1,17 g (70 %) [6-methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě oxalatové soli o teplotě tání 197 až 200 °C (s rozkladem).

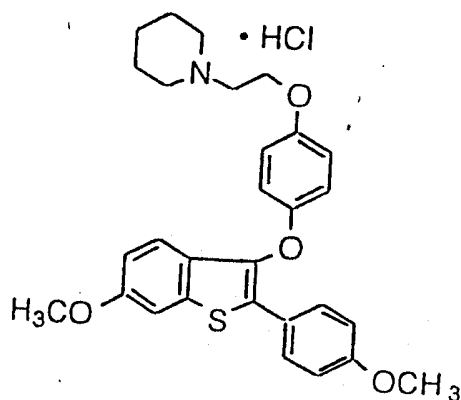
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 4,19 (široký t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,32 (široký t, 2H), 3,12-3,06 (m, 4H), 1,69-1,47 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 489.

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

Příklad 2

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochloridu



Zpracování oxalatové soli z příkladu 1 vodnou fází s obdržením volné báze a následnou reakcí s diethyletherem nasyceným kyselinou chlorovodíkovou poskytuje sloučeninu podle nadpisu o teplotě tání 216 až 220 °C.

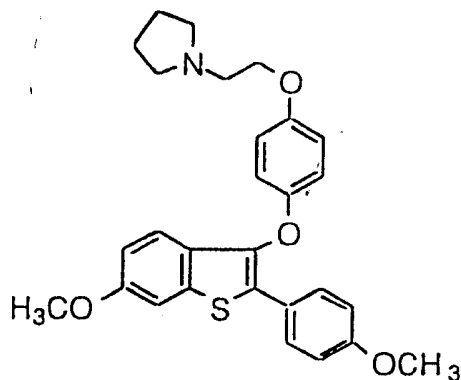
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,20 (široký s, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4 H), 4,31 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,37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

Hmotnostní spektrometrie FD: 489.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ (%): C 66,21, H 6,13, N 2,66. Nalezené množství (%): C 66,46, H 6,16, N 2,74.

Příklad 3

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina podle nadpisu se připraví stejným způsobem jako sloučenina z příkladu 1. Teplota tání je 95 až 98 °C.

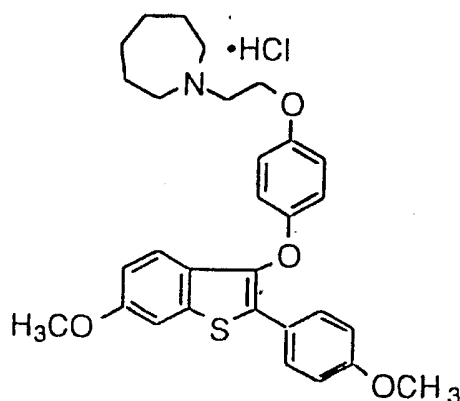
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 4H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 477.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 70,71, H 6,15, N 2,99. Nalezené množství (%): C 70,59, H 6,15, N 3,01

Příklad 4

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



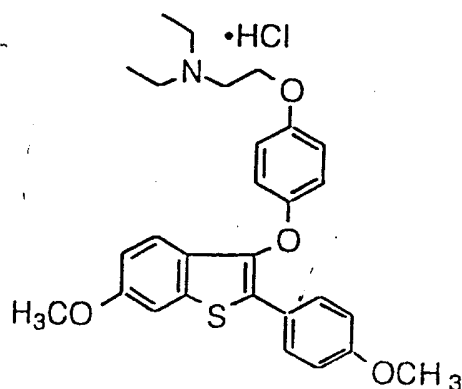
Sloučenina podle nadpisu se připraví stejným způsobem jako sloučenina z příkladu 1. Její bod tání je 189 až 192 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 (široký s, 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ (%) C 66,71, H 6,35, N 2,59. Nalezené množství (%): C 66,43, H 6,46, N 2,84.

Příklad 5

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-(1-N,N-diethylamino)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochloridu



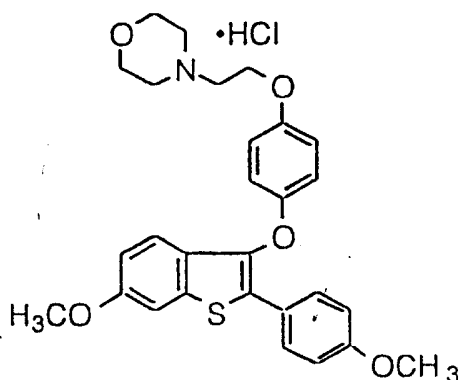
Sloučenina podle nadpisu se připraví stejným způsobem jako sloučenina v příkladu 1. Její teplota tání je 196 až 198 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,48 (široký s, 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,5 \text{ HCl}$ (%): C 63,18, H 6,15, N 2,63. Nalezené množství (%): C 63,46, H 5,79, N 2,85.

