



①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①1 CH 691 431 A5

⑤1 Int. Cl.⁷: A 61 K 031/445
A 61 K 031/381
A 61 P 005/24
C 07 D 409/12

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 02062/00

②2 Anmeldungsdatum: 18.09.1995

③0 Priorität: 19.09.1994 US 08/308,235
26.04.1995 US 08/427,914

②4 Patent erteilt: 31.07.2001

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 31.07.2001

⑦3 Inhaber:
Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center,
Indianapolis (IN 46285) (US)

⑦2 Erfinder:
Elizabeth LaBell-Smith, 127 Detchon Court,
Lafayette, Indiana 47905 (US)
Randal Scot Miller, 4623 Brighton Court,
Lafayette, Indiana 47905 (US)
McGill, John McNeill, 4428 Yale Drive,
Lafayette, Indiana 47905 (US)
Luke, Wayne Douglas, 208 Jennings Street,
West Lafayette, Indiana 47906 (US)

⑦4 Vertreter:
E. Blum & Co. Patentanwälte, Vorderberg 11,
8044 Zürich (CH)

⑤4 Nichtsolvatisierte kristalline Form von Raloxifen als Pharmazeutikum.

⑤7 Die vorliegende Erfindung ist auf eine nichtsolvatisier-
te kristalline Form des 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphe-
nyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hy-
drochlorid als Pharmazeutikum gerichtet.



Beschreibung

Diese Erfindung ist auf ein neues pharmazeutisches Produkt gerichtet. Insbesondere ist die Erfindung auf eine nicht-solvatisierte, kristalline Form von 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen als Pharmazeutikum gerichtet.

Das U.S. Patent Nr. 4 418 068 beschreibt 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid, das als Raloxifen Hydrochlorid bekannt ist, welches sich als besonders vielversprechend als pharmazeutisch aktives Mittel erwiesen hat. Unglücklicherweise erwies sich diese Verbindung als äusserst schwierig zu reinigen. Besondere Probleme sind aufgrund von Lösungsmittelverunreinigungen entstanden. Zum Beispiel litt das im Journal of Medicinal Chemistry, 27 (8), 1057-1066, beschriebene Verfahren zur Herstellung von Raloxifen, unter dem ernsthaften Mangel, dass es eine solvatisierte, mit Chlorbenzol, einem bekannten krebserregenden Stoff, verunreinigte Verbindung lieferte. Darüber hinaus verwendeten andere, in der Literatur beschriebene Verfahren, eine klassische Aluminiumchlorid-katalysierte Friedel-Crafts Acylierung. Das Produkt dieser Verfahren enthält Aluminium-Verunreinigungen und diverse Thioester-Nebenprodukte, die schwierig zu entfernen sind. Ausserdem haben die Produkte dieser Literaturverfahren einen unangenehmen Geruch von übriggebliebenem Thiol oder Sulfid.

Die Anmelder haben eine nicht-solvatisierte, kristalline Form von Raloxifen hergestellt, die, zum Beispiel, frei von Chlorbenzol und Aluminium-Verunreinigungen ist, unter Verwendung eines bisher unbekannten Herstellungsverfahrens.

Die kristalline Form zeigt im Wesentlichen die Röntgenstruktur-Aufnahme, die in Tabelle 1 gezeigt wird. Diese kristalline Form als Pharmazeutikum ist Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

Tabelle 1. Röntgenbeugungsdiagramm für die nicht-solvatisierte Kristallform

d-Linien Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
13.3864	71.31
9.3598	33.16
8.4625	2.08
7.3888	7.57
6.9907	5.80
6.6346	51.04
6.1717	29.57
5.9975	5.67
5.9135	9.87
5.6467	38.47
5.4773	10.54
5.2994	4.74
4.8680	4.03
4.7910	5.98
4.6614	57.50
4.5052	5.75
4.3701	9.03
4.2516	69.99
4.2059	57.64
4.1740	65.07
4.0819	12.44
3.9673	22.53
3.9318	100.00
3.8775	9.07
3.7096	33.38

Tabelle 1. Röntgenbeugungsdiagramm für die nicht-solvatisierte Kristallform

	d-Linien Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	3.6561	21.65
	3.5576	3.36
	3.5037	7.97
10	3.4522	18.02
	3.4138	4.65
	3.2738	10.23
	3.1857	8.90
15	3.1333	6.24
	3.0831	9.43
	3.0025	12.13
20	2.9437	4.96
	2.8642	7.70
	2.7904	11.95
25	2.7246	3.05
	2.6652	3.32
	2.5882	7.30

30 Vorzugsweise ist in der nicht-solvatisierten Form von Raloxifen Hydrochlorid, das 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid in einer Menge von mindestens 95 Gewichts-% im kristallinen Material anwesend (w/w), vorzugsweise mindestens 98%, noch bevorzugter sind mindestens 99%. Insbesondere ist diese bevorzugte Form im Wesentlichen frei von Chlorbenzol. Ferner ist diese bevorzugte Form auch im Wesentlichen frei von Aluminiumsalzen oder Organoaluminium-Verunreinigungen. Ebenfalls ist diese bevorzugte Form im Wesentlichen geruchsneutral.

35 Der Begriff «im Wesentlichen frei von Chlorbenzol», der hier in Bezug auf das nicht-solvatisierte, kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid verwendet wird, stellt eine Verbindung dar, die weniger als 5% Chlorbenzol enthält, berechnet auf einer Gewichtsbasis (w/w). Vorzugsweise beträgt die Menge von Chlorbenzol weniger als 2%, noch bevorzugter sind weniger als 1%. Am meisten bevorzugt ist eine Menge von Chlorbenzol im nicht-solvatisierten, kristallinen Material von weniger als 0,6%.

40 Der Begriff «im Wesentlichen frei von Aluminium-Salzen oder Organoaluminium-Verunreinigungen», der hier in Bezug auf das nicht-solvatisierte, kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid verwendet wird, stellt eine kristalline Verbindung dar, die weniger als 5% Aluminium-Salze oder Organoaluminium-Verunreinigungen enthält, berechnet auf einer Gewichtsbasis (w/w). Repräsentative Aluminium-Salze schliessen Aluminiumhydroxide, Aluminiumoxide und hydratisierte Formen derselben ein, sind aber nicht auf diese Gruppe beschränkt. Repräsentative Organoaluminium-Verunreinigungen schliessen Aluminiumalkoxide, Aluminium(III), das mit Verbindungen der Formel I oder IV komplexiert ist, und Thioaluminat ein, sind aber nicht auf diese Gruppe beschränkt. Bevorzugt ist eine Menge an Aluminium-Salzen oder Organoaluminium-Verunreinigungen, die geringer als 2% ist, noch bevorzugter sind weniger als 1%.

50 Der Begriff «im Wesentlichen geruchsneutral», der hier in Bezug auf das nicht-solvatisierte, kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid verwendet wird, stellt eine Verbindung dar, die weniger als 3% Mercaptan- oder Sulfid-Verunreinigungen enthält. Vorzugsweise beträgt die Menge an Mercaptan- oder Sulfid-Verunreinigungen weniger als 2%, speziell bevorzugt weniger als 1%. Repräsentative Mercaptan- oder Sulfid-Verunreinigungen schliessen C₁-C₆-Alkylthiole und Methyl-C₁-C₆-Alkylsulfide ein, sind aber nicht auf diese Gruppe beschränkt.

