



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 333/54

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

11

635 582

21 Gesuchsnummer: 139/82

62 Teilgesuch von: 13556/76

22 Anmeldungsdatum: 27.10.1976

30 Priorität(en): 28.10.1975 US 626010

24 Patent erteilt: 15.04.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1983

73 Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

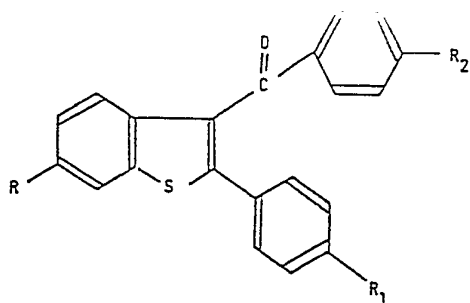
72 Erfinder:
Charles David Jones, Indianapolis/IN (US)
Tulio Suarez, Indianapolis/IN (US)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Phenyl-3-arylbenzothiophenen und 2-Phenyl-3-arylbenzothiophen-1-oxiden.

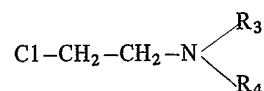
57 Es werden neue 2-Phenyl-3-arylbenzothiophene der Formel

Die erhaltenen neuen Verbindungen sind fertilitäts-hemmende Mittel und können zur Steuerung der Tierpopulation verwendet werden.



(I)

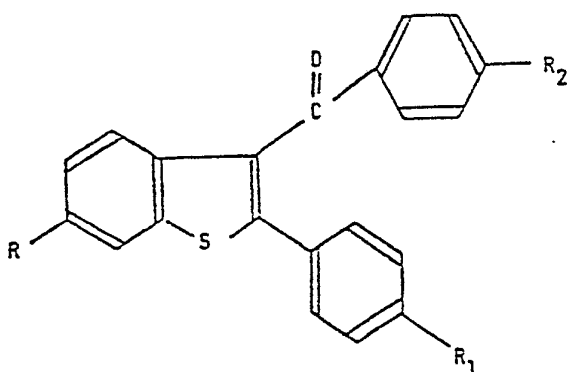
worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel I, worin R₁ und/oder R₂ die OH-Gruppe bedeuten, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt.

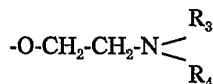
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Phenyl-3-arylbenzothiophenen der Formel



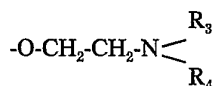
worin

R Wasserstoff, Hydroxy oder C₁-C₅ Alkoxy bedeutet,
R₁ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₅ Alkoxy, Chlor, Brom oder



ist und

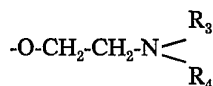
R₂ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₅ Alkoxy oder



steht,

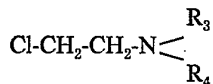
wobei die Substituenten R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₄ Alkyl bedeuten oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinorest bilden, mit der Massgabe, dass wenigstens einer der Substituenten R₁ und R₂ für



steht,

und pharmazeutisch annehmbarer, nicht-giftiger Säureadditionssalze der genannten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin mindestens einer der Reste R₁ und R₂ die OH Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung



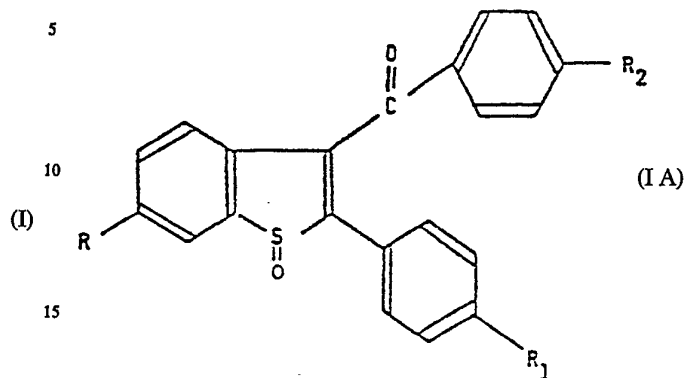
umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen zusätzlich mit Pyridin-Hydrochlorid, Natriumthioäthoxid oder Bortribromid umsetzt, um Verbindungen herzustellen, in welchen einer der vorhandenen Alkoxyreste bei der Bedeutung von R₁ oder R₂ Hydroxy bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)-benzoyl]-5-methoxybenzothiophen herstellt.

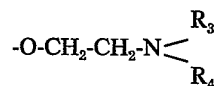
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung des entsprechenden Citrates das Reaktionsprodukt mit Citronensäure umsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel



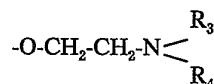
worin

R Wasserstoff, C₁-C₅-Alkoxy oder Hydroxy bedeutet,
R₁ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₅ Alkoxy, Chlor, Brom oder



ist und

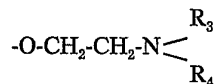
R₂ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₅ Alkoxy oder



steht,

wobei die Substituenten R₃ und R₄ unabhängig voneinander C₁-C₄ Alkyl bedeuten oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinorest bilden, mit der Massgabe, dass wenigstens einer der Substituenten R₁ und R₂ für

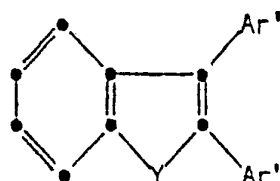


steht,

und pharmazeutisch annehmbarer, nicht-giftiger Säureadditionssalze der genannten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und anschliessend diese durch Umsetzung mit einem Oxidationsmittel in das entsprechende Sulfoxid überführt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer 2-Phenyl-3-arylbenzothiophene und 2-Phenyl-3-arylbenzothiophen 1-oxide, die fertilitätshemmende Mittel darstellen.

Es sind verschiedene Verbindungsklassen bekannt, die die allgemeine Formel



haben, worin Ar für Aryl steht und Y irgendeine aus verschiedenen Gruppen bedeutet, wie $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$ oder $-\text{SCH}_2-$. Eine Reihe von Verbindungen aus diesen allgemeinen Klassen verfügt über eine fertilitätshemmende Wirkung.

In J. Med. Chem. 8 (1965), Seiten 52 bis 57, werden 2,3-Diphenylindene und Derivate hiervon beschrieben, die fertilitätshemmend sind.

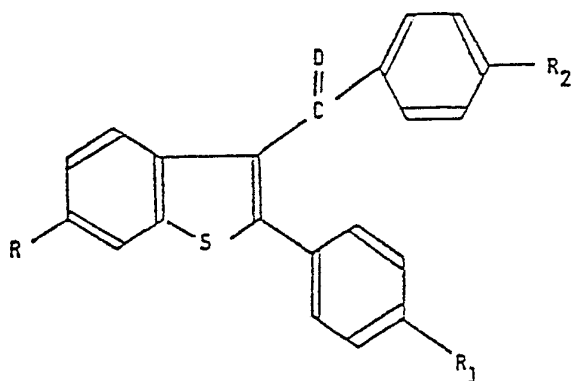
Aus J. Med. Chem. 9 (1966), Seiten 172 bis 175; J. Med. Chem. 10 (1967), Seiten 78 bis 84, und J. Med. Chem. 8 (1965), Seiten 213 bis 214, gehen jeweils verschiedene 1,2-Diaryl-3,4-dihydronaphthaline hervor, welche ebenfalls eine fertilitätshemmende Wirkung aufweisen. Aus US-PS Nr. 3 274 213, 3 313 853, 3 396 169 und 3 567 737 sind verschiedene 1,2-Diphenyl-3,4-dihydronaphthaline bekannt, die fertilitätshemmende Wirkung zeigen.

In anderen US-PS werden 1,2-Diphenyl-3,4-dihydronaphthaline und 2,3-Diphenylindene als fertilitätshemmende Mittel beschrieben. Hierzu gehören die US-PS 3 293 263, 3 320 271, 3 483 293, 3 519 675, 3 804 851 und 3 862 232.

Aus J. Med. Chem. 14 (1971), Seiten 1185 bis 1190 gehen unter anderem verschiedene 2,3-Diarylbenzothiophene mit fertilitätshemmender Wirkung hervor. Bestimmte Verbindungen hiervon werden in US-PS 3 413 305 beschrieben. Aus der obigen Literaturstelle J. Med. Chem. 14 (1971), Seiten 1185 bis 1190, sind darüberhinaus auch andere Verbindungen bekannt, die unter die eingangs genannten Verbindungsklassen fallen. 2,3-Diarylbenzofurane, die den oben angegebenen Benzothiophenen allgemein entsprechen, werden in US-PS 3 394 125 beschrieben.

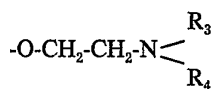
Es besteht jedoch immer noch Bedarf an weiteren Verbindungen mit fertilitätshemmender Wirkung, und zwar insbesondere an Fertilitätshemmern, die keine Steroide sind. Diesem Bedarf werden die neuen Aroylphenylnaphthaline der unten angegebenen Formel I gerecht. Es handelt sich dabei um 2-Phenyl-3-aroylbenzothiophene und 2-Phenyl-3-aroylbenzothiophen-1-oxide, und diese Verbindungen sind strukturell von den oben erwähnten bekannten Verbindungen stark verschieden. Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung neuer Verbindungen mit fertilitätshemmender Wirkung, die nicht der Klasse der Steroide angehören.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



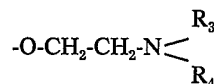
worin

R Wasserstoff, Hydroxy oder $\text{C}_1\text{-C}_5$ Alkoxy bedeutet,
 R_1 Wasserstoff, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_5$ Alkoxy, Chlor, Brom oder



ist und

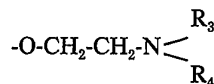
R_2 für Wasserstoff, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_5$ Alkoxy oder die Gruppe



steht,

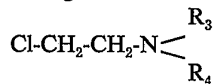
wobei die Substituenten R_3 und R_4 unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl bedeuten oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinorest bilden, mit der Massgabe, dass wenigstens einer der Substituenten R_1 und R_2 für



steht. Die erhaltenen Verbindungen können in pharmazeutisch annehmbare, nicht-giftige Säureadditionssalze überführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 die OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung

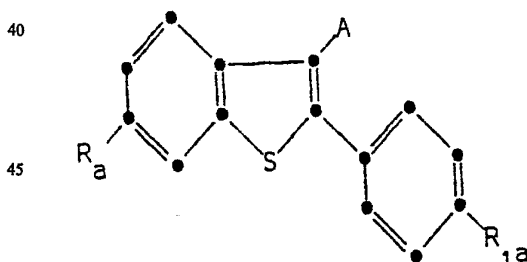


umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

Ein weiteres erfindungsgemässes Verfahren bezieht sich auf die Herstellung von Sulfoxiden von Verbindungen der Formel I. Diese werden erhalten, indem man eine erhaltene Verbindung der Formel I mit einem Oxidationsmittel behandelt.

Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen können hergestellt werden, indem man

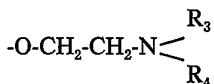
(1) ein 2-Phenylbenzothiophen der Formel II



worin

R_a Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_5$ Alkoxy, Phenacyloxy oder p-Halogenphenacyloxy bedeutet,

(I) R_{1a} für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_5$ Alkoxy, Chlor, Brom, Phenacyloxy, p-Halogenphenacyloxy oder

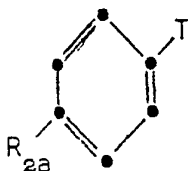


steht, wobei R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Massgabe, dass wenigstens einer der Substituenten R_a und R_{1a} eine andere Bedeutung besitzt als Wasserstoff, und A Wasserstoff oder die Gruppe

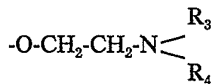


darstellt, mit einer Verbindung der Formel III



worin

R_{2a} für Wasserstoff, C_1 - C_5 Alkoxy, Phenacyloxy, p-Halogenphenacyloxy oder



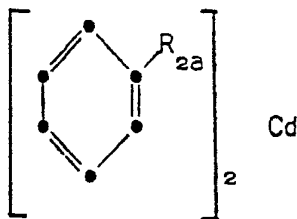
steht, wobei R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und

T Wasserstoff oder



bedeutet,

mit der Massgabe, dass R_{1a} nicht für Chlor oder Brom steht, falls R_{2a} Wasserstoff darstellt, und dass A sowie T ferner nicht gleich sind, in Gegenwart eines Lewis-Säurekatalysators oder mit einer Verbindung der Formel IIIa



worin R_{2a} obige Bedeutung hat, mit der Massgabe, dass A für den Rest

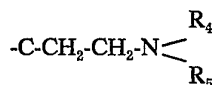


steht, umgesetzt,

(2) die nach Verfahrensstufe (1) erhaltene Verbindung, bei der R_{1a} oder R_{2a} für Phenacyloxy oder p-Halogenphenacyloxy steht und der Substituent R nicht Phenacyloxy oder p-Halogenphenacyloxy bedeutet, gegebenenfalls mit Zink und Essigsäure bei einer Temperatur von etwa 60°C in die entsprechende Verbindung, bei der R_{1a} oder R_{2a} Hydroxy bedeutet, überführt,

(3) die nach Verfahrensstufe (1) erhaltene Verbindung, bei der R_{1a} oder R_{2a} Alkoxy bedeutet, gegebenenfalls durch Umsetzen mit Pyridinhydrochlorid, Natriumthioäthoxid und/oder Bortribromid in die entsprechende Verbindung, bei der R_{1a} oder R_{2a} für Hydroxy steht, überführt.

Zu pharmazeutisch unbedenklichen nichttoxischen Säureadditionssalzen derjenigen Verbindungen der oben angegebenen Formel (I), bei denen R_1 und/oder R_2 für



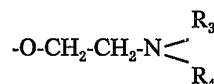
steht, gehören die organischen und anorganischen Säureadditionssalze, wie beispielsweise die Säureadditionssalze von Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Bromwasserstoffsäure, Glycolsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure oder Salpetersäure. Bevorzugte Säureadditions-

salze sind die Salze der Zitronensäure. Die Herstellung dieser Salze kann durch übliche Methoden erfolgen.

Die Angabe C_1 - C_4 Alkyl bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, nämlich Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl oder sec.-Butyl.

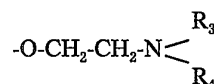
Unter C_1 - C_5 Alkoxy werden geradkettige oder verzweigte Alkylreste verstanden, nämlich Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, tert.-Butyloxy, sec.-Butyloxy, n-Amyloxy, Isoamyloxy, tert.-Amyloxy oder sec.-Amyloxy.

Bevorzugte neue Verbindungen sind solche der oben angegebenen Formel (I), bei denen R und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und der Substituent R_2 für



steht.

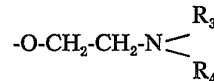
Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) sind diejenigen, bei denen R_2 Wasserstoff ist und entweder R Hydroxy bedeutet oder R_1 für



steht.

Zu einer weiteren bevorzugten Klasse dieser Verbindungen der Formel (I) gehören die, bei denen R_2 Hydroxy bedeutet und R_1 eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder C_1 - C_5 Alkoxy hat.

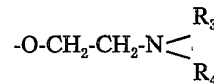
Eine weitere bevorzugte Klasse sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), bei denen R_2 für C_1 - C_5 Alkoxy steht, R Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und R_1 Wasserstoff oder



ist, mit der Massgabe, dass nicht mehr als einer der Substituenten R oder R_1 Wasserstoff darstellt.

Eine andere bevorzugte Klasse sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), bei denen R_2 für C_1 - C_5 Alkoxy steht und beide Substituenten R sowie R_1 Hydroxy bedeuten.

In denjenigen Fällen, bei denen die Substituenten R_1 und/oder R_2 für

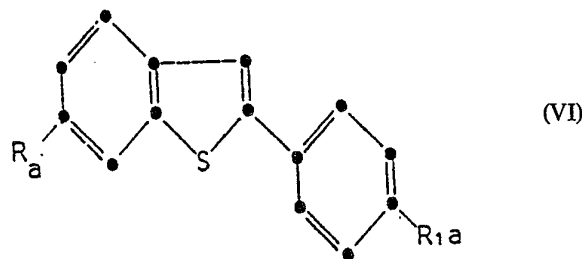


stehen, ist es ferner bevorzugt, dass beide Substituenten R_3 und R_4 Methyl bedeuten, beide Substituenten R_3 und R_4 Äthyl sind oder die Substituenten R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinoring bilden.

Bevorzugte Herstellung von Ausgangsprodukten

(A) Acylierung von 2-Phenylbenzothiophen

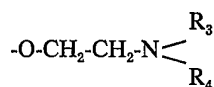
Ein Benzothiophen der Formel VI



worin

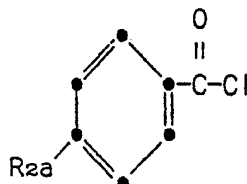
R_a für Wasserstoff, C_1 - C_5 Alkoxy, Phenacyloxy oder p-Halogenphenacyloxy steht und

R_{1a} Wasserstoff, C_1 - C_5 Alkoxy, Chlor, Brom, Phenacyloxy, p-Halogenphenacyloxy oder



bedeutet,

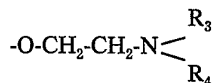
wobei R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wird mit einem Benzoylchlorid der Formel VII



(VII)

worin

R_{2a} Wasserstoff, C_1 - C_5 Alkoxy, Phenacyloxy, p-Halogenphenacyloxy oder

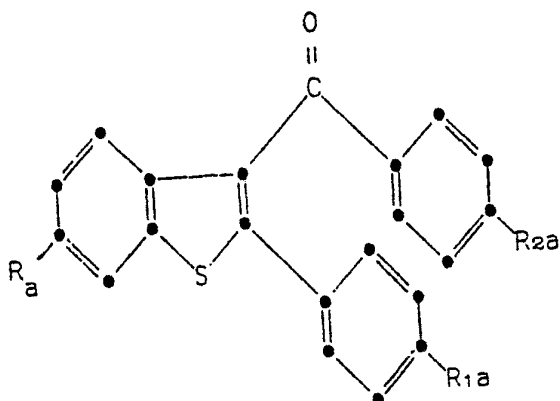


darstellt,

wobei R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Umsetzung wird unter Verwendung äquimolarer Mengen der Reaktionsteilnehmer in einem inerten organischen Lösungsmittel sowie in Gegenwart eines Äquivalents Aluminiumchlorid oder eines sonstigen geeigneten Lewis-Säurekatalysators durchgeführt. Im allgemeinen wird die Umsetzung unter Kühlung, gewöhnlich bei etwa 0 bis 5°C, vorgenommen.

Das hierbei erhaltene Produkt ist eine Verbindung der Formel (I), worin R_1 und/oder R_2 Hydroxy bedeuten. Diese Verbindung ist entweder direkt fertilitätshemmend wirksam oder sie stellt ein Zwischenprodukt zur Herstellung einer wirksamen Verbindung dar. Die in obiger Weise hergestellte Verbindung entspricht der folgenden Formel (VIII)

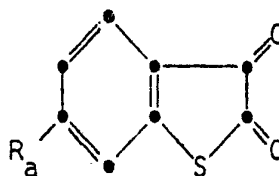


(VIII)

worin die Substituenten R_a , R_{1a} und R_{2a} die oben angegebenen Bedeutungen haben.

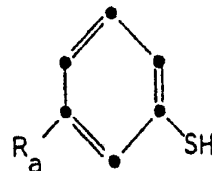
(B) Ausgehend von 2,3-Dioxo-2,3-dihydrobenzothio-phenen

Eine andere Reaktionsfolge zur Herstellung der Verbindungen der oben angegebenen Formel (VIII) geht von einer Verbindung der Formel (IX)



(IX)

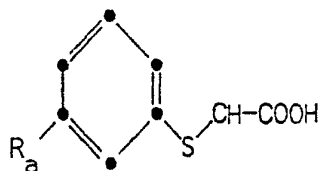
aus. Die Verbindung der Formel (IX) lässt sich aus einem Thiophenol der Formel (X)



(X)

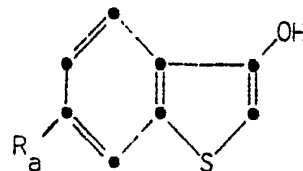
nach zwei verschiedenen Verfahren herstellen.

Das erste Verfahren besteht darin, dass man ein Thiophenol dieser Art mit Bromessigsäure erhitzt, wodurch man eine Verbindung der Formel (XI)



(XI)

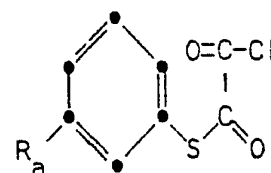
erhält. Durch Ringschluss dieser Verbindung in Gegenwart von Polyphosphorsäure bei mässig erhöhter Temperatur erhält man das tautomere 3-Hydroxybenzothiophen der Formel (XII)



(XII)

das dann durch Umsetzen mit p-Nitroso-N,N-dimethylanilin und Hydrolyse der dabei als Zwischenprodukt erhaltenen Schiff'schen Base in eine Verbindung der Formel (IX) überführt wird.

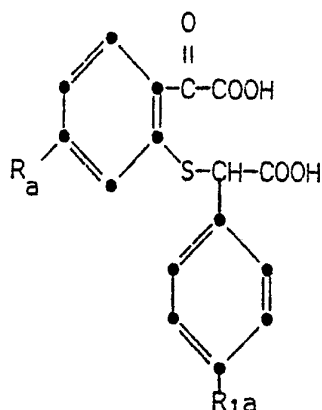
Das zweite Verfahren zur Herstellung eines Thiophenols der Formel (IX) besteht darin, dass man ein Thiophenol der Formel (X) durch Umsetzen mit Oxalylchlorid in das Zwischenprodukt der Formel (XIII)



(XIII)

überführt, durch dessen ohne vorherige Isolierung erfolgenden Ringschluss in Gegenwart von Aluminiumchlorid man eine Verbindung der Formel (IX) erhält.

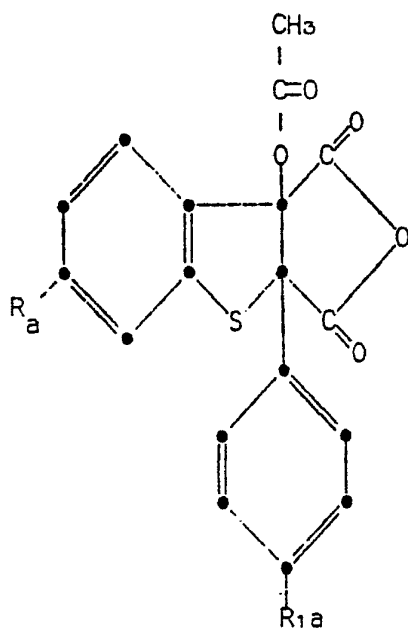
Die nach irgendeinem der beiden oben angegebenen Verfahren hergestellte Verbindung der Formel (IX) wird dann in eine Verbindung der Formel (XIV)



(XIV)

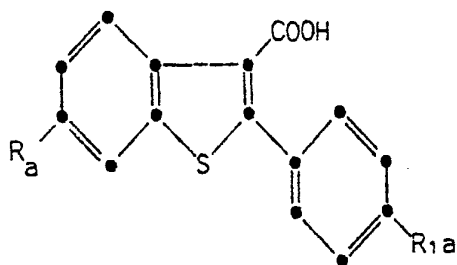
überführt, indem man sie mit α -Chlorphenylessigsäure oder einem entsprechend substituierten Derivat hiervon umsetzt.