Příklad 6

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-(morfolino)ethoxy]-fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochloridu



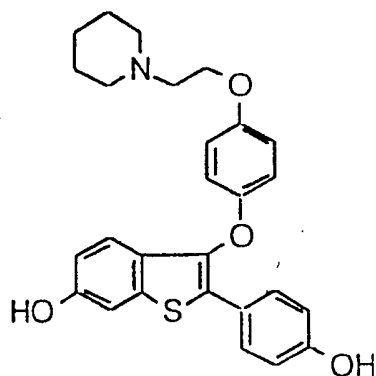
Sloučenina podle nadpisu se připraví stejným způsobem jako sloučenina z příkladu 1. Její teplota tání je 208 až 211 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,6 (široký s, 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ (%): C 63,09, H 5,73, N 2,65. Nalezené množství (%): C 63,39, H 5,80, N 2,40.

Příklad 7

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyloxy)ethoxy]fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



[6-Methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochlorid (10,00 g, 19,05 mmol) se rozpustí v 500 ml bezvodého methylenchloridu a ochladí na 8 °C. K tomuto roztoku se přidá bromid boritý (7,20 ml, 76,20 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě 8 °C po dobu 2,5 h. Reakce se ukončí přidávkem 1 litru nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného do míchaného roztoku ochlazeného na 0 °C. Methylenchloridová vrstva se odstraní a zbývající tuhé látky se rozpustí ve směsi methanol/ethylacetat. Vodná vrstva se poté extrahuje 5% směsí methanol/ethylacetat (3 x 500 ml). Veškeré organické extrakty (ethylacetatové a methylenchloridové) se spojí a vysuší síranem sodným. Proveďte se odpaření ve vakuu a hnědá tuhá látka se podrobí chromatografii (na silikagelu 1% až 7% směsí methanol/chloroform) s obdržením 7,13 g (81 %) [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 93 °C.

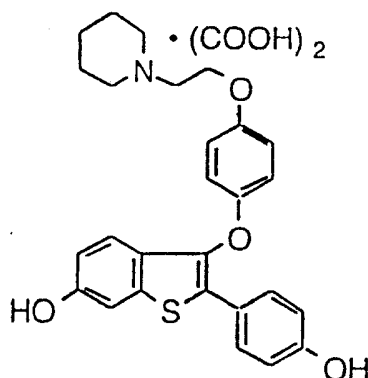
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,73 (široký s, 1H), 9,68 (široký s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H (maskovaný), 6,81 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,32 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 462.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 70,20, H 5,90, N 3,03. Nalezené množství (%): C 69,96, H 5,90, N 3,14.

Příklad 8

Příprava oxalatové soli [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina podle nadpisu se připraví s 80% výtěžkem z volné báze. Její teplota tání je 246 až 249 °C (s rozkladem).

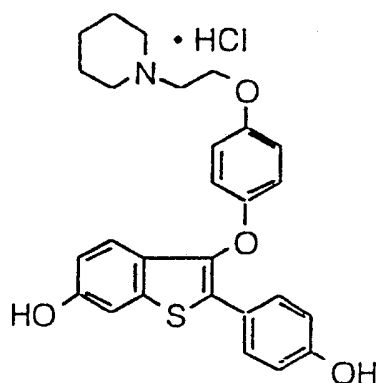
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H, maskovaný), 6,84 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,08 (široký t, 2H), 3,01 (široký t, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 462.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,75 \text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}$ (%): C 64,63, H 5,42, N 2,64. Nalezené množství (%): C 64,61, H 5,55, N 2,62.

Příklad 9

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-
-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochloridu



Sloučenina podle nadpisu se připraví s výtěžkem 91 % zpracováním odpovídající volné báze diethyletherem nasyceným kyselinou chlorovodíkovou. Její teplota tání je 158 až 165 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,26 (široký t, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,72 (m, 5H), 1,25 (m, 1H).

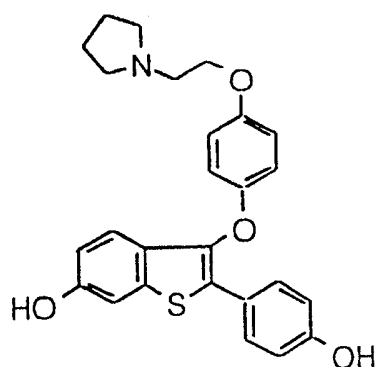
Hmotnostní spektrometrie FD: 461.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ (%): C 65,11, H 5,67, N 2,81. Nalezené množství (%): C 64,84, H

5,64, N 2,91.

Příklad 10

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyloxy)ethoxy]fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



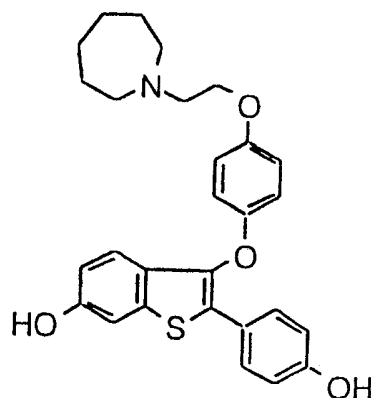
Sloučenina podle nadpisu se připraví z produktu příkladu 3 způsobem podobným způsobu použitému v příkladu 7 výše. Její teplota tání je 99 až 113 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (%): C 68,40, H 5,74, N 3,07. Nalezené množství (%): C 68,52, H 6,00, N 3,34.