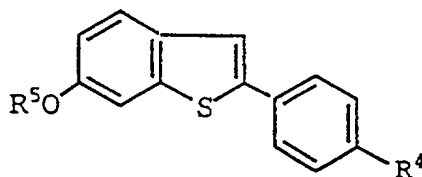
55 Dieses nicht-solvatisierte, kristalline Material ist reiner, als das Material, das durch in der Literatur beschriebene Verfahren hergestellt wurde. Das vorliegende Material ist frei von Aluminium-Verunreinigungen sowie von chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln und aromatischen Lösungsmitteln. Diese nicht-solvatisierte kristalline Form ist besonders bevorzugt für die Verwendung in der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

60 Die Herstellung dieser kristallinen Form von Raloxifen Hydrochlorid erforderte die Entwicklung eines neuen Verfahrens, das jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist. Das Verfahren umfasst die folgenden Schritte:

65

(a) Acylieren des Benzothiophens der Formel

5



10

II

wobei:

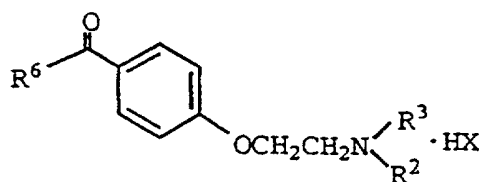
R^4 ein C_1 - C_4 -Alkoxy ist, und

R^5 ein C_1 - C_4 -Alkyl ist,

15

mit einem Acylierungsmittel der Formel

20



III

25

wobei:

R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl ist,

HX HCl oder HBr ist; und

R^2 und R^3 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Piperidino-Gruppe bilden;

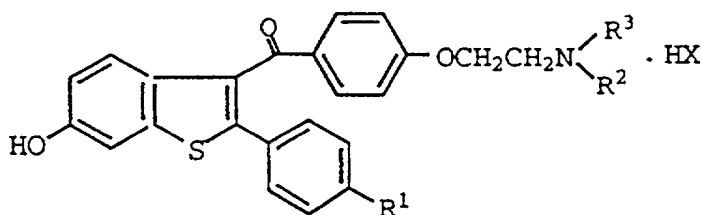
in der Anwesenheit von BX'_3 , wobei X' Chlor oder Brom ist;

30

(b) Dealkylieren der phenolischen Gruppen des Acylierungsproduktes des Schrittes (a), indem mit zusätzlichem BX'_3 reagiert wird, wobei X' wie oben definiert ist;

(c) Isolieren eines kristallinen Solvates einer Verbindung der Formel

35



40

I

wobei

45

R^1 Hydroxyl ist; und

HX, R^2 und R^3 wie oben definiert sind;

(d) Reagieren des besagten kristallinen Solvates in Methanol oder in einer Mischung von Methanol und Wasser, mit etwa einem Äquivalent einer Base,

(e) wahlweise Extrahieren der Lösung von Schritt (d) mit einem aliphatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel,

50

(f) Zugabe etwa eines Äquivalents Salzsäure zu der methanolischen Lösung von Schritt (d) oder (e), und

(g) Isolieren der nicht-solvatisierten kristallinen Verbindung.

In dem oben beschriebenen Verfahren ist es bevorzugt, dass die Variablen wie folgt sind: R^4 ist Methoxy, R^5 ist Methyl, R^6 ist Chlor, HX ist HCl, BX'_3 ist BCl_3 , das aliphatische Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel ist Hexan oder Heptan, und die Base ist Natriumhydroxid.

55

Der Begriff «molare Äquivalente», wie hier verwendet, bezieht sich auf die Zahl der Mole von Bortrihalogenid in Bezug auf die Zahl der Mole der Benzothiophen-Ausgangsverbindung. Zum Beispiel, drei Millimole Bortrichlorid, mit einem Millimol von Benzothiophen-Verbindung zur Reaktion gebracht, würden drei molare Äquivalente des Bortrichlorids darstellen.

60

Der Begriff «Solvat» bezeichnet ein Aggregat, das ein oder mehrere Moleküle der gelösten Spezies, wie etwa eine Verbindung der Formel I, mit einem Lösungsmittel-Molekül umfasst.

Repräsentative Solvate werden mit Chlorbenzolen und 1,2-Dichlorethanen gebildet.

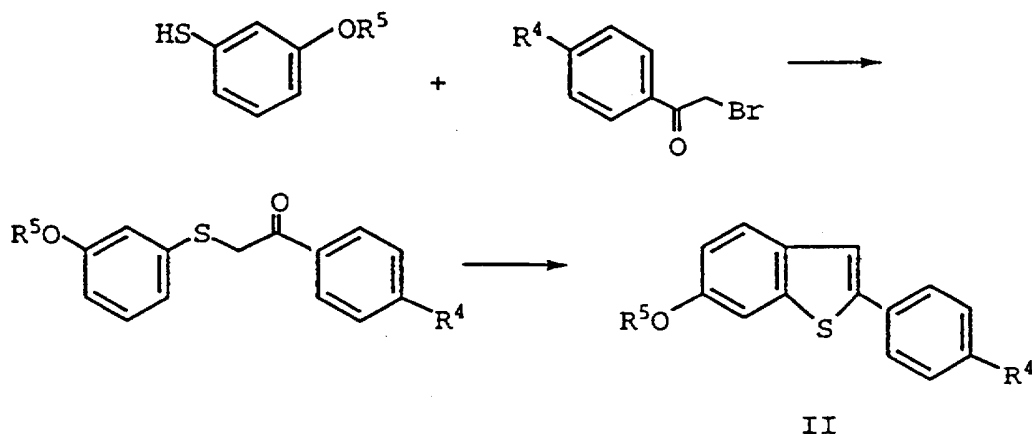
Das Verfahren, das zur Herstellung der kristallinen Form genutzt wird, verwendet Bortribromid oder Bortrichlorid als den Acylierungskatalysator, anstatt von Aluminiumchlorid, das in den Literaturverfahren

65

zur Herstellung von Raloxifen beschrieben ist. Aluminiumchlorid ist schwierig zu handhaben, besonders in einem kommerziellen Umfang. Auch wird eine grosse Menge an Aluminiumchlorid, typischerweise sechs Äquivalente, für die Acylierung und Dealkylierung benötigt. Aluminiumchlorid erzeugt eine grosse Menge an Aluminium-Nebenprodukten, die während der Ausfällung des Produktes mitgerissen werden und anschliessend schwierig von den pharmazeutisch aktiven 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl] benzo[b] thiophenen zu entfernen sind. Die Aluminiumchloridkatalysierten Reaktionen sind allgemein eine heterogene Mischung. Das oben beschriebene Verfahren ist homogen und die Bor-Nebenprodukte sind in den Lösungsmitteln zur Aufarbeitung löslich. Ferner erfordert die Aluminiumchloridkatalysierte Dealkylierung die Zugabe eines Mercaptans oder eines Sulfids zur Spaltung des Alkylarylethers unter Bildung von Dialkylsulfiden, die einen widerwärtigen Geruch aufweisen. Diese Mercaptane oder Sulfide sind durch Umkristallisieren entfernbare, jedoch erzeugt dies ein Umkristallisations-Lösungsmittel mit stark riechenden Verunreinigungen. Das neue Verfahren eliminiert die Verwendung von Aluminium und die Verwendung von geruchsintensiven Mercaptanen und Sulfiden. Die Verfahren des Stands der Technik erzeugten eine hohe Menge von verwandten Substanzen und hohe Mengen von Aluminiumsalz-Resten im Endprodukt. Repräsentative verwandte Substanzen schliessen 6-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 2-(4-Hydroxyphenyl)-6-methoxy-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl] benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-3-(4-hydroxybenzoyl)-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen, 4-(2-Piperidinoethoxy) thiobenzoessäurepropylester, 4-(2-Piperidinoethoxy) benzoessäuremethylester, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-5-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen und 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-7-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen ein. Die Bor-Nebenprodukte werden leicht vom Endprodukt entfernt. Auch vermeidet das neue Verfahren die Entsorgung von Aluminiumabfall. Wenn die Reaktion in 1,2-Dichlorethan ausgeführt wird, sind die Reaktionen homogen und erlauben die Verwendung von höheren Konzentrationen und erzeugen kristalline Solvate, die leicht isoliert werden können.

Die Verbindungen von Formel II und III können durch Verwendung von Standard-Verfahren der organischen Synthese hergestellt werden. Die Ausgangsverbindung der Formel II kann leicht durch eine Synthese erhalten werden, die nachfolgend in Präparation I beschrieben und im Schema I veranschaulicht wird.