Das auf diese Weise erhaltene Diacid der Formel (XIV) cyclisiert man dann mit einem Gemisch aus Natriumacetat und Essigsäureanhydrid unter Bildung einer Verbindung der Formel (XV)



(XV)

durch deren anschließende Hydrolyse in Gegenwart von Natriumhydroxid man eine Verbindung der Formel (XVI)

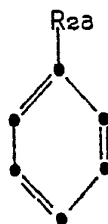


(XVI)

erhält.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel (XVI) in das Säurechlorid durch Behandeln mit Thionylchlorid und die nachfolgende Umsetzung des dabei erhaltenen Säurechlorids mit einer Verbindung der Formel

6

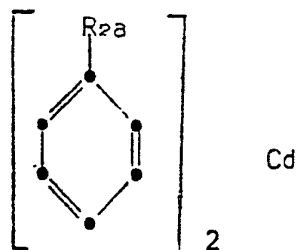


5

10 in Gegenwart eines Lewis-Säurekatalysators, wie Aluminiumchlorid, oder mit einer Verbindung der Formel

15

20



führt dann zu einer Verbindung der Formel (VIII).

25 (C) Herstellung von Verbindungen, bei denen die Substituenten R , R_1 und/oder R_2 für Hydroxy stehen

Die Herstellung solcher Verbindungen erfolgt ausgehend von einer Verbindung der oben angegebenen Formel (VIII), bei der diejenigen Substituenten R_a , R_{1a} und R_{2a} , die schliess-

30 lich Hydroxylgruppen sein sollen, für Methoxy, Phenacyloxy oder p-Halogenphenacyloxy stehen.
Durch Behandeln einer Verbindung der Formel (VIII) mit Pyridinhydrochlorid bei Rückflusstemperatur erhält man die entsprechende Hydroxylverbindung, bei der jede für die Sub-

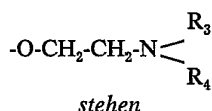
35 stituenten R_a , R_{1a} und/oder R_{2a} im Ausgangsmaterial enthaltene Methoxygruppe zur entsprechenden Hydroxyfunktion gespalten worden ist.
Eine selektive Abspaltung der Methoxygruppen lässt sich unter Einsatz von Reagenzien erreichen, die eine an einer bestimmten Stelle des Moleküls befindliche Methoxygruppe bevorzugt angreifen. Möchte man daher eine am Substituenten R_{2a} vorhandene Methoxygruppe spalten und dabei gleichzeitig eine an den Substituenten R_a und/oder R_{1a} vorhandene Methoxygruppe intakt halten, dann lässt sich dies unter Ver-

45 wendung von Natriumthioäthoxid erreichen. Hierzu setzt man das jeweilige Benzothiophen mit Natriumthioäthoxid in einem inerten Lösungsmittel bei mässig erhöhter Temperatur von etwa 50 bis 80°C über eine zur Erzielung der gewünschten Reaktion ausreichende Zeitspanne um. Der Fortgang der
50 Reaktion lässt sich durch periodische dünn-schicht-chromatographische Analyse (TLC) des Reaktionsgemisches verfolgen. Die Umsetzung ist beendet, sobald nur mehr wenig oder überhaupt kein als Ausgangsmaterial verwendetes Benzothiophen mehr vorhanden ist.
55 Befindet sich die zu spaltende Methoxygruppe in den Stellungen R_a und/oder R_{1a} , dann lässt sich eine solche Gruppe ohne Beeinflussung einer in der Stellung R_{2a} vorhandenen Methoxygruppe erreichen, indem man das jeweilige Benzothiophen mit Bortribromid umsetzt. Die Reaktion wird in
60 einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenchlorid, vorgenommen. Werden als Ausgangsmaterialien Verbindungen verwendet, bei denen an beiden Stellungen R_a und R_{1a} Methoxygruppen vorhanden sind, dann ist die Frage, welches Produkt man erhält, abhängig von der Reaktionszeit und der
65 Umsetzungstemperatur. Führt man die Umsetzung über eine längere Zeitspanne, beispielsweise eine Zeitspanne von 20 bis 36 Stunden, bei Raumtemperatur durch, dann werden beide Methoxygruppen unter Bildung der Dihydroxyverbindung

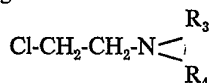
gespalten. Diese Umsetzung lässt sich durch Verkürzen der Reaktionszeit modifizieren, und in diesem Fall erhält man dann ein Gemisch aus Reaktionsprodukten, bei denen entweder die als Substituent R_a oder die als Substituent R_{1a} vorhandene Methoxygruppe abgespalten worden ist. Das jeweils gewünschte Produkt lässt sich aus einem solchen Gemisch dann unter Anwendung üblicher Techniken, wie beispielsweise einem chromatographischen Verfahren, abtrennen.

Wahlweise lässt sich auch ein entsprechendes Endprodukt mit Hydroxylgruppen für die Substituenten R , R_1 und/oder R_2 herstellen, wenn man während der Synthese eine geeignete Hydroxylschutzgruppe verwendet. Hierzu können die Substituenten R_a , R_{1a} und/oder R_{2a} beispielsweise Phenacyloxy oder p-Halogenphenacyloxy sein, wie p-Chlorphenacyloxy oder p-Bromphenacyloxy. Der Phenacylrest irgendeiner solchen Gruppe lässt sich unter Bildung des entsprechenden Hydroxylderivats ohne weiteres abspalten, indem man eine solche Verbindung bei einer Temperatur von etwa 60°C über eine Zeitspanne von etwa einer Stunde mit Zink und Essigsäure behandelt. Die jeweilige Folge von Synthesestufen, die zur Bildung einer Verbindung mit bestimmten Substituenten an bestimmten Stellen führt, ist dem Fachmann geläufig.

Bevorzugte erfindungsgemässe Herstellung von Verbindungen, bei denen die Substituenten R_1 und/oder R_2 für

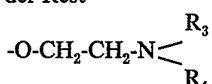


Diese Verbindungen werden durch Umsetzen der in obiger Weise hergestellten entsprechenden Hydroxyverbindung mit einer Verbindung der Formel



hergestellt. Die Umsetzung kann in Gegenwart von Natriumhydrid bei mässig erhöhter Temperatur von etwa 60 bis 80°C durchgeführt werden, und der Fortgang der Reaktion lässt sich dünnsschicht chromatographisch überwachen.

Wahlweise kann der Rest



auch bereits an dem in das Benzothiophen einzuführenden Phenylrest vorhanden sein.

Das Produkt kann in Form seiner freien Base isoliert werden. Durch Behandeln mit einer geeigneten Säure lässt es sich jedoch auch in ein entsprechendes pharmazeutisch unbedenkliches nichttoxisches Säureadditionssalz überführen. Dies lässt sich erreichen, indem man die freie Base entweder in isolierter Form oder im Reaktionsgemisch in üblicher Weise mit der Säure des jeweils gewünschten pharmazeutisch unbedenklichen Salzes behandelt.

Bevorzugte Herstellung von Sulfoxiden

Diese Verbindungen werden erfindungsgemäss erhalten, indem man irgendeines der oben beschriebenen Benzothiophene der Formel I oxidiert. Die Oxidation kann durchgeführt werden, indem man das jeweilige Benzothiophen über eine zur Bildung der Sulfoxidgruppe ausreichende Zeit mit einem Oxidationsmittel, wie m-Chlorperbenzoesäure, umsetzt. Der Fortlauf der Reaktion lässt sich dünnsschicht-chromatographisch überwachen.

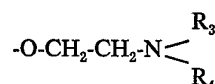
Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen sind wertvolle Heilmittel. Sie zeichnen sich vor allem durch eine ferti-

litätshemmende Wirkung aus und eignen sich daher insbesondere als oral wirksame fertilitätshemmende Mittel bei Vögeln und Säugetieren. Die neuen Verbindungen eignen sich daher zur Steuerung der Tierpopulation sowie als Contraceptiva bei Lebewesen. Ferner lassen sich diese Verbindungen auch zur Bekämpfung schädlicher Tiere verwendet. Hierzu kann man diese Verbindungen beispielsweise in Kombination mit Ködern und/oder Lockmitteln formulieren und an Futterstellen bringen, an die unerwünschte Nagetiere oder sonstige Kleintiere gehen, beispielsweise Canidae, wie Coyoten, Füchse, Wölfe, Schakale und wilde Hunde, sowie Vögel, wie Stare, Möven, Sumpfhornvögel oder Tauben, um auf diese Weise die jeweilige Population hiervon stark zu verringern. Die genannten Verbindungen können aufgrund ihrer Aktivität zur Verringerung der Gefahr für den Flugverkehr verwendet werden, indem man den Vogel- und Tierbestand auf Rollbahnen und in der Umgebung von Flugplätzen reduziert. Ferner lassen sich diese Verbindungen zur Verringerung der Population unerwünschter Vögel und Tiere verwenden, um auf diese Weise Krankheiten und ihre Ausbreitung zu verhindern, und sie können zur Verringerung von Schäden an Bauwerken in Land und Stadt verwendet werden.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können als solche verabreicht werden, oder sie lassen sich auch nach entsprechender Compoundierung und Formulierung zu pharmazeutischen Zubereitungen in Einheitsdosierungsform oral oder parenteral verabfolgen. Zur Compoundierung oder Formulierung können organische oder anorganische Feststoffe und/oder Flüssigkeiten, bei denen es sich um pharmazeutisch unbedenkliche Träger handelt, eingesetzt werden. Hierzu geeignete Trägermaterialien sind dem Fachmann bekannt. Entsprechende Zubereitungen können zu Tabletten, Pulvergranulaten, Kapseln, Suspensionen oder Lösungen verarbeitet werden.

Die beschriebenen neuen Verbindungen führen bei Verabreichung in wirksamer Menge zu einer Trächtigkeitsblockierung bei Säugetieren. Die übliche Tagesdosis beträgt etwa 0,04 bis 20 mg Wirkstoff pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers. Die bevorzugte Tagesdosis macht etwa 0,04 bis 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers aus.

Es wurde festgestellt, dass bestimmte neue Verbindungen ferner auch gegen Tumore wirksam sind. Eine solche antitumorale Wirksamkeit weisen im allgemeinen diejenigen Verbindungen auf, bei denen der Substituent R_2 für



steht.

Einzelbeispiele für erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind folgende:

- 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-(4-Isopropoxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-(4-tert.-Butyloxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-(4-Pentyloxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-[4-(2-Hexamethyleniminoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-[4-(2-Morpholinoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-4-Äthoxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen;
- 2-Phenyl-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen;
- 2-Phenyl-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen;

- 2-Phenyl-3-benzoyl-6-äthoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-isopropoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-n-propoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-n-butoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-isobutoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-tert.-butoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-pentyloxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoyl-6-äthoxybenzothiophen;
 2-(4-Isopropoxyphenyl)-3-benzoyl-6-propoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-tert.-Butoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Formyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Propionyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Propoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-[4-(2-Morpholinoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-tert.-butoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-tert.-butoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-(4-äthoxybenzoyl)benzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen;
 2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-propoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-n-propoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-n-Propoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen;
 2-(4-Formyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Propionyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-tert.-butoxybenzothiophen;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Di-n-propylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Hexamethyleniminoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Isopropoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)-6-propoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Dibutylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-pentyloxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-n-propoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-tert.-butoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Formyloxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen;

- 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4 (2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-propoxybenzothiophen;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-tert.-butoxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-pentyloxybenzothiophen;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Isopropoxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-tert.-Butyloxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Pentyloxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Hexamethyleniminoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Morpholinoäthoxy)phenyl]-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-benzoylbenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-isopropoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-n-propoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-n-butoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-isobutoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-tert.-butoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-benzoyl-6-pentyloxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-benzoyl-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Isopropoxyphenyl)-3-benzoyl-6-propoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-tert.-Butoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Formyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Propionyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Propoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Morpholinoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-tert.-butoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-tert.-butoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-(4-äthoxybenzoyl)benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-propoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-n-propoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-n-Propoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Äthoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Formyloxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Propionoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-tert.-butoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Di-n-propylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Hexamethyleniminoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Isopropoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Acetoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)-6-propoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dibutylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-äthoxybenzoyl)-6-pentyloxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Piperidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-n-propoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-tert.-butoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-pentyloxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Formyloxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Dimethylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-dimethylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-propoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid;

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-tert.-butoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-pentyloxybenzothiophen-1-oxid;
 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen-1-oxid;
 2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-äthoxybenzothiophen-1-oxid.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert.