Příklad 11

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-hexamethylenimino)ethoxy]-fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



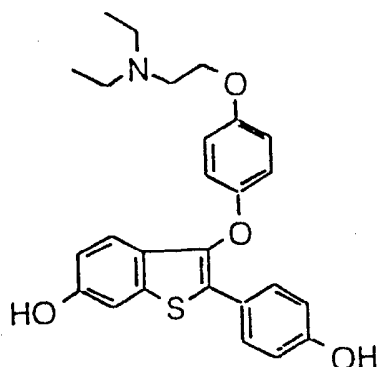
Sloučenina podle nadpisu se připraví z produktu příkladu 4 způsobem podobným způsobu použitému v příkladu 7 výše. Její teplota tání je 125 až 130 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 70,71, H 6,15, N 2,94. Nalezené množství (%): C 70,67, H 6,31, N 2,93.

Příklad 12

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



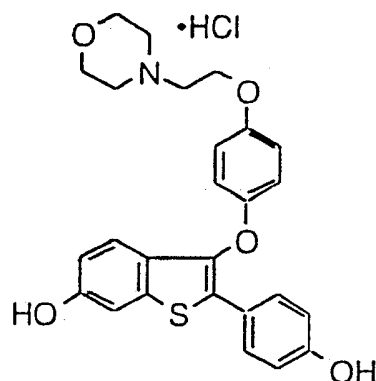
Sloučenina podle nadpisu se připraví z produktu příkladu 5 způsobem podobným způsobu použitému v příkladu 7 výše. Její teplota tání je 137 až 141 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 69,46, H 6,05, N 3,12. Nalezené množství (%): C 69,76, H 5,85, N 3,40.

Příklad 13

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(morfolino)ethoxy]fenoxy]-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochloridu



Sloučenina podle nadpisu se připraví z produktu příkladu 6 způsobem podobným způsobu použitému v příkladu 7 výše. Její teplota tání je 157 až 162 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,60 (široký s, 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).

Vypočítané množství pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$ (%): C 62,46, H 5,24, N 2,80. Nalezené množství (%): C 69,69, H 5,43, N 2,92.

Příklad 14

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-

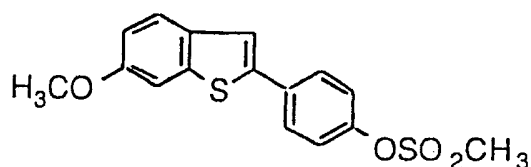
ethyletheru a hexanu. Filtrace poskytuje 16,4 g (71 %) kyseliny 6-methoxybenzo[b]thiofen-2-boronové ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 200 °C (s rozkladem).

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Hmotnostní spektrometrie FD: 208.

Krok b

Příprava [6-methoxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]-thiofenu



K roztoku kyseliny 6-methoxybenzo[b]thiofen-2-boronové (3,00 g, 14,4 mmol) ve 100 ml toluenu se přidá 4-(methansulfonyloxy)fenylbromid (3,98 g, 15,8 mmol) a poté 16 ml 2,0 N roztoku uhličitanu sodného. Po míchání po dobu 10 min se přidá tetrakis(trifenyloxy)fosfinpalladium (0,60 g, 0,52 mmol) a výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 h. Reakční směs se poté ponechá ochladit na teplotu místnosti, při které se produkt vysráží z organické fáze. Vodná fáze se odstraní a organická vrstva se odpaří ve vakuu na tuhou

látku. Triturace z ethyletleru poskytuje tuhou látku, která se odfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením 3,70 g (77 % [6-methoxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě hnědé tuhé látky o teplotě tání 197 až 201 °C.

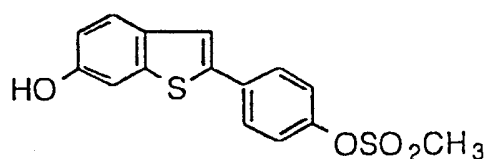
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,82-7,77 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 334.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}_2$ (%): C 57,46, H 4,21. Nalezené množství (%): C = 57,76, H 4,21.

Krok c

Příprava [6-hydroxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku [6-methoxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu (9,50 g, 28,40 mmol) v bezvodém methylen-

chloridu (200 ml) se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přidává bromid boritý (14,20 g, 5,36 ml, 56,8 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě okolí po dobu 3 h. Reakce se ukončí pomalým nalitím do přebytku ledové vody. Po energickém míchání po dobu 30 min se bílá sraženina oddělí filtrací, promyje několikrát vodou a poté se vysuší ve vakuu s obdržením 8,92 g (98 %) [6-hydroxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 239 až 243 °C.

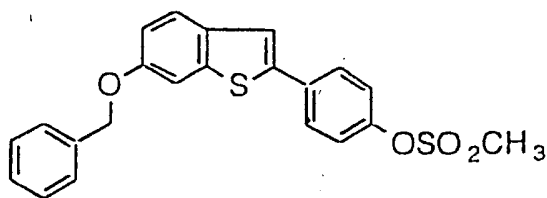
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 320.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$ (%): C 56,23, H 3,77. Nalezené množství (%): C 56,49, H 3,68.