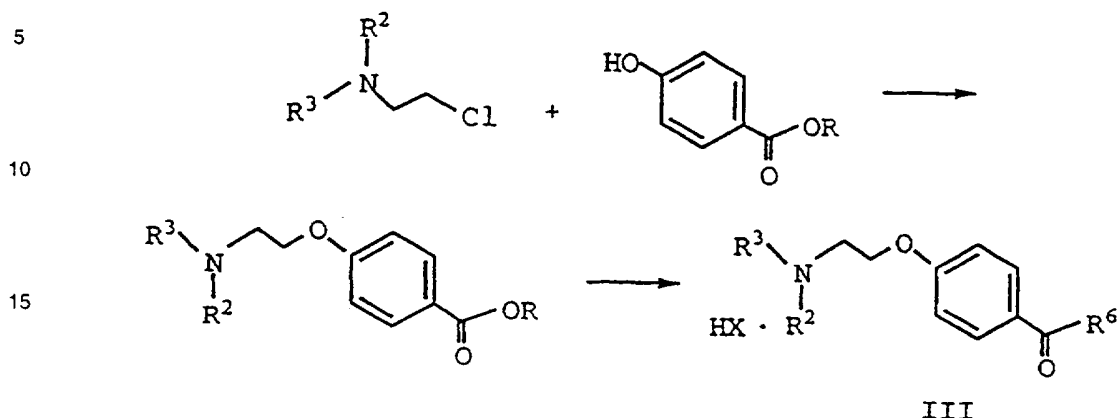
Schema I



Die Verbindungen gemäss Formel II, wobei R^4 ein C_1 - C_4 -Alkoxy und R^5 ein C_1 - C_4 -Alkyl ist, können hergestellt werden, indem zuerst ein 3-Alkoxybenzothiophen mit einem 4-Alkoxyphenylacylbromid in Anwesenheit einer starken Base zur Reaktion gebracht wird. Geeignete Basen für diese Umwandlung schliessen Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid ein, sind aber nicht auf diese Gruppe beschränkt. Die Reaktion wird typischerweise in Ethanol oder einer Mischung von Wasser und Ethanol bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 50°C ausgeführt. Der nächste Schritt ist die Cyclisierung des 3-Alkoxyphenylphenylphenylsulfids. Die Cyclisierung wird vorteilhafterweise durch Erhitzen des Alkoxyphenylphenylsulfids in Polyphosphorsäure ausgeführt. Die Cyclisierung wird typischerweise bei einer Temperatur von etwa 80°C bis etwa 120°C , vorzugsweise zwischen etwa 85°C und 90°C ausgeführt. Das Benzothiophen gemäss Formel II wird typischerweise durch Umkristallisieren gereinigt. Zum Beispiel, wenn R^4 Methoxy ist und R^5 Methyl ist, kann die Verbindung gemäss Formel II aus Ethylacetat umkristallisiert werden.

Das Acylierungsmittel für das vorliegende Verfahren, eine Verbindung gemäss Formel III, kann, wie in Schema II gezeigt, hergestellt werden, wobei die Variablen R^2 , R^3 , R^6 und HX wie oben definiert sind und R C_1 - C_4 -Alkyl ist.

Schema II



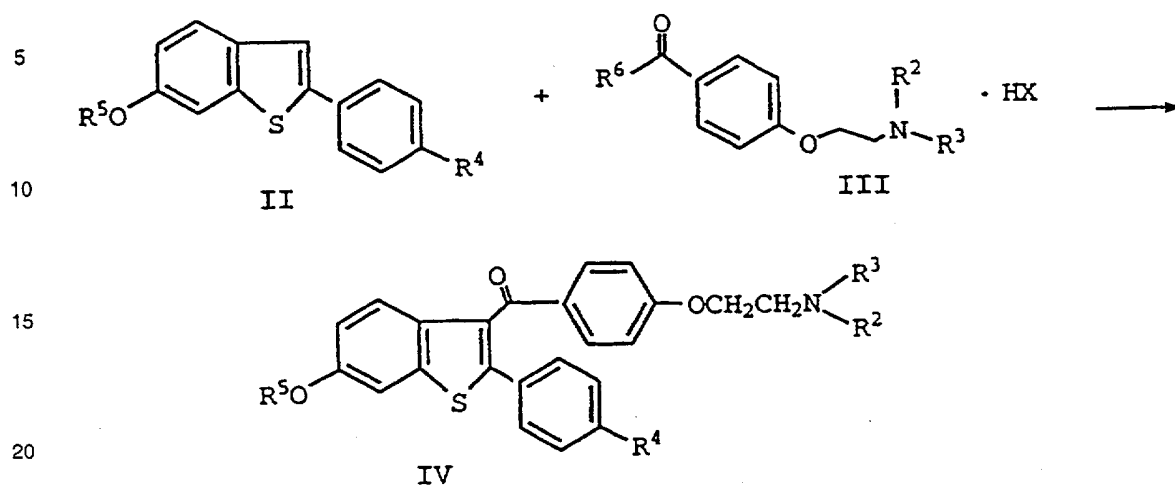
Im Allgemeinen wird ein 4-Hydroxybenzoesäure-C₁-C₄-alkylester mit 1-(2-chlorethyl)piperidin in Anwesenheit einer anorganischen Base alkyliert und die Estergruppe hydrolysiert, um die Verbindungen gemäss der Formel III herzustellen, wobei R⁶ Hydroxyl ist. Geeignete anorganische Basen für diese Alkylierung schliessen Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat ein. Geeignete Lösungsmittel für diese Alkylierung sind nicht-reaktive polare organische Lösungsmittel, wie etwa Methylethylketon und Dimethylformamid. Der Ester wird hydrolysiert indem Standardmethoden der Synthese verwendet werden, wie etwa durch Reaktion der alkylierten Zwischenverbindung mit einer wässrigen Säure oder Base. Zum Beispiel wird der Ethylester leicht durch Reaktion mit 5N Natriumhydroxid in einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol, hydrolysiert. Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure erzeugt die Verbindung gemäss Formel III, worin R⁶ Hydroxyl ist, wie etwa das Hydrochloridsalz.

Die Verbindungen gemäss Formel III, worin R⁶ Chlor oder Brom ist, können durch Halogenieren der Verbindungen gemäss Formel III, worin R⁶ Hydroxyl ist, hergestellt werden. Geeignete Halogenierungsmittel schliessen Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortribromid, Triphosgen und Phosgen ein.

Vorzugsweise ist R⁶ Chlor. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion schliessen Methylenchlorid, 1,2-Dichlorbenzol, Chlorbenzol und 1,2-Dichlorethan ein. Vorzugsweise wird die Halogenierungsreaktion im gleichen Lösungsmittel ausgeführt, wie die nachfolgende Acylierungsreaktion. Eine katalytische Menge von Dimethylformamid, von etwa 0,05 bis etwa 0,25 Äquivalenten, wird zu der Chlorierungsreaktion gegeben. Wenn die Reaktion in 1,2-Dichlorethan ausgeführt wird, ist die Reaktion nach etwa 2 bis 5 Stunden bei etwa 47°C beendet. Die Verbindungen gemäss Formel III, worin R⁶ Chlor ist, können als Feststoff oder als Lösung oder als Mischung in Methylenchlorid, Chlorbenzol, 1,2-Dichlorbenzol oder 1,2-Dichlorethan gelagert werden. Vorzugsweise wird die Chlorierungsreaktion und die Acylierungsreaktion nacheinander im gleichen Reaktionsgefäss ausgeführt.

Die 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl[b]thiophene können durch Acylierung und anschließende Dealkylierung der phenolischen Gruppen in zwei getrennten Schritten, oder nacheinander in einer «Eintopfreaktion» hergestellt werden. Die schrittweise Synthese wird in den nachfolgenden Abschnitten besprochen. Das acylierte Benzothiophen-Zwischenprodukt, eine Verbindung gemäss Formel IV, kann, wie in Schema III gezeigt, hergestellt werden, wobei R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und HX wie oben definiert sind.

Schema III



25 Im Allgemeinen wird das Benzothiophen-Zwischenprodukt II durch eine Verbindung gemäss Formel III acyliert, indem Bortrichlorid oder Bortribromid als Acylierungskatalysator verwendet wird. Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel, wie etwa Chlorbenzol, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorbenzol, Brombenzol, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan oder Fluorbenzol ausgeführt. Vorzugsweise wird die Acylierung in Methylenchlorid, Chlorbenzol oder 1,2-Dichlorethan ausgeführt. Am meisten bevorzugt ist, dass der Acylierungsschritt in Methylenchlorid ausgeführt wird.