Herstellung typischer Schlüsselverbindungen

(A) 2-Phenylbenzothiophen

300 ml Pyridin werden mit 150 g (0,75 Mol) α -Bromacetophenon und 83 g (0,75 Mol) Thiophenol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird sechs Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Anschliessend verdampft man das Pyridin und löst den Rückstand in Äthylacetat. Die Äthylacetatlösung wird gründlich mit 1-normaler Natriumhydroxidlösung sowie 1-normaler Chlorwasserstoffsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem braunen Öl eingedampft. Durch Umkristallisieren des braunen Öls aus Alkohol bei einer Temperatur von 0°C erhält man 116 g (68 %) α -(Phenylthio)acetophenon in Form weisser Kristalle, die bei 52 bis 53°C schmelzen.

Analyse für: $C_{14}H_{12}OS$

berechnet: C 73,65 H 5,30 O 7,01 S 14,04

gefunden: C 73,46 H 5,50 O 7,25 S 14,30

Das obige Produkt cyclisiert man dann unter gleichzeitiger Isomerisierung der Phenylgruppe von Stellung 3 in Stellung 2 des Benzothiophens in folgender Weise:

Man gibt α -(Phenylthio)acetophenon (63,8 g) bei einer Temperatur von 100°C zu 450 g Polyphosphorsäure. Das Reaktionsgemisch wird dann 3 Stunden auf eine Temperatur von 190°C erhitzt. Sodann versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eis. Anschliessend wird das Produkt aus dem Gemisch mit Äther extrahiert. Der Äther wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter Bildung eines lohfarbenen Feststoffes verdampft. Durch nachfolgendes Umkristallisieren des Produkts aus einem Gemisch aus Aceton und Alkohol erhält man 35,2 g (60 %) der Titelverbindung, die bei 171 bis 172°C schmilzt.

(B) 2-(4-Methoxyphenyl)benzothiophen

Aus 45,8 g (0,2 Mol) p-Methoxyphenacylbromid und 22,0 g Thiophenol in Äthanol stellt man ein Gemisch her. Das Gemisch wird gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 12 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser versetzt. Nach etwa 30 Minuten langem Rühren fällt ein Feststoff aus. Der Feststoff wird abfiltriert und in Äther gelöst. Die Lösung wird getrocknet, konzentriert, gekühlt und filtriert, wodurch man α -(Phenylthio)-4-methoxyacetophenon erhält, das bei 83 bis 85°C schmilzt.

Analyse für: $C_{15}H_{14}O_2S$

berechnet: C 69,74 H 5,46

gefunden: C 69,52 H 5,48

Das in obiger Weise hergestellte Produkt wird dann unter gleichzeitiger Isomerisierung wie bei dem oben beschriebenen Verfahren A cyclisiert, indem man es in einem Ölbad mit Polyphosphorsäure auf eine Temperatur von bis zu etwa 110°C erhitzt. Das Gemisch wird unter Rühren eine Stunde auf etwa 100 bis 110°C gehalten. Anschliessend wird das Gemisch abgekühlt und mit Wasser versetzt. Das wässrige Gemisch wird mit Chloroform extrahiert, worauf man die Chloroformschicht abtrennt, trocknet und konzentriert. Der dabei

aus dem Gemisch ausfallende Feststoff wird abfiltriert, wodurch man 6,0 g der Titelverbindung erhält, die bei 188 bis 190°C schmilzt. Das Produkt wird dann durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt.

Analyse für: $C_{15}H_{12}OS$

berechnet: C 74,97 H 5,03 O 6,66

gefunden: C 74,69 H 5,19 O 6,75

(C) 2-(4-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzothiophen

700 ml Äthanol werden mit 50,0 g (0,356 Mol) m-Methoxythiophenol versetzt. Das Gemisch versetzt man zunächst mit 20 g (0,36 Mol) Kaliumhydroxidplättchen und hierauf mit 82,5 g (0,36 Mol) α -Brom-4-methoxyacetophenon in kleinen Mengen. Die gesamte Zugabe wird bei einer Temperatur von etwa 25°C durchgeführt. Nach beendeter Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Sodann verdampft man das Äthanol und nimmt das dabei als Rückstand erhaltene braune Öl in 2 Liter Wasser und 1,5 Liter Äther auf. Die Ätherschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der dabei erhaltene kristalline Rückstand wird in einem Mischer unter Verwendung eines 3:1-Gemisches aus Äther und Petroläther homogenisiert. Durch Abfiltrieren und Trocknen des dabei erhaltenen Feststoffes gelangt man zu 78,5 g (76%) α -(3-Methoxyphenylthio)-4-methoxyacetophenon in Form pinkfarbener Kristalle, die bei 53 bis 54°C schmelzen.

Analyse für: $C_{16}H_{16}O_3S$

berechnet: C 66,64 H 5,59 O 16,64 S 11,12

gefunden: C 66,55 H 5,87 O 16,82 S 10,86

Das obige Produkt wird dann unter gleichzeitiger Isomerisierung cyclisiert, indem man 50 g (0,173 Mol) des Produkts zu 250 g Polyphosphorsäure gibt, die auf etwa 95°C vorerwärmt ist. Das Gemisch wird kräftig gerührt, wobei die Temperatur auf etwa 115 bis 120°C steigt. Eine dünnschichtchromatographische Überwachung zeigt, dass die Umsetzung innerhalb etwa 5 Minuten beendet ist. Nach 30 Minuten versetzt man das Reaktionsgemisch mit Eis. Die Temperatur steigt hierauf auf etwa 130°C, und zu dieser Zeit gibt man weiteres Eis zu. Hierbei entstehen Kristalle. Im Anschluss daran versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und sammelt das entstandene Produkt durch Filtrieren. Der erhaltene lohfarbene Feststoff wird in heissem Methanol aufgeschlämmt, worauf man die Aufschlämmung abkühlt und filtriert. Durch anschliessendes Umkristallisieren des hierbei erhaltenen Feststoffes aus 2,5 Liter Äthylacetat erhält man 30 g der Titelverbindung, die bei 193 bis 194°C schmilzt.

Analyse für: $C_{16}H_{14}O_2S$

berechnet: C 71,08 H 5,22 O 11,84 S 11,86

gefunden: C 71,03 H 5,30 O 11,81 S 11,60

Präparat 1

2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen

75 ml 1,2-Dichloräthan werden mit 7,0 g (0,033 Mol) 2-Phenylbenzothiophen und 5,80 g (0,034 Mol) 4-Anisoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Temperatur von 0°C gekühlt und mit 4,65 g (0,035 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde gerührt und anschliessend mit Eis versetzt. Die erhaltene organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit 250 ml Methanol und 10 ml 5-normaler Natriumhydroxidlösung. Das Gemisch wird 30 Minuten auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann eingedampft, worauf man den Rückstand mit Äther sowie Wasser versetzt. Die Ätherschicht wird abgetrennt und der Reihe nach mit 1-normaler Natriumhydroxidlösung 1-normaler Chlorwasserstoffsäure und wäss-

riger Natriumchloridlösung gewaschen. Sodann wird die Ätherschicht über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch anschliessendes Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol unter Verwendung von Aktivkohle erhält man 7,7 g (67%) 2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen in Form hell lohfarbener Kristalle, die bei 107 bis 109°C schmelzen. Massenspektrum: berechnet 344, gefunden 344.

Präparat 2

2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen

Aus 4,0 g (0,012 Mol) des Produkts gemäss Präparat 1 und 20 g Pyridinhydrochlorid wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird 1 Stunde auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das heisse Reaktionsgemisch wird anschliessend über ein Eis-Wasser-Gemisch in einen Mischer gegossen, worauf man die erhaltenen Kristalle sammelt. Die Kristalle werden in Äthylacetat gelöst, und die Äthylacetatlösung wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschliessend chromatographiert man die Äthylacetatschicht rasch über Silicagel unter Verwendung von Äthylacetat als Eluiermittel. Das Äthylacetateluan wird eingedampft, wodurch man ein lohfarbenes Öl erhält, das beim Stehen langsam kristallisiert. Durch Umkristallisieren des dabei erhaltenen Produkts aus einem Gemisch aus Methanol und Wasser und nachfolgendes Vakuumtrocknen erhält man 2,79 g (73%) der Titelverbindung in Form fahl lohfarbener Kristalle, die bei 163 bis 165°C schmelzen.

Analyse für: $C_{21}H_{14}O_2S$

berechnet: C 76,34 H 4,27 O 9,68 S 9,70

gefunden: C 76,31 H 4,48 O 9,76 S 9,70

Massenspektrum: berechnet 330, gefunden 330.

Präparat 3

2-Phenyl-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen

Aus 100 g (0,788 Mol) Oxalylchlorid in 100 ml 1,2-Dichloräthan wird ein Gemisch hergestellt. Man hält die Lösung auf einer Temperatur von 25°C und versetzt sie dann tropfenweise mit einem Gemisch aus 25 g (0,179 Mol) m-Methoxythiophenol in 50 ml 1,2-Dichloräthan. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch 1 Stunde auf Rückflusstemperatur, worauf man es über Nacht rührt. Im Anschluss daran verdampft man Lösungsmittel und Überschuss an Oxalylchlorid und gibt hierauf 100 ml frisches 1,2-Dichloräthan zu. Das Reaktionsgemisch wird dann auf eine Temperatur von 0°C gekühlt und in drei Portionen mit 23,8 g (0,178 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Hierauf wird das 1,2-Dichloräthan vom Gemisch abgedampft, wodurch gelb-orange Kristalle entstehen. Die Kristalle werden bei einer Temperatur von 40°C unter Vakuum getrocknet, wodurch man 31,2 g (89%) 6-Methoxy-2,3-dioxo-2,3-dihydrobenzothiophen erhält. Eine analytische Probe dieses Materials wird aus einem Gemisch aus Methanol und Wasser umkristallisiert, wodurch man zum reinen Produkt gelangt, das bei 165 bis 166°C schmilzt.

31,0 g (0,159 Mol) des obigen Dioxobenzothiophens und 24,8 g (0,234 Mol) Natriumcarbonat werden zu 350 ml siedendem Wasser gegeben. Das Gemisch wird in noch heissem Zustand mit einer Lösung von 79,4 g (0,466 Mol) α -Chlorphenylessigsäure und 37,0 g (0,349 Mol) Natriumcarbonat in 500 ml Wasser versetzt. Die letztgenannte Lösung stellt man vorher bei einer Temperatur von 0°C her. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 5 Minuten erhitzt, mit Aktivkohle versetzt und dann auf 30°C abgekühlt. Hierauf wird das Gemisch filtriert und das Filtrat durch Zusatz von

100 ml 12-normaler Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Es fällt ein gelbes Öl aus, das beim Stehen kristallisiert. Das Gemisch wird in einem Mischer homogenisiert, mit Wasser gewaschen, filtriert und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C unter Vakuum getrocknet, wodurch man 53,9 g (98 %) α -(2-Carboxycarbonyl-5-methoxyphenylthio)phenylelessigsäure erhält.

Analyse für: $C_{17}H_{14}O_6S$

berechnet: C 58,95 H 4,07 O 27,72 S 9,26

gefunden: C 58,83 H 4,13 O 27,89 S 9,03

Aus 53 g (0,153 Mol) der obigen Phenylelessigsäure und 63 g (0,765 Mol) wasserfreiem Natriumacetat in 780 g (7,65 Mol) Essigsäureanhydrid wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird gerührt, langsam auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann 15 Minuten bei Rückflusstemperatur gehalten. Im Anschluss daran hydrolisiert man das überschüssige Essigsäureanhydrid durch sorgfältige tropfenweise Zugabe von 1 Liter Wasser. Das erhaltene Gemisch wird auf Eis gegossen und durch Zusatz von Eis auf 3,5 Liter verdünnt. Der entstandene braune Niederschlag wird abfiltriert und gründlich mit kaltem Wasser gewaschen. Der hierbei erhaltene feuchte Feststoff wird ohne weitere Reinigung für die nächste Verfahrensstufe verwendet. Die Analyse einer Probe dieses Produkts zeigt, dass es sich dabei um ein Gemisch aus dem gewünschten 2-Phenyl-3-carbonyl-6-methoxybenzothiophen und seinem Vorläufer, nämlich 2-Phenyl-3-acetoxy-6-methoxy-2,3-dihydrobenzothiophen-2,3-dicarbonsäureanhydrid handelt.