Krok d

Příprava [6-benzyloxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



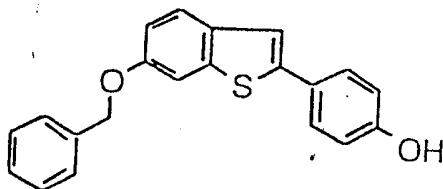
K roztoku [6-hydroxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]-benzo[b]thiofenu (3,20 g, 10,0 mmol) v 75 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá uhličitan cesný (5,75 g, 17,7 mmol) a poté benzylchlorid (1,72 ml, 11,0 mmol). Výsledná směs se energicky míchá po dobu 24 h. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a tuhý zbytek se suspenduje ve 200 ml vody. Bílá sraženina se oddělí filtrací a několikrát se promyje vodou. Po vysušení ve vakuu se surový produkt suspenduje ve směsi hexan/ethylether 1:1. Tuhá látka se oddělí s obdržením 3,72 g (91 %) [6-benzyloxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 198 až 202 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Hmotnostní spektrometrie FD: 410.

Krok e

Příprava [6-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku [6-benzyloxy-2-(4-methansulfonyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu (12,50 g, 30,50 mmol) ve 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod atmosférou vodíku přidává při teplotě místnosti lithium-aluminiumhydrid (2,32 g, 61,0 mmol) po malých dílech. Poté se směs míchá při teplotě okolí po dobu 3 h a reakce se ukončí opatrným nalitím směsi do přebytku chladného 1,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se poté promyje několikrát vodou a vysuší (síranem sodným) a odpaří ve vakuu s obdržením tuhé látky. Chromatografie (chloroformem na silikagelu) poskytuje 8,75 g (87 %) [6-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 212 až 216 °C.

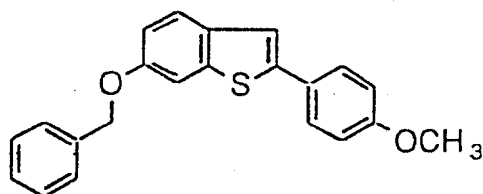
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51-7,30 (m, 8H), 7,00 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 331.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (%): C 75,88 H 4,85. Nalezené množství (%): C 75,64, H 4,85.

Krok f

Příprava [6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku [6-benzyloxy-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu (8,50 g, 26,40 mmol) ve 200 ml bezvodého dimethylformamidu se pod proudem dusíku při teplotě místnosti přidává po malých částech hydrid sodný (1,66 g, 41,5 mmol). Když skončilo vyvíjení plynu, přidává se po kapkách jodmethan (3,25 ml, 52,18 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 3 h při teplotě okolí. Poté se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a organická vrstva se promyje několikrát vodou. Poté se organická vrstva vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu s obdržením 9,00 g (98 %) [6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 180 až 185 °C.

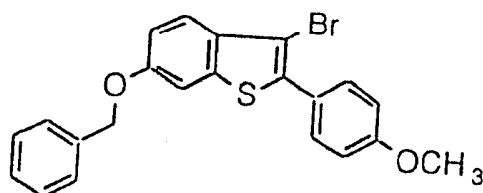
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,67-7,58 (m, 5H), 7,46-7,29 (m, 5H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 346.

Vypočítané množství pro $C_{22}H_{18}O_2S$ (%): C 76,27, H 5,24. Nalezené množství (%): C 76,54, H 5,43.

Krok g

Příprava [6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom]benzo[b]-thiofenu



[6-Benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen 10,0 g, 28,9 mmol) se přidá do 200 ml chloroformu spolu s 10,0 g pevného hydrogenuhlíčitanu sodného při teplotě okolí. K této suspenzi se po kapkách přidává brom (1,50 ml, 29,1 mmol) v průběhu 30 min ve formě roztoku ve 100 ml chloroformu. Poté se přidá voda (200 ml) a vrstvy se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu na bílou tuhou látku. Krystalizace ze směsi methylenchlorid/methanol poskytuje 10,50 g (85 %) [6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom]benzo[b]thiofenu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 146 až 150 °C.

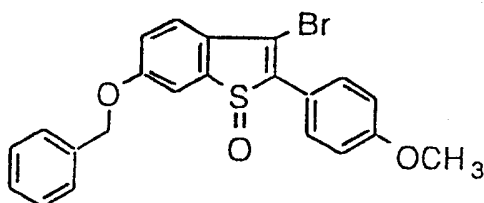
1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,47-7,30 (m, 5H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 346.

Vypočítané množství pro $C_{22}H_{17}O_2SBr$ (%): C 62,13, H 4,03. Nalezené množství (%): C 61,87, H 4,00.

Krok h

Příprava [6-benzyloxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-brom]benzo[b]-thiofen-(S-oxidu)



Sloučenina podle nadpisu se připraví oxidací produktu z kroku g s 1,5 ekvivalentů peroxidu vodíku ve směsi kyseliny trifluoroctové s methylenchloridem. Produkt se oddělí jako žlutá tuhá látka krystalizací z ethylacetatu a jeho teplota tání je 202 až 205 °C.

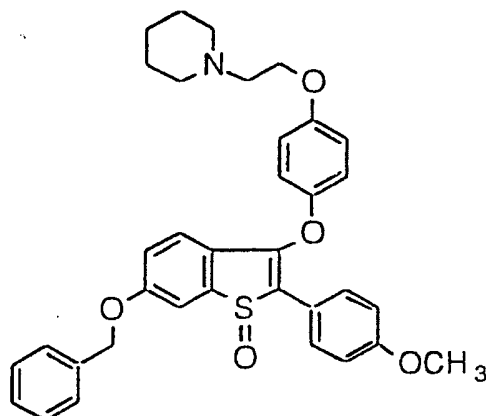
1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,32 (m, 6H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 441.