30 Die Geschwindigkeit der Acylierung der Verbindung gemäss Formel II und die Geschwindigkeit der Dealkylierung der Phenoether der Verbindungen gemäss Formel II und IV variiert mit der Wahl des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und der Wahl des Bortrihalogenids. Weil die Verbindungen gemäss Formel II mit einer oder mehreren ungeschützten phenolischen Gruppen, nicht leicht unter diesen Bedingungen acyliert werden, muss die Menge der Dealkylierung minimalisiert werden. Weil Bortribromid für die Dealkylierung von Phenoether bevorzugt ist, ist das bevorzugte Bortrihalogenid zur Katalysierung der Acylierung das Bortrichlorid. Für Bortrichlorid-katalysierte Reaktionen in Methylenchlorid, kann die Acylierungsreaktion bei Raumtemperatur mit minimaler Dealkylierung der Verbindungen gemäss den Formeln II und IV ausgeführt werden. In anderen Lösungsmitteln wird die Acylierungsreaktion bei niedrigeren Temperaturen, wie etwa -10°C bis 10°C ausgeführt, um das Ausmass der Dealkylierung der Ausgangsprodukte und der Produkte zu minimalisieren. Wenn R⁶ Chlor ist, sind mindestens zwei molare Äquivalente von Bortrihalogenid-Reagens für die Acylierung notwendig. Wenn Benzoesäure als Acylierungsmittel verwendet wird (R⁶ = OH), werden typischerweise fünf Äquivalente an Bortrihalogeniden verwendet. Die Verbindungen der Formel IV können als Hydrochlorid- oder als Hydrobromid-Salze oder als freie Basen isoliert werden.

45 Im schrittweisen Verfahren wird das acylierte Zwischenprodukt (Verbindung der Formel IV) dealkyliert, um die Verbindung gemäss Formel I, wie im Schema IV gezeigt, herzustellen, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und HX wie oben definiert sind.

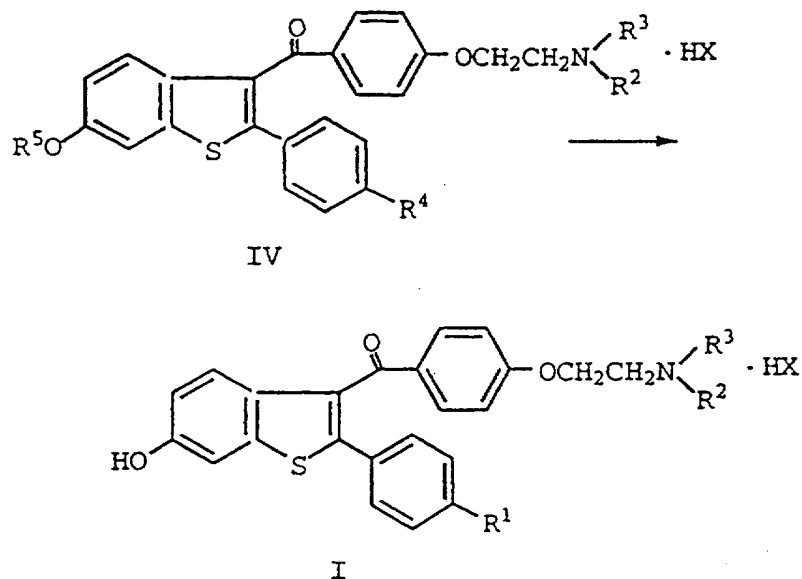
50

55

60

65

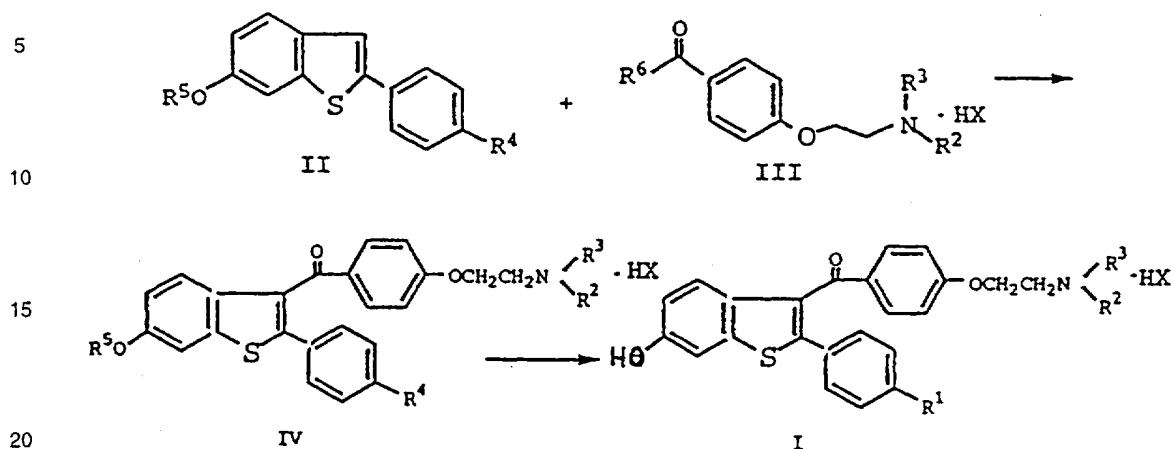
Schema IV



Die Verbindung gemäss Formel I kann durch Reaktion des Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salzes der Verbindungen gemäss Formel IV mit Bortribromid oder Bortrichlorid hergestellt werden. Das bevorzugte Bortrihalogenid für die Dealkylierung ist das Bortribromid. Diese Dealkylierungsreaktion kann in einer Vielfalt von organischen Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,2-Dichlorbenzol oder Fluorbenzol ausgeführt werden. Das bevorzugte Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan. Wenn das Säure-Additionssalz als Ausgangsverbindung verwendet wird, wird die Menge an Nebenprodukten, die sich aus der Dealkylierung der Aminoethylgruppe ergeben, auf ein Minimum gebracht. Wenn als Lösungsmittel Methylenchlorid verwendet wird und das Bor-Reagenz Bortrichlorid ist, wird die Reaktion im Allgemeinen bei einer Temperatur von etwa 55°C bis etwa 75°C ausgeführt, wodurch die Verbindung gemäss der Formel I, ohne erkennbare Abspaltung der Aminoethylgruppe, hergestellt wird. In anderen Lösungsmitteln, wie etwa Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorbenzol oder Fluorbenzol findet die Dealkylierung bereitwillig bei Raumtemperatur statt. Zum Beispiel, wenn 1,2-Dichlorethan das Lösungsmittel ist, wird die Reaktion im Allgemeinen bei 25°C bis 35°C, ohne erkennbare Abspaltung der Aminoethylgruppe, ausgeführt. Mindestens vier Äquivalente des Bortrihalogenid-Reagenz werden typischerweise für eine vollständige Reaktion innerhalb einer vernünftigen Zeit verwendet.

Vorzugsweise werden die Verbindungen gemäss Formel I durch «Eintopf»-Synthese aus den Verbindungen gemäss den Formeln II und III, wie in Schema V gezeigt, hergestellt, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und HX wie oben definiert sind.

Schema V



Die Benzothiophen-Verbindung gemäss Formel II wird mit der Verbindung gemäss Formel III, in Anwesenheit von Bortrichlorid oder Bortribromid, acyliert; Bortrichlorid ist für das «Eintopf»-Verfahren bevorzugt. Die Reaktion kann in einer Vielfalt von organischen Lösungsmitteln, wie Chloroform, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorbenzol oder Fluorbenzol, ausgeführt werden. Das bevorzugte Lösungsmittel für diese Synthese ist 1,2-Dichlorethan. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa -10°C bis etwa 25°C, vorzugsweise bei 0°C ausgeführt. Die Reaktion wird am besten bei einer Konzentration der Benzothiophen-Verbindung gemäss Formel II von etwa 0,2 M bis etwa 1,0 M, ausgeführt. Die Acylierungsreaktion ist im Allgemeinen nach etwa 2 Stunden bis etwa 8 Stunden vollständig.