Das in obiger Weise erhaltene feuchte Produkt wird dann in einem Gemisch aus 700 ml 2-normaler Natriumhydroxidlösung und 250 ml Äthanol 20 Minuten auf Rückflusstemperatur erhitzt. Hierauf verdampft man das Äthanol, versetzt das erhaltene Material mit Eis und Wasser und säuert das Gemisch durch Zugabe von 250 ml 6-normaler Chlorwasserstoffsäure bei einer Temperatur von 0°C an. Der dabei erhaltene lohfarbene Feststoff wird abfiltriert. Durch Umkristallisieren dieses Feststoffes aus Methanol gelangt man zu 31,2 g (71 %) 2-Phenyl-3-carboxyl-6-methoxybenzothiophen. Schmelzpunkt 196 bis 199°C.

Analyse für: $C_{16}H_{12}O_3S$

berechnet: C 67,59 H 4,25 O 16,88 S 11,28

gefunden: C 67,38 H 4,47 O 16,85 S 11,16

Massenspektrum: berechnet 284, gefunden 284.

10,0 g (0,0352 Mol) des obigen Produkts werden in das entsprechende Säurechlorid überführt, indem man dieses Material mit 8,3 g (0,07 Mol) Thionylchlorid und 2 Tropfen Pyridin in 200 ml wasserfreiem Äther 12 Stunden bei einer Temperatur von 25°C rührt. Äther und überschüssiges Thionylchlorid werden anschliessend verdampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Benzol versetzt, worauf man das Gemisch zur Trockne eindampft und die Behandlung mit Benzol wiederholt.

Das erhaltene Säurechlorid wird in 100 ml trockenem Äther gelöst. Die Lösung versetzt man dann mit einer Suspension von Diphenylcadmium (hergestellt durch Zugabe von 5,7 g (0,031 Mol) Cadmiumchlorid zu 100 ml Äthyläther, der 0,07 Mol phenylmagnesiumbromid enthält, bei einer Temperatur von 25°C). Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 15 Minuten auf Rückflusstemperatur erhitzt. Hierauf versetzt man das Gemisch mit Eis, trennt die erhaltene Ätherschicht ab und wäscht sie der Reihe nach mit 1-normaler Chlorwasserstoffsäure, 1-normaler Natriumhydroxidlösung und wässriger Natriumchloridlösung. Durch anschliessendes Trocknen der Ätherlösung über Magnesiumsulfat und nachfolgendes Verdampfen erhält man 12,3 g gelbe Kristalle. Die Kristalle werden aus einem Gemisch aus 200 ml Benzol und 40 ml Hexan umkristallisiert. Hierbei erhält man eine erste Ernte (6,4 g) und eine zweite Ernte (2,2 g), was insgesamt

eine Ausbeute von 71 % ergibt. Durch entsprechendes Umkristallisieren stellt man eine analytische Probe von 2-Phenyl-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen her, das dann bei 108 bis 110°C schmilzt.

5 Analyse für: $C_{22}H_{16}O_2S$

berechnet: C 76,72 H 4,68 O 9,29 S 9,31

gefunden: C 76,65 H 4,92 O 9,56 S 9,33

Massenspektrum: berechnet 344, gefunden 344.

10

Präparat 4

2-Phenyl-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen

Aus 6,0 g (0,017 Mol) des Produkts gemäss Präparat 3 und 25 g Pyridinhydrochlorid wird ein Gemisch hergestellt.

15 Das Gemisch wird 1 Stunde auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann, wie im Beispiel 2 beschrieben, behandelt und chromatographiert, wodurch man gelbe Kristalle erhält. Die Kristalle werden in heissem Aceton gelöst, worauf man die Lösung mit Methanol versetzt und das Aceton abdampft. Das zurückbleibende Gemisch wird auf ein Volumen von etwa 100 ml eingedampft und dann mit 10 ml heissem Wasser versetzt. Das Gemisch wird abgekühlt und durch Kratzen an der Gefässwand angeimpft, wodurch man 4,4 g (76 %) 2-Phenyl-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen in Form hell goldfarbener Kristalle erhält, die bei 221 bis 222°C schmelzen.

25 Analyse für: $C_{21}H_{14}O_2S$

berechnet: C 76,34 H 4,27 O 9,68 S 9,70

gefunden: C 76,18 H 4,39 O 9,40 S 9,85

30

Präparat 5

2-Phenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen

Nach der in Präparat 3 beschriebenen Arbeitsweise werden 10,0 g (0,0352 Mol) 2-Phenyl-3-carboxyl-6-methoxybenzothiophen hergestellt und in das entsprechende Säurechlorid überführt.

Das erhaltene Säurechlorid wird in 150 ml 1,2-Dichloräthan gelöst. Die Lösung wird mit 3,89 g (0,035 Mol) Anisol versetzt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und mit 4,80 g (0,036 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei einer Temperatur von 0°C gerührt. Im Anschluss daran wird das Reaktionsgemisch mit Eis versetzt, die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch man ein gelbes Öl erhält, das aus Methanol kristallisiert. Auf diese Weise gelangt man zu 11,60 g (88 %) der Titelverbindung in Form nahezu farbloser Kristalle, die bei 132 bis 132,5°C schmelzen.

45 Analyse für: $C_{23}H_{18}O_3S$

berechnet: C 73,77 H 4,85 O 12,92 S 8,56

gefunden: C 74,02 H 4,97 O 13,05 S 8,38

50

Präparat 6

2-Phenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen

Nach dem in Präparat 2 beschriebenen Demethylierungsverfahren entmethyliert man 7,0 g (0,0187 Mol) des Produkts von Beispiel 5, wodurch man 5,72 g (88 %) der Titelverbindung erhält, die bei 245 bis 246°C schmilzt.

60 Analyse für: $C_{21}H_{14}O_3S$

gefunden: C 72,58 H 4,24 O 13,82 S 9,40

gefunden: C 72,58 H 4,24 O 13,82 S 9,40

Massenspektrum: berechnet 346, gefunden 346.

65

Präparat 7

2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen

300 ml 1,2-Dichloräthan werden bei einer Temperatur von 0°C mit 6,0 g (0,022 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzothiophen versetzt.

oxybenzothiophen und 3,10 g (0,022 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Das Gemisch wird kräftig gerührt und dann in kleinen Anteilen mit 3,2 g (0,024 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Die erhaltene rote Lösung wird 1 Stunde gerührt und anschliessend mit Wasser versetzt. Die gelb-orange Schicht wird abgetrennt und dann mit 200 ml 1-normaler Natriumhydroxidlösung sowie mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Gemisch wird über Kaliumcarbonat getrocknet und dann zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wodurch man einen fahl gelben Feststoff erhält. Dieser Feststoff wird chromatographisch über Silicagel unter Verwendung von Benzol und 5% Äthylacetat im Benzol als Eluiermittel gereinigt. Die jeweils geeigneten Fraktionen ergeben das gewünschte Produkt in Form gelber Kristalle. Durch Umkristallisieren dieses Produkts aus Methanol erhält man 3,5 g (42%) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiophen, das bei 110,5 bis 111°C schmilzt.

Präparat 8

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen

Durch Demethylieren von 2,5 g (0,0067 Mol) des Produkts von Präparat 7 nach dem in Präparat 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 10 g Pyridinhydrochlorid erhält man 2,1 g (91%) der Titelverbindung, die bei 203 bis 205°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse für: $C_{21}H_{14}O_3S$

berechnet: C 72,81 H 4,07 O 13,86 S 9,26

gefunden: C 72,54 H 4,09 O 13,80 S 9,23

Massenspektrum: berechnet 346, gefunden 346.

Präparat 9

2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen

Aus 10,0 g (0,037 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzothiophen in 700 ml 1,2-Dichloräthan wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und dann tropfenweise mit einem Gemisch von 6,31 g (0,037 Mol) 4-Anisoylchlorid und 5,07 g (0,038 Mol) Aluminiumchlorid in 1,2-Dichloräthan versetzt. Das Gemisch wird etwa 2 Stunden bei einer Temperatur von etwa 0°C gerührt. Im Anschluss daran giesst man das Gemisch auf eine Mischung aus Eis und Wasser. Die organische Schicht wird von der wässrigen Schicht abgetrennt, worauf man die wässrige Schicht mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird zur organischen Schicht gegeben, die man zuerst mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und anschliessend mit Wasser wäscht. Der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch man das rohe Reaktionsprodukt in Form eines Öls erhält. Das Öl wird in 500 ml Methanol gelöst und mit 15 ml 5-normaler Natriumhydroxidlösung versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 30 Minuten auf Rückflusstemperatur erhitzt, worauf man das Methanol verdampft. Der Rückstand wird in Äther extrahiert, worauf man die Ätherschicht zuerst mit wässriger Natriumchloridlösung und anschliessend mit Wasser wäscht. Die Ätherschicht wird abgetrennt und eingedampft, wodurch man 14,6 g eines gelben öligen Rohprodukts erhält. Die chromatographische Reinigung dieses Produkts führt zu 13,9 g (93%) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen in Form eines gelben Öls.

Analyse für: $C_{24}H_{20}O_4S$

berechnet: C 71,25 H 4,98 O 15,82 S 7,93

gefunden: C 71,25 H 4,90 O 15,78 S 7,65

Massenspektrum: berechnet 404, gefunden 404.

Präparat 10

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiophen

Aus 53 g des Produkts von Präparat 9 in trockenem Chloroform wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird auf 10°C gekühlt und mit 75 g Bortribromid versetzt. Das Gemisch wird dann 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Gemisch in Wasser gegossen, worauf man die Chloroformschicht abtrennt und die wässrige Schicht mit weiterem Chloroform extrahiert, das zur abgetrennten Chloroformschicht gegeben wird. Das erhaltene Chloroformgemisch wird filtriert, und das Filtrat dampft man zur Trocknung ein. Der Rückstand wird in Benzol gelöst, worauf man die Benzollösung filtriert, zur Trockne eindampft und den Rückstand über Silicagel unter Verwendung von 10% Äther in Benzol als Eluiermittel chromatographiert. Diejenigen materialhaltigen Fraktionen, die den gleichen R_f -Wert haben, werden vereinigt und über Aluminiumoxid rechromatographiert, wozu man als Lösungsmittel zuerst Äther und anschliessend ein Gemisch aus 10% Methanol in Äther verwendet. Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung (5,8 g) schmilzt bei 138 bis 140°C.

Analyse für: $C_{22}H_{16}O_4S$

berechnet: C 70,20 H 4,28 O 17,00

gefunden: C 70,46 H 4,50 O 16,87

Präparat 11

2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-citrat

50 g (0,328 Mol) p-Hydroxybenzoesäuremethylester in 250 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (DMF) werden mit 68 g (0,4 Mol) N-(2-Chloräthyl)pyrrolidinhydrochlorid versetzt. Das erhaltene Gemisch wird portionsweise mit 19,2 g (0,8 Mol) Natriumhydrid versetzt. Das Gemisch schäumt auf. Sobald die Schaumbildung nachgelassen hat, erhitzt man das Reaktionsgemisch 72 Stunden auf eine Temperatur von 80°C. Durch anschliessende tropfenweise Zugabe von 50 ml Methanol wird überschüssiges Natriumhydroxid zersetzt. Hierauf verdampft man die Lösungsmittel vom erhaltenen Gemisch und löst den dabei anfallenden Rückstand in einem Gemisch aus Äthylacetat und Eiswasser. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, dreimal mit jeweils 50 ml wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Bildung eines dunkelbraunen Öls eingedampft. Das Öl wird in Äther gelöst, und die Ätherlösung extrahiert man mit 400 ml 1-normaler Chlorwasserstoffsäure. Der Chlorwasserstoffsäureextrakt wird zweimal mit jeweils 500 ml Äther gewaschen, auf eine Temperatur von 0°C abgekühlt und durch Zusatz von 250 ml 2-normaler Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Das alkalische Gemisch wird mit Äther extrahiert, und durch Trocknen des Ätherextrakts über Magnesiumsulfat und anschliessendes Destillieren erhält man 53 g (65%) 4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)benzoesäuremethylester in Form eines nahezu farblosen Öls, das bei 151 bis 155°C/0,1 mm Hg siedet.