Vypočítané množství pro $C_{22}H_{17}O_3SBr$ (%): C 59,87, H 3,88. Nalezené množství (%): C 59,59, H 3,78.

Krok i

Příprava [6-benzyloxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofen-(S-oxidu)



Reakce produktu z kroku i) výše s 4-(2-piperidinoethoxy)fenolem v bázi poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě žluté olejovité kapaliny.

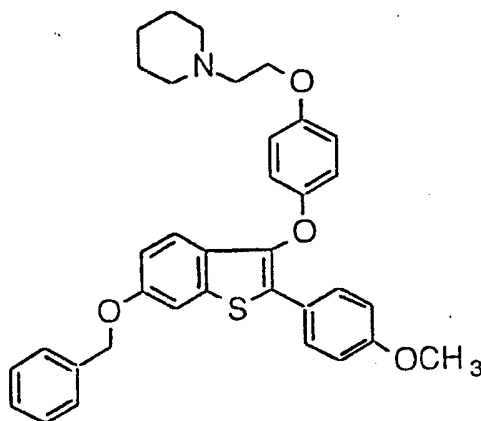
1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,12 (dd, $J = 8,6$, 2,2 Hz, 1H), 7,03-6,93 (m, 5H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,94 (široký t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (široký t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,45-1,32 (m, 6H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 592.

Vypočítané množství pro $C_{35}H_{35}NO_5S$ (%): C 72,26, H 6,06, N 2,41. Nalezené množství (%): C 72,19, H 5,99, N 2,11.

Krok j

Příprava [6-benzyloxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Redukce produktu z kroku i) výše poskytuje sloučeninu podle nadpisu izolovanou s celkovým výtěžkem 95 %. Čištění na silikagelu 1 až 5% směsí methanol/chloroform poskytuje bělavou tuhou látku o teplotě tání 105 až 108 °C.

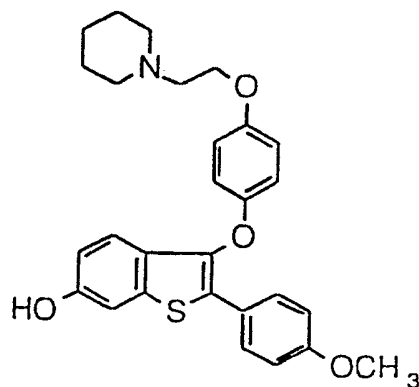
1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,15 (dd, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,82 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,92 (široký t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (široký t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,44-1,31 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 565.

Vypočítané množství pro $C_{35}H_{35}NO_4S$ (%): C 74,31, H 6,24, N 2,48. Nalezené množství (%): C 74,35, H 6,07, N 2,76.

Krok k

Příprava [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



K roztoku [6-benzyloxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu (8,50 g, 15,0 mmol) ve 300 ml směsi ethanol/ethylacetat 5:1 se přidá palladiová černá (1,50 g), formiat amonný (3,50 g, 55,6 mmol) a 30 ml vody. Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem a sleduje se chromatografií na tenké vrstvě. Po zhruba 3 h se reakce považuje za ukončenou a roztok se ochladí na teplotu okolí. Směs se filtruje vrstvou Celitu pro oddělení katalyzátoru a filtrát se odpaří ve vakuu na tuhou látku. Koncentrát se rozdělí mezi nasycený roztok hydrogenuhlíči-

tanu sodného a 5% směs ethanol/ethylacetat. Vrstvy se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí chromatograficky (na silikagelu 1 až 5% směsí methanol/chloroform) s obdržením 6,50 g (91 %) [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu ve formě pěny, která se převede na tuhou látku triturací s hexanem. Její teplota tání je 174 až 176 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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 t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,55 (široký t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,38-2,33 (m, 4H), 1,46-1,28 (M, 6H).

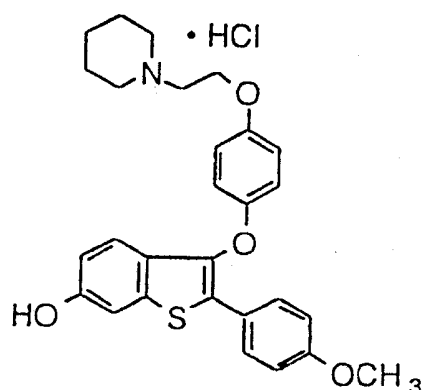
Hmotnostní spektrometrie FD: 475.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 70,71, H 6,15, N 2,94. Nalezené množství (%): C 70,46, H 5,93, N 2,71.

Příklad 15

Příprava hydrochloridu [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]fenoxy]-2-(4-methoxyfenyl)]benzo[b]thiofenu

12.01.00



Produkt z příkladu 14 se převede na odpovídající hydrochlorid s výtěžkem 85 % zpracováním diethyletherem nasyceným chlorovodíkem v ethylacetatu s následnou krystalizací ze směsi ethanol/ethylacetat. Teplota tání produktu je 156 až 160 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,28 (široký s, 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 t, $J = 5,9$ 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).

Hmotnostní spektrometrie FD: 475.