Das acylierte Benzothiophen, die Verbindung gemäss Formel IV wird in eine Verbindung gemäss Formel I ohne Isolierung umgewandelt. Diese Umwandlung wird durch zusätzliche Zugabe von Bortrihalogenid und Erhitzen der Reaktionsmischung bewerkstelligt. Vorzugsweise werden zwei bis fünf molare Äquivalente an Bortrichlorid der Reaktionsmischung zugegeben, am meisten bevorzugt sind drei molare Äquivalente. Diese Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa 25°C bis etwa 40°C, vorzugsweise etwa 35°C ausgeführt. Die Reaktion ist im Allgemeinen nach etwa 4 bis 48 Stunden vollständig. Die Acylierungs/Dealkylierungsreaktion wird durch Alkohol oder eine Mischung von Alkoholen abgestoppt. Geeignete Alkohole für die Verwendung zur Unterdrückung der Reaktion schliessen Methanol, Ethanol und Isopropanol ein. Vorzugsweise wird die Acylierungs/Dealkylierungs-Reaktionsmischung zu einer 95:5-Mischung von Ethanol und Methanol (3A) gegeben. Der (3A) Ethanol kann bei Raumtemperatur oder rückflusserhitzt sein, vorzugsweise ist er rückflusserhitzt. Wenn die Unterdrückung in dieser Weise ausgeführt wird, kristallisiert die Verbindung gemäss Formel I bequem aus der resultierenden alkoholischen Mischung aus. Im Allgemeinen werden 1,25–3,75 ml Alkohol pro Millimol der Benzothiophen-Ausgangsverbindung verwendet.

Das kristalline Produkt dieses «Eintopf»-Verfahrens, sofern BCl₃ verwendet wird, wird als Solvat des Hydrochloridsalzes isoliert. Diese kristallinen Solvate werden unter einer Vielfalt von Bedingungen erhalten. Im Allgemeinen wird die Form des Produktes des vorliegenden Verfahrens durch die Wahl des Acylierungs/Dealkylierungs-Lösungsmittels, des Bortrihalogenids und durch die Aufarbeitungs-Bedingungen bestimmt. Zum Beispiel, wenn das Acylierungs/Dealkylierungs-Lösungsmittel 1,2-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan oder Fluorbenzol ist, dann ist das isolierte Produkt das kristalline Solvat, welches 1,2-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan beziehungsweise Fluorbenzol enthält.

Ein besonders nützliches Solvat der Verbindung gemäss Formel I ist das Solvat von 1,2-Dichlorethan. Dieses Solvat wird durch Ausführung des «Eintopf»-Acylierungs/Dealkylierungs-Verfahrens in 1,2-Dichlorethan hergestellt. Wenn R¹ Hydroxyl ist, R² und R³ zusammen mit dem benachbarten Stickstoff eine Piperidino-Gruppe bilden und HX gleich HCl ist, kann das 1,2-Dichlorethan-Solvat in zwei verschiedenen Formen existieren. Eine kristalline Solvatform, Kristallform I genannt, wird durch Unterdrückung der Bortrichlorid-katalysierten Acylierungs/Dealkylierungsreaktion mit Ethanol hergestellt. Vorzugsweise wird eine Mischung von Ethanol und Methanol (95:5) bei der Herstellung dieser Kristallform verwendet. Diese besondere Kristallform wird durch das Röntgenbeugungsspektrum, wie in Tabelle 2 gezeigt, charakterisiert.

Tabelle 2. Röntgenbeugungsspektrum für die Kristallform I.

	d-Linien Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	16.1265	3.80
	10.3744	8.63
	8.3746	5.29
10	7.9883	36.71
	7.2701	5.06
	6.5567	70.77
15	6.2531	6.79
	5.5616	24.05
	5.3879	100.00
20	5.0471	89.64
	4.7391	85.96
	4.6777	39.36
	4.6332	62.60
25	4.5191	77.56
	4.2867	36.82
	4.2365	41.66
30	4.1816	49.60
	4.0900	11.28
	3.9496	11.85
35	3.7869	36.25
	3.7577	56.16
	3.6509	40.62
	3.5751	15.65
40	3.5181	21.52
	3.4964	18.53
	3.4361	33.60
45	3.3610	6.21
	3.3115	4.95
	3.2564	7.36
50	3.2002	3.80
	3.1199	15.77
	3.0347	14.84
	2.8744	9.67
55	2.8174	10.82
	2.7363	11.51

60 Die Menge an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid, die im kristallinen Material anwesend ist, beträgt etwa 87,1%, wie durch Verwendung von Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie-Tests (HPLC), wie unten beschrieben, bestimmt wurde. Die Menge von 1,2-Dichlorethan, das im kristallinen Material anwesend ist, beträgt etwa 0,55 molare Äquivalente, wie durch Protonen-Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie bestimmt wurde.

65 Ein grosser, analytisch reiner Einkristall der Form I als 1,2-Dichlorethan-Solvat wurde für die Einkris-

tall-Röntgenstrukturanalyse hergestellt. Dieser Einkristall wurde dadurch hergestellt, dass eine gesättigte methanolischen Lösung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid in eine mit 1,2-Dichlorethan gesättigte Atmosphäre platziert wurde (siehe Beispiel 6). Eine Gesamtzahl von 8419 Reflexionen, mit einem 2θ -Wert von weniger als 116° , wurden gemessen und zur Lösung der Struktur verwendet. Die Röntgenstruktur-Analyse zeigt eindeutig, dass das kristalline Material ein 1,2-Dichlorethan-Solvat ist mit einem 1:2-Verhältnis von Lösungsmittel zu solvatisierten Molekülen. Die theoretische röntgendiffraktometrische Pulveraufnahme, aus den Informationen der Einkristall-Röntgenstruktur berechnet, ist identisch mit der in Tabelle 2 aufgeführten Aufnahme, was andeutet, dass beide Solvate identisch sind.

Die nicht-solvatisierte kristalline Form von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid ist wegen der Abwesenheit von Lösungsmittel, das den Patienten nachteilig beeinträchtigt, für die Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen bevorzugt. Diese Kristallform kann durch Umkristallisieren des solvatisierten Hydrochloridsalzes, hergestellt durch das Bortrichlorid-katalysierte Acylierungs/Dealkylierungs-Verfahren, wie oben beschrieben, hergestellt werden. Im Allgemeinen wird das solvatisierte Hydrochloridsalz zu einer Lösung von Natriumhydroxid in Methanol oder einer Mischung von Methanol und Wasser gegeben. Mindestens ein Äquivalent einer Base wird für die Auflösung verwendet und um sicherzustellen, dass das Hydrochloridsalz zur freien Base umgewandelt wird. Aktivkohle wird wahlweise zu der resultierenden Lösung zugegeben, um die Entfernung von Verunreinigungen zu erleichtern. Die Mischung wird filtriert, um die Aktivkohle, sofern anwesend, und jegliche unlösliche Verunreinigungen zu entfernen. Das Filtrat wird wahlweise mit einem aliphatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Hexan oder Heptan, extrahiert, um gewisse übrig gebliebene Lösungsmittel, die während der Acylierungs/Dealkylierungs-Reaktion verwendet wurden, zu entfernen. Der Extraktionsschritt ist notwendig, wenn die Acylierungs-/Dealkylierungs-Reaktion in aromatischen Lösungsmittel, wie o-Dichlorbenzol, ausgeführt wird. Die Methanol-Lösung wird mit Salzsäure angesäuert, wie etwa gasförmige oder wässrige Salzsäure, die die Kristallisierung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen als das nicht-solvatisierte Hydrochloridsalz bewirkt. Der resultierende kristalline Brei wird vorzugsweise bei Raumtemperatur während etwa einer bis zwei Stunden gerührt, um die vollständige Kristallisierung sicherzustellen. Die nicht-solvatisierte kristalline Form wird durch Filtration isoliert, gefolgt von einer Trocknung im Vakuum.

Die nicht-solvatisierte kristalline Form von 6-Hydroxy-2-(hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid kann durch ein zweites Umkristallisierungs-Verfahren aus gewissen solvatisierten Formen von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid hergestellt werden, welche mittels des hierin beschriebenen BCl_3 -katalysierten Acylierungs-/Dealkylierungs-Verfahrens hergestellt worden sind. Im Allgemeinen wird das solvatisierte Hydrochlorid Salz in einer heissen Lösung von etwa 50°C bis etwa der Rückflusstemperatur, die Methanol und Wasser umfasst, gelöst, wobei das Wasser etwa drei bis etwa zehn Volumenprozent ausmacht. Die entstandene Lösung kann filtriert werden, um unlösliche Verunreinigungen zu entfernen. Die Lösung oder das Filtrat wird mittels Destillation des Lösungsmittels konzentriert, wodurch das nicht-solvatisierte kristalline Material entsteht. Dieses nicht-solvatisierte kristalline Material wird unter Verwendung von Standardtechniken, wie Filtration und Trocknen, isoliert. Dieses Kristallisationsverfahren aus heissem Methanol/Wasser kann für die Herstellung der nicht-solvatisierten Kristallform aus gewissen kristallinen Solvaten verwendet werden, wobei der Siedepunkt des Lösungsmittels in den Solvaten weniger als etwa 85°C beträgt.