150 ml Methanol versetzt man mit 30,5 g (0,122 Mol) des obigen Esters und mit 61,2 ml 2-normaler Natriumhydroxidlösung. Das Gemisch wird 12 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt, abgekühlt und dann zur Trockne eingedampft. Der erhaltene weisse Rückstand wird in Wasser gelöst und die Lösung mehrmals in Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wird mit 42 ml (0,25 Mol) 6-normaler Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die erhaltene saure Lösung wird auf etwa 300 ml eingengt, auf einem Dampfbad bis zur Bildung einer klaren Lösung erhitzt und dann auf 5°C gekühlt. Die dabei anfallenden weissen Kristalle werden gesammelt, mit

Eiswasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wodurch man zu 29,1 g (87,5 %) 4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)benzoesäurehydrochlorid gelangt, das bei 255 bis 260°C schmilzt.

Analyse für: $C_{13}H_{16}ClNO_3$

berechnet: C 57,46 H 6,68 N 5,15 Cl 13,05

gefunden: C 57,24 H 6,75 N 5,11 Cl 13,07

50 ml Benzol werden mit 5,0 g (0,018 Mol) der obigen Benzoesäure und mit 25 ml Thionylchlorid (0,35 Mol) versetzt. Das Gemisch wird unter Zugabe von zwei Tropfen Dimethylformamid zwei Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Säure geht unter Bildung einer fahl gelben Lösung in Lösung. Das Gemisch wird zur Trockne eingedampft, und den Rückstand versetzt man mit 50 ml 1,2-Dichloräthan. Das Gemisch wird erneut zur Trockne eingedampft. Das dabei erhaltene weisse kristalline Hydrochlorid versetzt man mit 150 ml 1,2-Dichloräthan, 2,4 g (0,018 Mol) Aluminiumchlorid und 3,78 g (0,018 Mol) 2-Phenylbenzothiophen. Auf diese Weise gelangt man zu einer dunklen Lösung. Es werden weitere 2,4 g Aluminiumchlorid zugegeben, und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Aus der entstehenden rot-braunen Lösung entweicht Chlorwasserstoff. Das Gemisch wird mit Eis versetzt, worauf man es durch Zusatz von 5-normaler Natriumhydroxidlösung alkalisch macht und anschliessend eindampft. Der erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, worauf man die Äthylacetatlösung zuerst mit 2-normaler Natriumhydroxidlösung und anschliessend mit Wasser wäscht. Die Äthylacetatlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird über Silicagel chromatographiert, wodurch man 6,2 g (81 %) der freien Base der Titelverbindung erhält. Die freie Base wird durch Zugabe von 3,05 g Zitronensäure in 60 ml Methyläthylketon in das entsprechende Citrat überführt, wobei man 8,23 g der Titelverbindung erhält.

Analyse für: $C_{33}H_{33}NO_3S$

berechnet: C 63,96 H 5,37 N 2,26

gefunden: C 63,37 H 5,25 N 2,18

Präparat 12

2-Phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-citrat

200 ml 1,2-Dichloräthan werden mit 6,72 g (0,035 Mol) 2-Pyrrolidinoäthoxybenzol versetzt (hergestellt durch Behandeln von Phenol mit 1-Pyrrolidino 2-chloräthanhydrochlorid in Gegenwart von Natriumhydrid und wasserfreiem Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0°C). Das erhaltene Gemisch wird auf 0°C gekühlt und dann zur Umwandlung desamins in das Hydrochlorid mit überschüssigem Chlorwasserstoff versetzt. Die erhaltene Lösung wird zur Trockne eingedampft, und den hierbei anfallenden weissen kristallinen Rückstand suspendiert man in 200 ml 1,2-Dichloräthan. Zu diesem Gemisch gibt man anschliessend ein Säurechloridderivat, das man aus 10,0 g (0,035 Mol) 2-Phenyl-3-carboxyl-6-methoxybenzothiophen herstellt. Das erhaltene Gemisch wird auf 0°C gekühlt und mit 4,8 g (0,036 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Die auf diese Weise erhaltene hellbraune Lösung wird mit weiteren 4,8 g Aluminiumchlorid versetzt. Unter Entweichen von Chlorwasserstoff entsteht eine gelb-braune Lösung. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, dann mit Eis versetzt und anschliessend durch Zugabe von 5-normaler Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Das erhaltene Gemisch wird eingedampft, und den Rückstand löst man in einem Gemisch aus Äthylacetat und Wasser mit Hilfe einer geringen Menge Chloroform. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 2-normaler Natriumhydroxidlösung gewaschen. Das Produkt wird aus der organischen Schicht unter Verwendung von überschüssiger 0,05-normaler Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Chlorwasserstoff-

säureextrakt wird mit Äther gewaschen und dann durch Zusatz 5-normaler Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Das erhaltene Produkt wird in Äthylacetat extrahiert, worauf man die Äthylacetatlösung über Magnesiumsulfat trocknet, filtriert und eindampft. Auf diese Weise erhält man 6,75 g der Titelverbindung in Form der freien Base. Durch Behandeln mit 3,0 g Zitronensäure und 60 ml Aceton wird diese freie Base in das Citratsalz überführt. Durch Verdampfen des Acetons und Behandeln des Rückstands mit Äther erhält man sofort 8,85 g (39 %) der Titelverbindung in Form eines kristallinen Feststoffs.

Analyse für: $C_{34}H_{35}NO_{10}S$

berechnet: C 62,85 H 5,43 N 2,16 S 4,94

gefunden: C 62,95 H 5,48 N 1,99 S 5,05

Präparat 13

2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen

250 ml 1,2-Dichloräthan werden mit 15,0 g (0,0625 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)benzothiophen, 10,74 g (0,063 Mol) Anisoylchlorid und 8,4 g (0,063 Mol) Aluminiumchlorid versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde auf einer Temperatur von 0°C gehalten. Die dünnschicht-chromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches ergibt, dass noch eine Spur des als Ausgangsmaterial verwendeten Benzothiophens vorhanden ist. Es werden weitere 1,1 g Anisoylchlorid und 0,8 g Aluminiumchlorid zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wird eine weitere Stunde gerührt. Durch anschliessendes Aufarbeiten des Reaktionsgemisches nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren gelangt man zu 22,7 g (97 %) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen, das bei 124 bis 126°C schmilzt.

Analyse für: $C_{23}H_{18}O_3S$

berechnet: C 73,77 H 4,85 O 12,82 S 8,56

35 gefunden: C 73,68 H 4,95 O 13,01 S 8,38

Massenspektrum: berechnet 374, gefunden 374.

Präparat 14

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen

500 ml Chloroform werden mit 15,0 g (0,040 Mol) des nach Präparat 13 erhaltenen Benzothiophens versetzt. Das Gemisch wird auf einer Temperatur von 25°C gehalten und mit 17,9 g (0,071 Mol) Bortribromid versetzt. Das Gemisch wird dann 36 Stunden gerührt und mit Wasser sowie Eis versetzt, worauf man das ganze 4 Stunden auf eine Temperatursumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch man 15,2 g eines braunen Öls erhält. Das Öl wird über eine 2,5 × 30 cm messende Silicagelsäule unter Verwendung eines Gradienten aus 1500 ml Benzol und 1500 ml 10%igem Äthylacetat in Benzol chromatographiert, wodurch man zu 9,21 g (64 %) 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen gelangt.

Beispiel 1

2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen-citrat

100 ml Dimethylformamid werden bei einer Temperatur von 0°C mit 9,2 g (0,0256 Mol) des nach Präparat 14 erhaltenen Benzothiophens sowie mit 4,35 g (0,0256 Mol) N-(2-Chloräthyl)pyrrolidinhydrochlorid versetzt. Das erhaltene Gemisch wird mit 1,44 g (0,060 Mol) Natriumhydrid versetzt, worauf man das Ganze 4 Stunden auf eine Temperatur von 70°C erhitzt. Die dünnschicht-chromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigt, dass noch Ausgangsmaterial vorhanden ist. Das Gemisch wird anschliessend mit 0,72 g Natriumhydrid versetzt und 1 Stunde auf 80°C

erhitzt. Hierauf wird das Gemisch abgekühlt und mit Eis versetzt. Anschliessend verdampft man das Dimethylformamid und versetzt den Rückstand mit Wasser sowie Äther. Die Ätherschicht wird abgetrennt, zweimal mit jeweils 50 ml 2 normaler Natriumhydroxidlösung und anschliessend mit 50 ml wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Durch nachfolgendes Trocknen der Ätherschicht über Kaliumcarbonat und anschliessendes Eindampfen gelangt man zu 9,3 g (80 %) eines gelben Öls. Das gelbe Öl wird in 50 ml heissem Methyläthylketon gelöst, und die Lösung versetzt man mit 4,28 g (0,02035 Mol) Zitronensäuremonohydrat in 50 ml heissem Methyläthylketon. Anschliessend verdünnt man das Gemisch mit 400 ml Äther und lässt es bei einer Temperatur von 0°C stehen, worauf 11,0 g (64 %) der Titelverbindung in Form weisser Kristalle gesammelt werden, die bei 86 bis 92°C schmelzen.

Analyse für: $C_{34}H_{37}NO_{11}S$

ber.: C 61,16 H 5,59 N 2,10 O 26,36 S 4,80

gef.: C 61,43 H 5,46 N 2,26 O 26,58 S 4,62

Beispiel 2

2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-Methoxybenzoyl)-benzothiophen

75 ml Wasser werden mit 3,33 g (0,005 Mol) des Produkts von Beispiel 1 versetzt. Zusammen mit etwas Eis versetzt man das Gemisch dann mit 150 ml Äther und anschliessend allmählich unter Schütteln mit 10,0 ml 2-normaler Natriumhydroxidlösung. Die Ätherschicht wird abgetrennt, mit 25 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft. Durch Trocknen dieses Öls unter Vakuum bei einer Temperatur von 40°C erhält man 2,21 g (97 %) der Titelverbindung.

Analyse für: $C_{28}H_{27}NO_3S$

berechnet: C 73,50 H 5,95 N 3,06 S 7,01

gefunden: C 73,35 H 5,96 N 3,00 S 7,06

Beispiel 3

2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)-benzothiophenhydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 1 (3,33 g, 0,005 Mol) wird nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren in die entsprechende freie Base überführt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt löst man in 50 ml Methylenchlorid. Das Gemisch wird auf eine Temperatur von 0°C gekühlt und mit überschüssigem trockenem Chlorwasserstoff versetzt. Die Methylenchloridlösung wird eingedampft, und den Rückstand trocknet man unter Vakuum bei einer Temperatur von 40°C, wodurch man 2,31 g (94 %) der Titelverbindung in Form eines weissen Schaums erhält.

Präparat 15

2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)-benzothiophen

50 ml trockenes Dimethylformamid werden mit 1,2 g (2,6 mMol) des Produkts von Beispiel 2 versetzt. Das Gemisch wird dann unter Stickstoffatmosphäre mit Natriumhydrid (625 mg, 26 mMol) versetzt. Das erhaltene Gemisch versetzt man dann langsam unter Verwendung einer Spritze mit 620 mg (10 mMol) Äthylmercaptan. Es kommt zu einem kräftigen Schäumen. Nach Aufhören des Schäumens erhitzt man das Reaktionsgemisch in einem Ölbad über eine Zeitspanne von 12 Stunden auf eine Temperatur von 75°C. So-

dann werden tropfenweise 5 ml Äthanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird hierauf zur Trockne eingedampft, und den Rückstand löst man in einem Gemisch aus Äthylacetat und Wasser. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, worauf man sie zuerst mit 50 ml wässriger Natriumchloridlösung und anschliessend wiederholt jeweils mit 15 ml 1-normaler Chlorwasserstoffsäure wäscht. Die Chlorwasserstoffsäureextrakte werden vereinigt, mit Äther gewaschen und durch Zugabe von 1-normaler Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Das alkalische Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert, worauf man den Äthylacetatextrakt über Magnesiumsulfat trocknet und eindampft. Auf diese Weise erhält man 0,54 g eines gelben Öls. Durch Chromatographieren dieses gelben Öls gelangt man zu 400 mg der Titelverbindung in Form eines gelben Schaums, Massenspektrum: berechnet 443, gefunden 443.