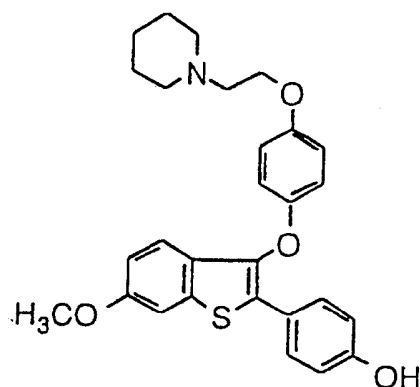
Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ (%): C 65,68, H 5,90, N 2,73. Nalezené množství (%): C 65,98, H 6,11, N 2,64.

Příklad 16

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyloxy)ethoxy]-

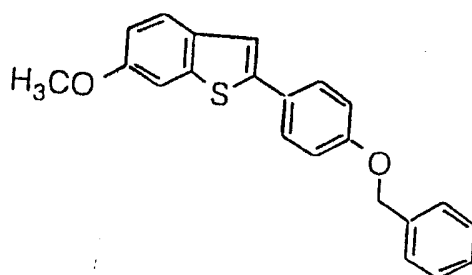
12.01.00

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



Krok a

Příprava [6-methoxy-2-(4-benzyloxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Podle obecných způsobů kroků a) až g) z příkladu 14 se látka podle nadpisu obdrží s výtěžkem 73 % a její teplota tání je 217 až 221 °C.

12.01.00

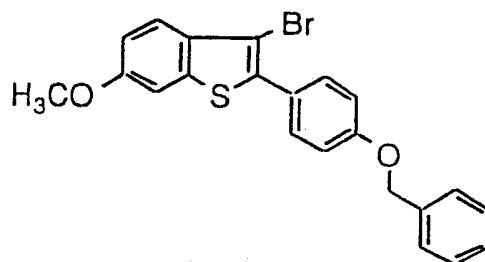
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,63-7,60 (m, 3H), 7,59-7,26 (m, 7H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 346.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (%): C 76,27, H 5,24. Nalezené množství (%): C 76,00, H 5,25.

Krok b

[6-Methoxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-brom]benzo[b]thiofen



Sloučenina podle nadpisu se obdrží s výtěžkem 91 % a její teplota tání je 125 až 127 °C.

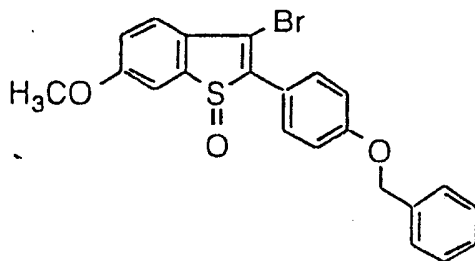
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,64-7,61 (m, 4H), 7,46-7,31 (m, 5H), 7,15-7,09 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 346.

Vypočítané množství pro $C_{22}H_{17}O_2SBr$ (%): C 62,13, H 4,03. Nalezené množství (%): C 62,33, H 3,93.

Krok c

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



Sloučenina podle nadpisu se oddělí jako žlutá tuhá látka chromatograficky (chloroformem na silikagelu) a její teplota tání je 119 až 123 °C.

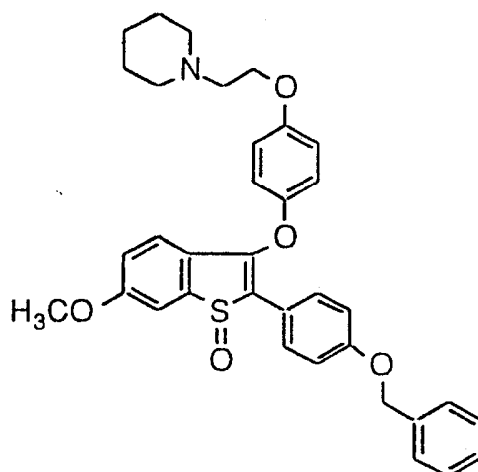
1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 5), 7,26 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 441.

Vypočítané množství pro $C_{22}H_{17}O_3SBr$ (%): C 59,87, H 3,88. Nalezené množství (%): C 60,13, H 4,10.

Krok d

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



Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání 89 až 93 °C.

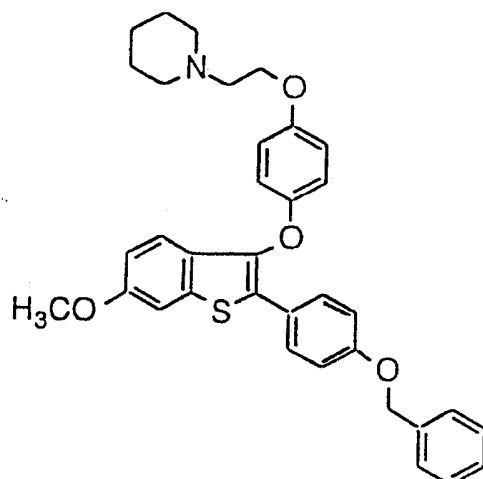
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,08-6,92 (m, 6H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (široký t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (široký t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,45-1,31 (m, 6H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 592.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{S}\cdot\text{O},25\text{ EtOAc}$ (%): C 71,62, H 6,18, N 2,32. Nalezené množství (%): C 71,32, H 5,96, N 2,71.

Krok e

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



Sloučenina podle nadpisu se obdrží s výtěžkem 91 % a její teplota tání je 106 až 110 °C.