Dieses zweite Umkristallisations-Verfahren ergibt die neue, nicht-solvatisierte kristalline Form von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid als grosse, rechtwinklige Kristalle. Diese Kristalle sind speziell vorteilhaft für die Herstellung dieser pharmazeutisch nützlichen Verbindung in Verfahren im Produktionsmassstab. Zum Beispiel erleichtern die grossen, rechtwinkligen Kristalle die Trennung und Isolation aus dem Umkristallisationsmedium, können leicht mit Lösungsmittel gewaschen werden, um Lösungsmittelrückstände zu entfernen, und sind im Trocknungsverfahren leicht zu handhaben. Bei Verwendung von Lichtdiffraktions-Techniken zur Bestimmung der Teilchengrösse dieser grossen Kristalle wurde die mittlere Teilchengrösse als grösser als $100\ \mu\text{m}$ bestimmt.

Die folgenden Beispiele verdeutlichen weiter die vorliegende Erfindung. Die Beispiele beabsichtigen nicht, den Umfang der Erfindung in irgendeiner Hinsicht einzuschränken und sollten auch nicht so angesehen werden. Sämtliche Acylierungs- und Dealkylierungs-Experimente wurden unter positiven Druckverhältnissen von trockenem Stickstoff gefahren. Sämtliche Lösungsmittel und Reagenzien wurden wie erhalten verwendet. Die Prozentsätze wurden allgemein auf einer Gewichtsbasis (w/w) berechnet; mit Ausnahme der HPLC-Lösungsmittel, die auf einer Volumenbasis (v/v) berechnet wurden. Protonen-kernmagnetische Resonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$)-Spektren wurden auf einem Bruker AC-300 FT-NMR Spektrometer bei $300.135\ \text{MHz}$ erhalten. Die Schmelzpunkte wurden mittels «Differential Scanning Calorimetry» (DSC) auf einem TA Instrument DCS 2920 unter Verwendung einer geschlossenen Zelle und einer Heizgeschwindigkeit von $2^\circ\text{C}/\text{Minute}$ bestimmt. Die Röntgendiffraktometrischen Pulveraufnahmen wurden in einem Siemens D5000 Röntgen-Pulverdiffraktometer, durch Verwendung von Kupfer-Strahlung und einem $\text{Si}(\text{Li})$ -Detektor, erhalten.

Die Reaktionen wurden im Allgemeinen auf ihre Beendigung durch Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) überwacht. Die Reaktion, die das Säurechlorid erzeugt, die Verbindung gemäss

Formel III worin R⁶ Chlor ist, wurde unter Verwendung einer Zorbax RX-C8 Kolonne (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm Teilchen), eluiert mit einer Mischung von 60 mM Phosphat (KH₂PO₄) und 10 mM Oktansulfonat (pH 2,0)/Acetonitril (60:40), überwacht. Die Verbindung gemäss Formel III wurde mittels Methanol derivatisiert und analysiert, indem ein Methylester-Vergleichsstandard verwendet wurde. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von etwa 0,3 ml der Säurechlorid-Lösung zu den 1 ml des Methanols mit HPLC-Reinheitsgrad überwacht. Die resultierende Mischung wurde heftig geschüttelt und der Derivatisierung überlassen. Nach 30 Minuten wurden Acetonitril (6 ml) zugegeben, gefolgt von Verdünnung auf 100 ml mit dem oben beschriebenen Eluent.

Die Acylierung, Dealkylierung oder Acylierungs/Dealkylierungs-Reaktionen wurden auch auf ihre Vollständigkeit durch HPLC überwacht. Eine Probe der Reaktionsmischung wurde unter Verwendung einer Zorbax RX-C8 Kolonne (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm Teilchen), eluiert mit einem wie unten gezeigten Gradienten, untersucht.

Lösungsmittelsystem mit Gradient

Zeit	A(%)	B(%)
0	60	40
5	60	40
10	45	55
20	38	62
25	45	55
32	45	55
37	60	40
42	60	40

A: 0,05 M HClO₄ (pH = 2, 0)

B: Acetonitril

Die Reaktionsmischung wurde durch Verdünnen einer 0,1 bis 0,2 ml Probe auf 50 ml, mittels einer 60:40-Mischung von A/B analysiert. In ähnlicher Weise wurden die Mutterlaugen der Umkristallisierungen untersucht.

Die Menge (Prozentsatz) des 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorids im kristallinen Material (Reinheit) wurde durch das folgende Verfahren ermittelt. Eine Probe des kristallinen Feststoffs (5 mg) wurde in einen 100 ml Messkolben eingewogen und in einer 70/30 (v/v) Mischung von 75 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 2,0) und Acetonitril aufgelöst. Ein Teil dieser Lösung (10 µl) wurde mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie unter Verwendung einer Zorbax RX-C8 Kolonne (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm Teilchen), und UV-Detektion (280 nm), untersucht. Das folgende Lösungsmittelsystem mit Gradient wurde dabei verwendet.

Lösungsmittelsystem mit Gradient (Reinheit)

Zeit	A(%)	B(%)
0	70	30
12	70	30
14	25	75
16	70	30
25	70	30

A: 75 mM KH₂PO₄ Puffer (pH = 2,0)

B: Acetonitril

Der Prozentsatz an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid in der Probe wurde berechnet, indem die Peakfläche, Steigung (m) und der Abschnitt (b) der Eichkurve mit der folgenden Gleichung verwendet wird:

$$\% \text{ Reinheit} = \frac{\text{Peakfläche} - b}{m} \times \frac{\text{Volumen der Probe (ml)}}{\text{Gewicht der Probe (mg)}}$$

Die Menge (Prozentsatz) an Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder 1,2-Dichlorethan, das im kristallinen Material anwesend ist, wird durch Gas-Chromatographie ermittelt. Eine Probe des kristallinen Feststoffs (50 mg) wurde in einem 10 ml Messkolben eingewogen und in einer Lösung von 2-Butanol (0,025 mg/ml) in Dimethylsulfoxid aufgelöst. Eine Probe dieser Lösung wurde auf einem Gas-Chromatographen analysiert, indem eine DB Wax Säule (30 m x 0,53 mm ID, 1 µm Teilchen) mit einem Säulenfluss von 10 ml/min und Flammenionisations-Detektion verwendet wurde. Die Säulentemperatur wurde innerhalb einer Zeitspanne von 12 Minuten von 35°C auf 230°C erhitzt. Die Lösungsmittelmenge wurde durch Vergleich mit einem internen Standard (2-Butanol) bestimmt, indem die folgende Gleichung verwendet wurde:

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

wobei:

C = Verhältnis des Lösungsmittels in der Probe

D = durchschnittliches Verhältnis des Standards für spezifisches Lösungsmittel

E = durchschnittlicher Gewichtsstandard

F = Gewicht der Probe (mg)

G = Volumen der Probe (10 ml)

H = Volumen des Standards (10.000 ml)

I = Reinheit des Standards (%)

Präparation 1

6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen

Eine Lösung von 3-Methoxybenzenthio (100 g) und Kaliumhydroxid (39,1 g) in Wasser (300 ml) wurden zu vergälltem Alkohol (750 ml) gegeben und die resultierende Mischung auf 0°C abgekühlt. Die kalte Mischung wurde mit 4'-Methoxyphenacylbromid (164 g) in kleinen Portionen behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung während weiteren 10 Minuten abgekühlt, dann auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach 3 Stunden wurde die Mischung im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde mit Wasser (200 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde mit Ethylacetat behandelt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2x), Natriumbicarbonat-Lösung (2x) und Natriumchlorid-Lösung (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockenheit im Vakuum getrocknet, um 202 g α-(3-Methoxyphenylthio)-4-methoxyacetophenon zu ergeben. Dieses Rohprodukt wurde aus Methanol kristallisiert und mit Hexan gewaschen um 158 g zu ergeben. Der Schmelzpunkt beträgt 53°C.