Beispiel 4

20 2-[4-(2-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)-benzothiophen-citrat

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren setzt man 4,9 g (0,014 Mol) 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-benzothiophen mit Natriumhydrid und 1-Diäthylamino-2-chloräthan um. Das hierbei erhaltene Produkt wird mit Zitronensäure behandelt, wodurch man zu 4,8 g der Titelverbindung gelangt, die bei 128 bis 132°C schmilzt.

Analyse für: $C_{34}H_{37}NO_{10}S$

30 berechnet: C 62,66 H 5,72 O 24,55 N 2,15

gefunden: C 62,95 H 5,46 O 24,36 N 2,02

Präparat 16

35 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen

Aus 5,0 g (0,0134 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen (hergestellt gemäss Präparat 13) und 20 g Pyridinhydrochlorid wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird nach der in Präparat 2 beschriebenen Weise behandelt, wodurch man 4,22 g (91 %) 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen in Form lohfärbener Kristalle erhält, die bei etwa 90°C unter Erweichen schmelzen.

45 Analyse für: $C_{21}H_{14}O_3S$

berechnet: C 72,81 H 4,07 O 13,86 S 9,26

gefunden: C 73,05 H 4,27 O 14,10 S 8,95

Beispiel 5

2-[4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)phenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-dicitrat

Das Produkt von Präparat 16 wird mit zwei Äquivalent Natriumhydrid und zwei Äquivalent N-(2-Chloräthyl)pyrrolidin nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren behandelt, wodurch man zu 16,5 g eines rötlich-braunen Öls gelangt.

Ein Teil dieses Öls wird mit Zitronensäure behandelt, und das dabei erhaltene rohe Dicitratsalz erhitzt man in Aceton. Die erhaltene Suspension wird abgekühlt und mit Äther versetzt. Das Äther-Aceton-Gemisch trennt sich vom Öl. Das Öl löst man in Methanol und lässt es bei Raumtemperatur stehen, wodurch man Kristalle der Titelverbindung erhält, die bei 115°C schmelzen.

65 Analyse für: $C_{45}H_{52}N_2O_{17}S$

berechnet: C 58,43 H 5,67 N 3,03 O 29,40

gefunden: C 58,20 H 5,43 N 2,91 O 29,54

Präparat 17

2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen

Eine Suspension von 2,9 g (0,12 Mol) Natriumhydrid in Mineralöl versetzt man mit 13 g (0,035 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiophen (hergestellt nach Präparat 13) in Form einer Lösung in Dimethylformamid. Das erhaltene Gemisch gibt man dann zu einer kalten Lösung von Dimethylformamid, die 7,5 g Äthylmercaptan enthält. Anschliessend wird das Gemisch 2 Stunden bei einer Temperatur von 70°C gerührt, wobei man das Reaktionsgemisch durch dünn-schichtchromatographische Untersuchung solange überwacht, bis nur mehr wenig oder überhaupt kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Die gesamte Reaktionszeit beträgt etwa 2 Stunden. Das Gemisch wird dann zur Trockne eingedampft, worauf man den Rückstand mit Wasser versetzt und das wässrige Gemisch ansäuert und anschliessend mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Rückstand eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Benzol gelangt man zu 9,1 g (73 %) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiophen, das bei 188 bis 189°C schmilzt.

Analyse für: $C_{22}H_{16}O_3S$

berechnet: C 73,31 H 4,47 O 13,32

gefunden: C 73,14 H 4,45 O 13,54

Beispiel 6

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-citrat

100 ml wasserfreies Dimethylformamid werden mit 10,0 g (0,028 Mol) des Benzothiophens von Präparat 17 sowie mit 4,76 g (0,028 Mol) N-(2-Chloräthyl)pyrrolidinhydrochlorid versetzt. Das erhaltene Gemisch wird bei Raumtemperatur gehalten und hierauf mit 1,7 g (0,07 Mol) Natriumhydrid versetzt. Das Gemisch schäumt auf. Nach Aufhören des Schäumens erhitzt man das Gemisch und setzt das Erhitzen über Nacht bei einer Temperatur von 80°C fort. Die dünn-schicht-chromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches ergibt, dass noch Ausgangsmaterial vorhanden ist, und es werden daher anschliessend 0,48 g (0,024 Mol) Natriumhydrid sowie 1,70 g (0,01 Mol) des Aminhydrochlorids zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde auf einer Temperatur von 80°C gehalten, worauf man es mit 50 ml Äthanol versetzt und anschliessend das Dimethylformamid verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in einem Gemisch aus Wasser und Äther gelöst. Die Ätherschicht wird abgetrennt und wiederholt mit 0,5-normaler Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die Chlorwasserstoffsäureextrakte werden vereinigt, mit Äther gewaschen und anschliessend durch Zugabe einer Base alkalisch gestellt. Die hierbei erhaltene freie Base wird mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch man etwa 10,5 g (83 %) zu der Titelverbindung als freie Base erhält. Durch Behandeln dieser freien Base mit Zitronensäure gelangt man zu 15,0 g (83 %) der Titelverbindung, die bei 97 bis 98°C schmilzt.

Beispiel 7

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-citrat

Aus 3,6 g (0,01 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-benzothiophen (hergestellt nach Präparat 17) und 0,01 Mol Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) in Dimethylformamid wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird erwärmt und 1,5 Stunden auf einer Temperatur

von 35°C gehalten. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0,01 Mol N-(2-Chloräthyl)piperidin versetzt. Hierauf erwärmt man das Gemisch 1 Stunde auf eine Temperatur von 65 bis 70°C. Sodann wird über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das erhaltene Gemisch wird anschliessend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, worauf man das wässrige Gemisch mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, gewaschen und eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit Zitronensäure (0,01 Mol) in heissem Aceton. Das Aceton wird verdampft und durch Methyläthylketon ersetzt, worauf man das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlt. Das auf diese Weise erhaltene kristalline Material (5,5 g) wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 105 bis 107°C erhält.

Analyse für: $C_{35}H_{37}NO_{10}S$

berechnet: C 63,34 H 5,62 N 2,11 O 24,10

gefunden: C 63,11 H 5,82 N 2,34 O 24,33

Beispiel 8

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-citrat

Das im Beispiel 7 beschriebene Verfahren wird auf 0,01-molarer Basis unter Verwendung von N-(2-Chloräthyl)hexamethylenimin anstelle von N-(2-Chloräthyl)piperidin wiederholt, wodurch man 4,3 g der Titelverbindung als kristallinen Feststoff erhält.

30 Analyse für: $C_{36}H_{39}NO_{10}S$

berechnet: C 63,80 H 5,80 N 2,07 O 23,61

gefunden: C 63,62 H 5,84 N 2,14 O 23,33

Beispiel 9

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-diisopropylaminoäthoxy)benzoyl]benzothiophen-citrat

Das in Beispiel 7 beschriebene Verfahren wird aus 0,014-molarer Basis unter Verwendung von 1-Chlor-2-diisopropylaminoäthan anstelle von N-(2-Chloräthyl)piperidin wiederholt, wodurch man die Titelverbindung in Form eines kristallinen Feststoffes erhält.

Analyse für: $C_{36}H_{41}NO_{10}S$

berechnet: C 63,61 H 6,08 N 2,06 O 23,54

55 gefunden: C 63,37 H 6,31 N 1,84 O 23,51

Beispiel 10

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]benzothiophen

10 g (0,015 Mol) des Produkts von Beispiel 6 werden unter Verwendung 2-normaler Natriumhydroxidlösung in die freie Base überführt. Die dabei erhaltene freie Base extrahiert man in Äther. Der Äther wird verdampft, worauf man die freie Base unter Vakuum trocknet und dann in 100 ml Dimethylformamid löst. Die Lösung versetzt man mit 3,6 g (0,149 Mol) Natriumhydrid und spritzt anschliessend unter Stickstoff bei Raumtemperatur in das Reaktionsgemisch 4,65 g (0,075 Mol) Äthylmercaptan ein. Das Reaktionsgemisch schäumt auf. Nach Aufhören des Schäumens wird das Reaktionsgemisch 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Die sich daran anschliessende dünn-schichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigt, dass eine gewisse Menge der Aminseitenkette abgespalten worden ist. Man unterbricht die Umsetzung daher und dampft das Reaktionsgemisch ein. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Äthylacetat und Wasser gelöst, worauf man das erhaltene Gemisch auf pH 4 ansäuert und anschliessend durch Zusatz einer wässrigen Na-

triumbicarbonatlösung alkalisch stellt. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Durch chromatographische Reinigung des dabei erhaltenen braunen Öls gelangt man zu etwa 3 g (14%) der Titelverbindung.

Präparat 18

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen]

19,8 g (0,049 Mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen (hergestellt nach Präparat 9) in Dimethylformamid wird mit 10 g einer 50%igen Dispersion von Natriumhydrid (0,2 Mol) in Mineralöl versetzt. Das Gemisch wird dann zu einer kalten Lösung von 12,4 g Äthylmercaptan in Dimethylformamid gegeben. Anschliessend erwärmt man das Reaktionsgemisch auf 65 bis 70°C und hält es so lange auf dieser Temperatur, bis eine dünn-schicht-chromatographische Untersuchung die Abwesenheit von Ausgangsmaterial zeigt. Das Gemisch wird dann eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, worauf man das wässrige Gemisch ansäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird über Silicagel chromatographiert, wobei man unter Verwendung von 1500 ml Benzol beginnt, dann unter Verwendung von 1% Äthylacetat enthaltendem Benzol weiter arbeitet und schliesslich mit 3% Äthylacetat enthaltendem Benzol das gewünschte Produkt eluiert. Durch Sammeln und Umkristallisieren dieses Produkts aus Benzol gelangt man zu 10,7 g 2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiophen], das bei 114 bis 116°C schmilzt.

Analyse für: $C_{23}H_{18}O_4S$

berechnet: C 70,75 H 4,65 O 16,39

gefunden: C 70,88 H 4,50 O 16,11

Beispiel 11

2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiophen-citrat

150 ml Dimethylformamid, das 1,5 g Natriumhydrid in Form einer 50%igen Dispersion in Öl enthält (was 0,03 Mol entspricht), werden mit 9,55 g (0,025 Mol) des Benzothiophens von Präparat 18 versetzt. Das Gemisch wird dann 1,5 Stunden auf eine Temperatur von 35 bis 40°C erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 3,34 g N-(2-Chloräthyl)pyrrolidin in einer geringen Menge Dimethylformamid versetzt. Das erhaltene Gemisch wird dann 1 Stunde auf eine Temperatur von 60 bis 70°C erwärmt und hierauf über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sodann dampft man das Reaktionsgemisch ein und löst den Rückstand in Äthylacetat. Die Äthylacetatlösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Das Öl wird zur Entfernung restlicher Mengen an Mineralöl mehrmals mit Hexan gespült. Auf diese Weise erhält man 10,8 g der Titelverbindung in Form der freien Base.

Analyse für: $C_{25}H_{29}NO_4S$

berechnet: C 71,43 H 5,99 N 2,87 O 13,12

gefunden: C 71,33 H 6,29 N 2,76 O 13,08

4,4 g der obigen freien Base werden in Aceton gelöst. Die Lösung wird erwärmt und mit einer Lösung von einem Äquivalent Zitronensäure in Aceton versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, wodurch man 3,4 g der Titelverbindung erhält, die bei 112 bis 114°C schmilzt.