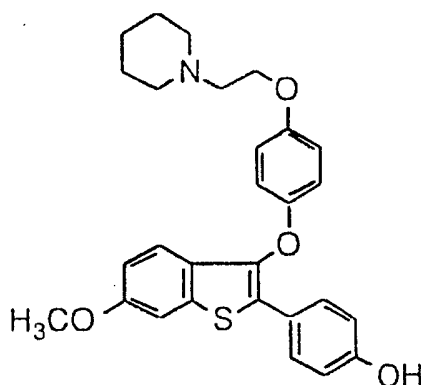
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (široký t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (široký t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37-2,33 (m, 4H), 1,44-1,31 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie FD: 565.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 74,31, H 6,24, N 2,48. Nalezené množství (%): C 74,26, H 6,17, N 2,73.

Krok f

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-
-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenu



Sloučenina podle nadpisu se obdrží s výtěžkem 88 % a její teplota tání je 147 až 150 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, 2H), 3,91 (široký t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (široký t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,38-2,33 (m, 4H), 1,46-1,28 (m, 6 H).

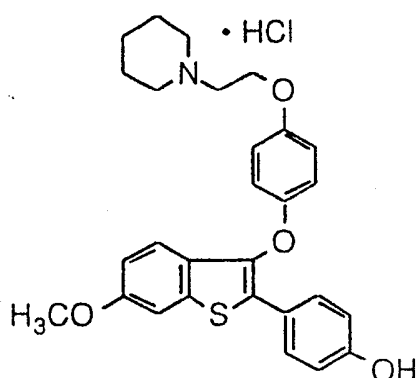
Hmotnostní spektrometrie FD: 475.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C 70,71, H 6,15, N 2,94. Nalezené množství (%): C 71,00, H 6,17, N

2,94.

Příklad 17

Příprava [6-methoxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenoxy]-
-2-(4-hydroxyfenyl)]benzo[b]thiofenhydrochloridu



Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem analogickým způsobu použitému v příkladu 15 s obdržením sloučeniny podle nadpisu o teplotě tání 215 až 217 °C.

^1H MNR (DMSO- d_6) δ 10,28 (široký s, 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 t, $J = 5,8$ 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).

Hmotnostní spektrometrie FD: 475.

Vypočítané množství pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ (%): C

65,68, H 5,90, N 2,73. Nalezené množství (%): C 65,87, H 5,79, N 2,99.

Příklady prostředků

V následujících prostředcích pojem "účinná složka" znamená sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl či solvát.

Příklad prostředku 1

Želatinové tobolky

Složka	Množství (mg/tobolka)
Účinná složka	0,1 - 1000
Škrob, NF	0 - 650
Škrob, prášek schopný tečení	0 - 650
Kapalný silikon, $3,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (350 cSt)	0 - 15

Příklad prostředku 2

Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Účinná složka	2,5 - 1000
Mikrokryсталická celulóza	200 - 650
Odkuřovaný oxid křemičitý	10 - 650
Kyselina stearová	5 - 15

Příklad prostředku 3

Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Účinná složka	25 - 1000
Škrob	45
Mikrokrystalická celulóza	35
Polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	4,5
Stearat hořečnatý	0,5
Mastek	1

Účinná složka, škrob a celulóza se ponechají projít sítím 0,355 mm (45 mesh U.S.) a důkladně promíchají. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smíchá s výslednými prášky a poté se ponechá projít sítím 1,4 mm (14 mesh U.S.) a pečlivě promísí. Obdržené granule se vysuší při teplotě 50 až 60 °C a ponechají se projít sítím 1,18 mm (18 mesh U.S.). Sodná sůl karboxymethylškrobu, stearat hořečnatý a mastek, které prošly předtím sítím 0,25 mm (60 mesh U.S.) se přidají ke granulím, které se po míchání lisují na tabletovacím stroji s obdržením tablet.

Příklad prostředku 4

Suspenze

12.01.00

Složka	Množství (mg/5 ml)
Účinná složka	0,1 - 1000 mg
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	50 mg
Sirup	1,25 mg
Roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
Příchuť	dle přání
Barvivo	dle přání
Čištěná voda do	5 ml

Lék se ponechá projít sítí 0,355 mm (45 mesh U.S.) a smíchá se se sodnou solí karboxymethylcelulózy a sirupem s vytvořením hladké pasty. Roztok kyseliny benzoové, příchuť a barvivo se zředí malým množstvím vody a přidá se za míchání. Poté se přidá dostatečné množství vody pro získání požadovaného objemu.

Příklad prostředku 5

Aerosol

Složka	(Množství hmotnostních %)
Účinná složka	0,25
Ethanol	25,75
Hnací plyn 22 (Chlordifluormethan)	70,00

Účinná složka se smísí s ethanolem a směs se přidá k podílu hnací látky 22 ochlazené na 30 °C a přenese se do plnicího zařízení. Požadované množství se poté plní do

nádoby z nerezavějící oceli a zředí zbývajících hnací látkou. Poté se k nádobě připojí ventilová jednotka.

Příklad prostředku 6

Čípky

Složka	Množství (mg/čípek)
Účinná složka	250
Glyceridy nasycených mastných kyselin	2000

Účinná složka se ponechá projít sítí 0,25 mm (60 mesh U.S.) a suspenduje se v glyceridech nasycené mastné kyseliny, které se předtím roztaví s použitím minimálního nezbytného tepla. Směs se poté nalije do čípkové formy o nominálním obsahu 2 g a ponechá se ochladit.