Polyphosphorsäure (930 g) wurde auf 85°C erhitzt und wurde mit dem Zwischenprodukt von oben (124 g) in kleinen Portionen während 30 Minuten behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde die resultierende Mischung bei 90°C gerührt. Nach zusätzlichen 45 Minuten wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit zerstoßenem Eis behandelt, während die Mischung in einem Eisbad abgekühlt wurde. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser behandelt (100 ml), um einen leicht rosafarbenen Niederschlag zu ergeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser und Methanol gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet, um 119 g 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen zu ergeben. Dieses Rohprodukt wurde in heissem Methanol aufgeschlämmt, filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das resultierende, feste Material wurde aus Ethylacetat (4 l) umkristallisiert, filtriert, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 68 g der Titelverbindung zu ergeben. Schmelzpunkt 187–190,5°C.

Präparation 2

4-(2-Piperidinoethoxy)benzoesäureethylester

Eine Mischung von 4-Hydroxybenzoesäureethylester (8,31 g), 1-(2-Chlorethyl)piperidin Monohydrochlorid (10,13 g), Kaliumcarbonat (16,59 g) und Methylethylketon (60 ml) wurde auf 80°C erhitzt. Nach einer Stunde wurde die Mischung auf etwa 55°C abgekühlt und mit zusätzlichem 1-(2-Chlorethyl)piperidin Monohydrochlorid (0,92 g) behandelt. Die resultierende Mischung wurde auf 80°C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Dünnschicht-Chromatographie, unter Verwendung von Silikagel-Platten (TLC) und Ethylacetat/Acetonitril/Triethylamin (10:6:1, v/v), überwacht. Zusätzliche Portionen von 1-(2-Chlorethyl)piperidin Hydrochlorid wurden zugegeben, bis der 4-Hydroxybenzoesäureester verbraucht war. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Wasser behandelt (60 ml) und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die wässrige Schicht wurde verworfen und die organische Schicht im Vakuum bei 40°C und 40 mm Hg konzentriert. Das resultierende Öl wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Präparation 3

4-(2-Piperidinoethoxy)benzoesäure Hydrochlorid

- 5 Eine Lösung der wie in Präparation 2 beschriebenen hergestellten Verbindung (etwa 13,87 g) in Methanol (30 ml) wurde mit 5N Natriumhydroxid (15 ml) behandelt und auf 40°C erhitzt. Nach 4½ Stunden wurde Wasser (40 ml) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 5–10°C abgekühlt und konzentrierte Salzsäure (18 ml) wurde langsam zugegeben. Die Titelverbindung kristallisierte während der Ansäuerung aus. Das kristalline Produkt wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum bei 40–50°C
- 10 getrocknet, um eine 83% Ausbeute der Titelverbindung zu ergeben. Der Schmelzpunkt beträgt 270–271°C.

Präparation 4

- 15 4-(2-Piperidinoethoxy)benzoylchlorid Hydrochlorid

- Eine Lösung der wie in Präparation 3 beschriebenen hergestellten Verbindung (30,01 g) und Dimethylformamid (2 ml) in Methylenchlorid (500 ml) wurde mit Oxalylchlorid (10,5 ml) während einer Zeitspanne von 30–35 Minuten behandelt. Nach 18-stündigem Rühren wurde die Reaktion durch HPLC-Analyse auf
- 20 Vollständigkeit untersucht. Zusätzliches Oxalylchlorid kann der Reaktion zugegeben werden, sofern noch Carbonsäure-Ausgangsprodukt anwesend ist. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (200 ml) aufgelöst und die resultierende Lösung zur Trockenheit eingedampft. Diese Auflösungs/Verdampfungs-Technik wurde wiederholt, um die Titelverbindung als einen Feststoff zu ergeben. Die Titelverbindung
- 25 kann als Feststoff oder als 0,2 M Lösung in Methylenchlorid (500 ml) gelagert werden.

Beispiel 1

- 30 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid

- Eine Mischung der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (8,46 g) und dem wie in Präparation 3 beschriebenen hergestellten Säurechlorid (10,0 g) wurde in Methylenchlorid (350 ml) auf 20–25°C abgekühlt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde mit Bortrichlorid (2,6 ml) behandelt und die resultierende Mischung mechanisch gerührt. Die Reaktion wurde mittels HPLC, unter Verwendung der
- 35 oben beschriebenen Untersuchung, überwacht. Nach 85 Minuten war die in situ HPLC-Ausbeute, basierend auf einem 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzo-yl]benzo[b]thiophen Standard 88%.

Beispiel 2

- 40 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid
1,2-Dichlorethan Solvat (Kristallform I)

- Eine Lösung von 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid (2,0 g) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) wurde mit Bortrichlorid (2,0 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei 35°C während 18 Stunden gerührt. Eine Mischung von Ethanol und Methanol (10 ml, 95:5, 3A) wurde mit der Reaktionsmischung von oben behandelt, sodass die alkoholische Mischung zu rückflussieren begann. Nach vollständiger Zugabe wurde der resultierende kristalline Brei bei 25°C gerührt. Nach einer Stunde wurde das kristalline Produkt filtriert, mit kaltem Ethanol gewaschen (10 ml) und bei 40°C im Vakuum getrocknet, um 1,78 g der Titelverbindung zu ergeben. Die Röntgenstruktur-Pulveraufnahme ist mit der in Tabelle 1 berichteten Aufnahme identisch. Der Schmelzpunkt beträgt 255°C.

Reinheit: 80,2%

1,2-Dichlorethan: 7,5% (Gaschromatographie)

55

Beispiel 3

- 60 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid
1,2-Dichlorethan Solvat (Kristallform I)

- Eine Mischung der wie in Präparation 2 beschriebenen hergestellten Verbindung (15 g) und Dimethylformamid (0,2 ml) in 1,2-Dichlorethan (250 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Phosgen (8,25 ml) wurde in einen kaltummantelten (–10°C) Tropftrichter einkondensiert und der kalten Mischung über eine Zeitspanne von 2 Minuten zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf etwa 47°C erhitzt. Nach etwa 2½
- 65 Stunden wurde die Reaktion mittels HPLC auf ihre Vollständigkeit untersucht. Zusätzliches Phosgen

kann zugegeben werden, um die Reaktion zur Vollständigkeit zu bringen. Überschüssiges Phosgen wurde durch Vakuum-Destillation bei 30–32°C und 105–110 mm Hg entfernt.

Nach etwa drei bis vier Stunden wurde die Reaktionslösung mit der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (13,52 g) behandelt. Die resultierende Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Bortrichlorid (12,8 ml) wurde in einen graduierten Zylinder einkondensiert und zu der kalten Reaktionsmischung zugegeben. Nach acht Stunden bei 0°C wurde die Reaktionslösung mit zusätzlichem Bortrichlorid behandelt (12,8 ml). Die resultierende Lösung wurde auf 30°C erhitzt. Nach 15 Stunden wurde die Reaktion mittels HPLC auf ihre Vollständigkeit überprüft.

Eine Mischung von Ethanol und Methanol (125 ml, 95:5, 3A) wurde zum Rückfluss erhitzt und mit der Reaktionslösung von oben, während einer Zeitspanne von 60 Minuten, behandelt. Nach vollständiger Reaktion wurde der Acylierungs/Demethylierungs-Reaktionskolben mit zusätzlichem Ethanol gespült (30 ml). Der resultierende Brei wurde unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde das kristalline Produkt filtriert, mit Ethanol gewaschen (75 ml) und bei 40°C im Vakuum getrocknet, um 25,9 g der Titelverbindung zu ergeben. Die Röntgenstruktur-Pulveraufnahme verhält sich wie in Tabelle 1. Der Schmelzpunkt beträgt 261°C.

Reinheit 87,1%

1,2-Dichlorethan: 0,55 molare Äquivalente (¹H-NMR)

Beispiel 4

20

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid 1,2-Dichlorethan Solvat (Kristallform II)

Eine Mischung der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (2,92 g), der wie in Präparation 4 beschriebenen hergestellten Verbindung (3,45 g) und 1,2-Dichlorethan (52 ml) wurde auf etwa 0°C abgekühlt. Bortrichlorid-Gas wurde in einen kalten graduierten Zylinder einkondensiert (2,8 ml) und der oben beschriebenen kalten Reaktionsmischung zugegeben. Nach acht Stunden bei 0°C wurde die Reaktionsmischung mit zusätzlichem Bortrichlorid (2,8 ml) behandelt. Die resultierende Lösung wurde auf 35°C erhitzt. Nach 16 Stunden war die Reaktion vollständig.