Analyse für: $C_{35}H_{37}NO_{11}S$

berechnet: C 61,84 H 5,49 N 2,06 O 25,89

gefunden: C 61,94 H 5,51 N 1,89 O 25,64

Präparat 19

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-5-hydroxybenzothiophen

Aus 16,5 g 2-(4-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzothiophen und 50 g Pyridinhydrochlorid wird ein Gemisch hergestellt. Das Gemisch wird 6 Stunden auf 220°C erhitzt. Anschliessend giesst man das Gemisch in eine Mischung aus Eis und Wasser. Das Gemisch wird dann filtriert, worauf man den erhaltenen Feststoff an der Luft trocknet und aus Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 10,5 g 2-(4-Hydroxyphenyl)-6-hydroxybenzothiophen mit einem Schmelzpunkt von 305 bis 306°C.

Analyse für: $C_{14}H_{10}O_2S$

berechnet: C 69,40 H 4,16 O 13,21 S 13,23

gefunden: C 69,68 H 4,41 O 12,29 S 12,90

300 ml Aceton, die 50 mg 18-Kronen-6-äther enthalten, werden mit 10,0 g (0,041 Mol) des obigen Diphenols, 21,0 g (0,09 Mol) α -Brom-p-chloracetophenon und 13,8 g (0,1 Mol) pulverisiertem Kaliumcarbonat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt, und nach dieser Zeit ist es zu einer unvollständigen Reaktion gekommen. Anschliessend versetzt man das Gemisch dann mit 4,2 g α -Brom-p-chloracetophenon sowie 2,76 g Kaliumcarbonat in 200 ml N,N-Dimethylformamid und erhitzt das Ganze dann über Nacht auf eine Temperatur von 100°. Das erhaltene Gemisch wird sehr dunkel. Man dampft es anschliessend zur Trockne ein, worauf man den Rückstand mit Wasser versetzt und die erhaltenen Kristalle abfiltriert. Die Kristalle werden mit Wasser sowie Methanol gewaschen. Der dabei anfallende gelb-braune Rückstand wird mit 300 ml heissem Aceton extrahiert, und durch zweimaliges Umkristallisieren dieses Rückstandes aus siedendem N,N-Dimethylformamid gelangt man zu 9,1 g (41%) 2-[4-(p-Chlorphenacyloxy)phenyl]-6-(p-chlorphenacyloxy)benzothiophen in Form nahezu weisser Kristalle, die bei etwa 210°C schmelzen.

Analyse für: $C_{30}H_{20}Cl_2O_4S$

ber.: C 65,82 H 3,68 O 11,69 S 5,86 Cl 12,95

gef.: C 66,04 H 3,55 O 11,52 S 5,77 Cl 13,19

Massenspektrum: berechnet 547, gefunden 547.
500 ml 1,2-Dichloräthan werden mit 9,0 g (16,4 mMol) des obigen Bisphenacyläthers, 16,4 mMol 4-(2-Pyrrolidinoäthoxy)benzoylchlorid und 8,8 g Aluminiumchlorid versetzt. Die erhaltene gelbe Suspension wird 24 Stunden gerührt und dann 1 Stunde auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen, das 50 ml 2-normale Natriumhydroxidlösung enthält. Hierauf filtriert man das Gemisch zur Entfernung von unlöslichem Ausgangsmaterial durch eine Filterhilfe und wäscht den anfallenden Filterkuchen mit Methanol, das zum Filtrat gegeben wird. Das Filtrat wird eingeeengt, und den Rückstand löst man in Äthylacetat. Die Äthylacetatlösung wird mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und anschliessend über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Verdampfen des Äthylacetats erhält man 7,6 g eines halbfesten gelben Öls, dessen NMR-Analyse zeigt, dass es sich dabei um ein Gemisch aus etwa 80% 2-[4-(p-Chlorphenacyloxy)phenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinoäthoxy)benzoyl]-6-(p-chlorphenacyloxy)benzothiophen und 20% Ausgangsmaterial handelt. Dieses Gemisch wird direkt ohne weitere Reinigung für die nächste Verfahrensstufe verwendet.

200 ml Eisessig werden mit 7,6 g des obigen Rohprodukts versetzt. Das Gemisch wird auf eine Temperatur von 60°C erwärmt und mit 20 g Zinkpulver versetzt, wobei man die Temperatur bei 60°C hält. Das Reaktionsgemisch wird dann

1 Stunde gerührt. Hierauf filtriert man das Gemisch durch eine Filterhilfe und dampft das Filtrat ein. Der erhaltene Rückstand wird in einem Gemisch aus Äthylacetat und wässriger Natriumbicarbonatlösung gelöst. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Durch Eindampfen des Gemisches erhält man etwa 5 g eines gelben Öls. Das Öl wird über Silicagel unter Verwendung eines Eluiermittels chromatographiert, das zuerst aus 100% Äthylacetat besteht und dann allmählich in ein 1:1-Gemisch aus Äthylacetat und Methanol übergeht. Auf diese Weise erhält man 2,6 g der Titelverbindung in Form eines gelben Öls.

Analyse für: $C_{27}H_{25}NO_4S \cdot H_2O$

berechnet: C 67,90 H 5,70 N 2,93 O 16,75

gefunden: C 68,56 H 5,80 N 3,32 O 16,87

Beispiel 12

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen-1-oxid

Aus 1,0 g (3,26 mMol) 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiophen in 50 ml Äthylacetat wird ein Gemisch hergestellt und auf eine Temperatur von 0°C gekühlt. Das Gemisch wird dann unter Rühren mit 620 mg (3,59 mMol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Anschliessend rührt man das Gemisch 1 Stunde und lässt es dann über Nacht in einem Kühlschrank stehen. Das erhaltene Produkt wird dann rasch über Silicagel in einem Sinterglastrichter chromatographiert, wobei man zuerst mit einem 7:3-Gemisch aus Benzol und Äthylacetat und dann mit reinem Äthylacetat eluiert. Auf diese Weise erhält man 220 mg (19%) der Titelverbindung.

Massenspektrum: berechnet 362, gefunden 362.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen werden

nach folgendem Verfahren hinsichtlich ihrer fertilitätshemmenden Wirkung untersucht:

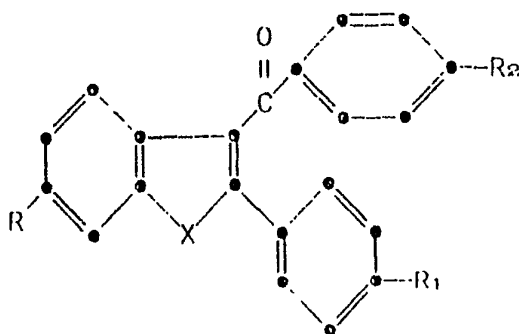
Die Untersuchung der präcoitalen fertilitätshemmenden Wirkung erfolgt unter Verwendung von 50 jungen erwachsenen virginalen weiblichen Ratten mit einem Gewicht von 200 bis 230 g, die man jeweils in 10 Gruppen aus je fünf Tieren unterteilt. Eine dieser Gruppen dient als Kontrollgruppe, während die anderen neun Tiergruppen als Versuchsgruppen verwendet werden, wobei man jeder dieser Versuchsgruppen eine bestimmte Wirkstoffdosis verabreicht. Die einer jeden Gruppe aus jeweils fünf Ratten zu verabreichenden Wirkstoffe werden derart in Maisöl zubereitet, dass die täglich zu verabreichende Menge hiervon in 0,1 ml Träger vorhanden ist. Die Verabfolgung der jeweiligen Wirkstoffmenge im Träger an jede Ratte innerhalb der jeweiligen Gruppe erfolgt täglich auf subcutanem Weg. Die Kontrollgruppe erhält lediglich den Träger. Träger oder Kombination aus Wirkstoff und Träger werden insgesamt 15 Tage lang täglich verabreicht. Am fünften Tag der Behandlung gibt man zu jeder Tiergruppe zwei erwachsene männliche Ratten mit einem Gewicht von wenigstens 250 g und lässt diese Tiere dann bis zum 15. Tag mit den weiblichen Tieren zusammen, worauf man die männlichen Tiere wieder von den einzelnen Tiergruppen entfernt. Jede Gruppe der weiblichen Ratten hebt man dann noch weitere sieben Tage auf, worauf die Ratten getötet und bezüglich lebender oder resorbierender Föten untersucht werden.

Aus der Anzahl der trächtigen Tiere zur Gesamtzahl der Tiere ergibt sich das Trächtigkeitsverhältnis. Eine Verbindung wird als wirksam angesehen, wenn dieses Verhältnis 0:5 oder 1:5 beträgt. Ein Verhältnis von 2:5 bedeutet eine marginale Wirksamkeit, und jeder höhere Wert wird als inaktiv angesehen.

Die bei obigen Untersuchungen unter Verwendung von erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen erhaltenen Ergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

TABELLE

Fertilitätshemmende Wirkung



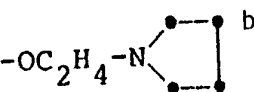
R	Verbindung			Dosis mg/Tag	Trächtigkeits- verhältnis P/5 P=
	R ₁	R ₂	X		
H		-OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05	0 5 5 4
H	-OC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ ^b	-OCH ₃	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 2 2 3

TABELLE (Fortsetzung)

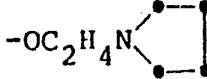
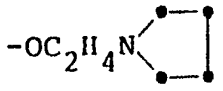
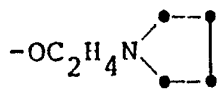
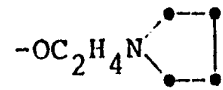
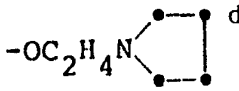
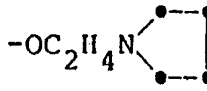
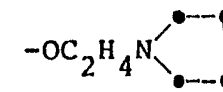
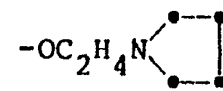
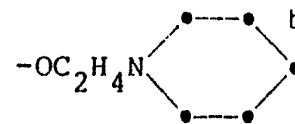
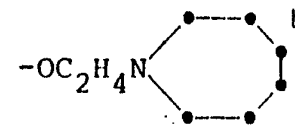
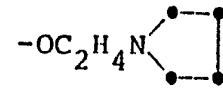
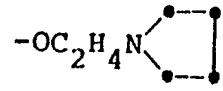
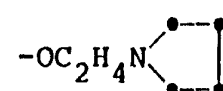
R	R ₁	Verbindung R ₂	X	Dosis mg/Tag	Trächtigkeits- verhältnis P/5 P=
H		 c	S	1,0 0,5 0,1	0 4 5
H	-OCH ₃	 b	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 0 5 2
H	H	 b	S	1,0 0,5	0 0
H	 d	-OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 1 ^a 4 3 ^a
H		-OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,1 0,05	0 0 ^a 3 2 5
H	-OH		S	0,05 0,01	0 4
H	-O-CO-CH ₃	 d	S	0,1 0,05	2 2
H	-OCH ₃	 b	S	0,1 0,05 0,01	2 1 3
H	-OCH ₃	 b	S	0,1	1
H	-OCH ₃	-OC ₂ H ₄ N- [CH(CH ₃) ₂] ₂ ^b	S	0,01 0,05 0,01	2 3 4
H	Cl		S	0,1	1
H	-O-CO-CH ₂ CH ₃	 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0
H	-O-CO-O-CH ₂ CH ₃	 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 1

TABELLE (Fortsetzung)

R	Verbindung		X	Dosis mg/Tag	Trächtigkeits- verhältnis P/5 P=
	R ₁	R ₂			
H	$-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$  d	S	1,0	0
				0,1	0
				0,05	3
H	$-\text{O}-\text{CO}-$ 	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$  d	S	1,0	0
				0,1	0
				0,05	2
H	$-\text{O}-\text{CO}-\text{Adamantyl}$	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$  d	S	1,0	0
				0,1	0
				0,05	0

Fussnoten:

a = Trächtigkeitsverhältnis = P/4

b = Citratsalz

c = Dicitratsalz

d = Hydrochloridsalz