Příklad prostředku 7

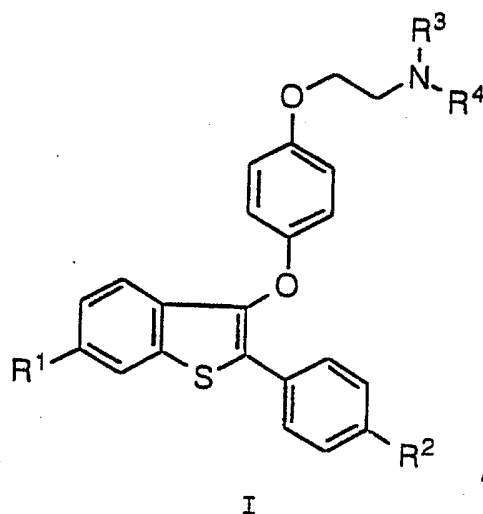
Injekční prostředky

Složka	Množství
Účinná složka	50 mg
Izotonický fyziologický roztok	1000 ml

Roztok složek vyjmenovaných výše se podává intravenózně pacientovi při rychlosti zhruba 1 ml/min.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučeniny o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvoleny z hydroxyskupiny a alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě zvoleny z methylové skupiny nebo ethylové skupiny nebo R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí jako kruh pyrrolidino-, methylpyrrolidino-, dimethylpyrrolidino-, piperidino-, morfolino- nebo hexamethyleniminoskupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli či prekurzoru léčiva, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

2. Použití sloučeniny podle nároku 1, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I pro výrobu léčiva k prevenci

karcinomu prsu, pokud nebyla stanovena diagnóza karcinomu prsu, avšak existuje vysoké riziko tohoto onemocnění.

3. Použití sloučeniny podle nároku 1, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém oba substituenty R^1 a R^2 jsou hydroxyskupiny a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 1, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

4. Použití sloučeniny podle nároku 1, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém R^1 je hydroxyskupina, R^2 je alkokyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 1, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

5. Použití sloučeniny podle nároku 4, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém R^2 je methoxyskupina a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 4, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

6. Použití sloučeniny podle nároku 2, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém oba substituenty R^1 a R^2 jsou hydroxyskupiny a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 2, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

7. Použití sloučeniny podle nároku 2, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém R^1 je hydroxyskupina, R^2 je alkokyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 2, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

8. Použití sloučeniny podle nároku 7, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém R^2 je methoxyskupina

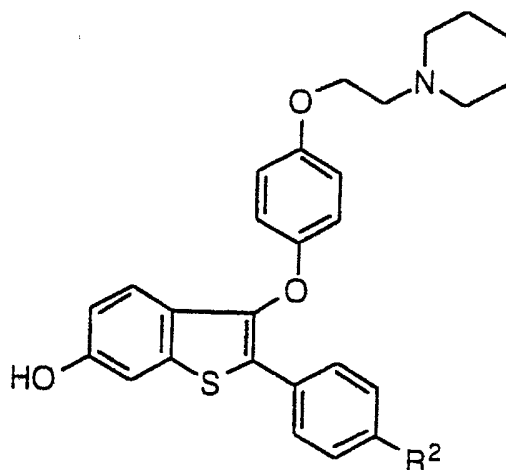
24.05.00

a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 4, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

9. Použití sloučeniny podle nároku 1, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém substituenty R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, jako kruh tvoří piperidinoskupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 1, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

10. Použití sloučeniny podle nároku 2, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem I, ve kterém substituenty R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, jako kruh tvoří piperidinoskupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 1, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

11. Použití sloučeniny podle nároku 1, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem



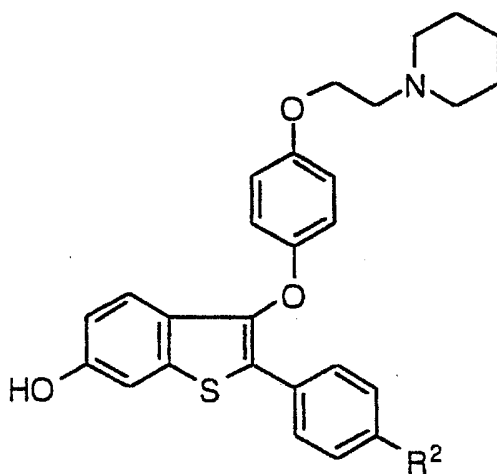
ve kterém

24.05.00

R^2 je hydroxyskupina nebo methoxyskupina,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli či prekurzoru léčiva, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

12. Použití sloučeniny podle nároku 2, o struktuře vyjádřené obecným vzorcem



ve kterém

R^2 je hydroxyskupina nebo methoxyskupina,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli či prekurzoru léčiva, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

13. Použití sloučeniny podle nároku 11, kterou je 6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-fenoxy]benzo[b]thiofen nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

14. Použití sloučeniny podle nároku 11, kterou je 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-

24.05.00

fenoxy]benzo[b]thiofen nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

15. Použití sloučeniny podle nároku 12, kterou je 6-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-fenoxy]benzo[b]thiofen nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.

16. Použití sloučeniny podle nároku 12, kterou je 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-fenoxy]benzo[b]thiofen nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro výrobu léčiva k prevenci karcinomu prsu.