Methanol (30 ml) wurde mit der obigen Reaktionsmischung während eines Zeitraumes von 20 Minuten behandelt, was zum Rückflusieren des Methanols führte. Der resultierende Brei wurde bei 25°C gerührt. Nach einer Stunde wurde das kristalline Produkt filtriert, mit kaltem Methanol gewaschen (8 ml) und bei 40°C im Vakuum getrocknet, um 5,14 g der Titelverbindung zu ergeben. Wegen dem Unterschied der Aufarbeitungs-Bedingungen, unterscheidet sich das kristalline Solvat von dem im Beispiel 3 erhaltenen Produkt. Der Schmelzpunkt beträgt 225°C.

Reinheit: 86,8%

1,2-Dichlorethan: 6,5% (Gas-Chromatographie)

Beispiel 5

40

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid

Die in Beispiel 3 beschriebene Verbindung (4,0 g) wurde in Methanol (30 ml) bei Raumtemperatur aufgeschlämmt. Die resultierende Mischung wurde mit einer Lösung von Natriumhydroxid (0,313 g) in Methanol (10 ml) behandelt. Nach vollständiger Auflösung wurde Aktivkohle (0,4 g, Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI) zu der Lösung gegeben. Nach 30 Minuten wurde der Brei durch ein mit Kieselgur vorbeschichtetes Whatman #1 Filterpapier (Hyflo Super Cel®, Aldrich Chem. Co.), filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Methanol gespült (10 ml). Das vereinigte Filtrat wurde (tropfenweise) mit 2N Salzsäure (4 ml) behandelt. Der resultierende Brei wurde während 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit kaltem Methanol (14 ml, 0°C) gespült und im Vakuum bei 60°C während etwa 18 Stunden getrocknet, um 3,00 g eines schmutzig weissen, freifliessenden Pulvers zu ergeben. Der Schmelzpunkt beträgt 262°C. Die Röntgenstruktur-Pulveraufnahme war die Gleiche wie die in Tabelle 1.

Reinheit: 99,1%

Verwandte Substanzen: 0,85%

Beispiel 6

60

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid 1,2-Dichlorethan Solvat (Kristallform I)

Eine gesättigte Lösung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid wurde durch Rühren, während der Nacht, eines Breis, der wie in Beispiel 5 beschrieben hergestellten Verbindung in Methanol bei Raumtemperatur hergestellt. Die Mischung wurde filtriert (Whatman #1 Filterpapier). Eine Portion des Filtrats (20–25 ml) wurde in einen 50 ml Erlenmeyer

Kolben gebracht. Dieser Kolben wurde in einen Glstopf (8,89 cm × 10,16 cm; 3,5 inch × 4 inch) gestellt, der 1,2-Dichlorethan (etwa 10 ml) enthielt. Der Topf wurde versiegelt und die Kombination wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden waren Einkristalle aus der Methanol-Lösung kristallisiert. Diese Kristalle wurden filtriert und im Vakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt beträgt 273°C.

Die Kristallstruktur wurde mittels eines Siemens R3m/V automatisierten Vier-Ring Diffraktometers mit monochromatischer Kupfer-Strahlung ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) ermittelt. Die Kristallstruktur wurde durch Verwendung der Direkt-Methoden-Routine TREF, der SHELXTL PLUS Programmbibliothek gelöst. Die Hochauflösung der vollständigen Matrix wurde mittels anisotropischer Temperaturfaktoren für alle Atome, mit Ausnahme der Wasserstoffe ausgeführt, welche bei berechneten Positionen mit isotropen Temperaturfaktoren eingeschlossen wurden. Der letztendliche R-Faktor betrug 8,02%. Die Kristalldaten sind unten aufgeführt.

Kristalldaten

Raumgruppe	C2/C
Dimensionen der Einheitszelle	$a = 20,720 (7) \text{ \AA}$ $b = 9,492 (2) \text{ \AA}$ $c = 28,711(4) \text{ \AA}$ $\beta = 96,50 (2)^\circ$
Volumen	$5610 (2) \text{ \AA}^3$
Dichte (berechnet)	$1,409 \text{ Mg/m}^3$
Absorptions-Koeffizient	$3,951 \text{ mm}^{-1}$

Die Röntgenstrukturanalyse zeigt ganz eindeutig, dass das kristalline Material ein 1,2-Dichlorethan-Solvat mit einem 1:2-Verhältnis der 1,2-Dichlorethan-Moleküle zu den Molekülen des 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid ist.

Beispiel 7

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid

Eine Lösung von Natriumhydroxide (0,313 g) in Methanol (10 ml) wurde mit zusätzlichem Methanol (50 ml) verdünnt. Diese Lösung wurde mit der wie in Beispiel 4 beschriebenen hergestellten Verbindung (4,0 g) behandelt. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert (Whatman #1 Filterpapier) und das Filterpapier mit Methanol (3 ml) gespült. Das Filtrat wurde mit 2N Salzsäure (4 ml) behandelt, wodurch ein kristalliner Brei erzeugt wurde. Nach 1½ Stunden wurde dieses kristalline Produkt filtriert, mit Methanol (5 ml) gewaschen und bei 45–50°C im Vakuum getrocknet, um 2,103 g der Titelverbindung zu ergeben. Die Röntgenstruktur-Pulveraufnahme war die Gleiche wie die in Tabelle 1. Der Schmelzpunkt beträgt 261°C.

Reinheit: 96,5%

Beispiel 8

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid

Eine Mischung der wie in Beispiel 3 beschriebenen hergestellten Verbindung (50 g) in Methanol (1125 ml) und Wasser (60 ml) wurde zum Rückfluss erhitzt, bis die Auflösung vollständig war. Die heiße Lösung wurde filtriert (Whatman #1 Filterpapier) und der Rückstand mit Methanol (200 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat wurde mittels Destillation, unter Entfernung von 1207 ml Destillat, konzentriert. Während der Destillation tritt Kristallisation auf. Die entstandene Aufschlämmung liess man auf Raumtemperatur abkühlen und filtrierte sie. Das kristalline Material wurde mit kaltem (0°C) Methanol (110 ml) gewaschen. Dieses Material wurde im Vakuum bei 60°C während etwa 18 Stunden unter einer leichten Stickstoff-Spülung getrocknet, was 38,79 g eines bräunlichen, frei fließenden Feststoffs ergab. Das Röntgen-Diffraktionsmuster war das Gleiche wie in Tabelle 1 beschrieben. Schmelzpunkt 275,6°C.

Reinheit: 99,4%

Rest-Methanol: < 0,6% (GC)

Verwandte Substanzen: 0,51% (HPLC)

Patentansprüche

1. Nicht-solvatisiertes, kristallines 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid, das mit Kupfer-Strahlung im Wesentlichen die folgende Röntgenstruktur-Pulveraufnahme zeigt:

	d-Linien Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	13.3864	71.31
	9.3598	33.16
	8.4625	2.08
10	7.3888	7.57
	6.9907	5.80
	6.6346	51.04
15	6.1717	29.57
	5.9975	5.67
	5.9135	9.87
20	5.6467	38.47
	5.4773	10.54
	5.2994	4.74
25	4.8680	4.03
	4.7910	5.98
	4.6614	57.50
30	4.5052	5.75
	4.3701	9.03
	4.2516	69.99
35	4.2059	57.64
	4.1740	65.07
	4.0819	12.44
40	3.9673	22.53
	3.9318	100.00
	3.8775	9.07
45	3.7096	33.38
	3.6561	21.65
	3.5576	3.36
50	3.5037	7.97
	3.4522	18.02
	3.4138	4.65
55	3.2738	10.23
	3.1857	8.90
	3.1333	6.24
60	3.0831	9.43
	3.0025	12.13
	2.9437	4.96
65	2.8642	7.70
	2.7904	11.95
	2.7246	3.05
	2.6652	3.32
	2.5882	7.30

als Pharmazeutikum.

2. Das kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des anwesenden 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid mindestens 95 Gewichts-% beträgt.

3. Das kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es im Wesentlichen frei von Chlorbenzol ist.

4. Das kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es im Wesentlichen frei von Aluminium-Salzen und Organoaluminium-Verunreinigungen ist.

5. Das kristalline 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen Hydrochlorid gemäss einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es im Wesentlichen geruchsfrei ist.