(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 20095804 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 20095804

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D 333/64 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.02.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.07.2009**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.07.2009**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **14.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.02.1995	US	396401 P	03.11.1995	US	552564 P
03.11.1995	US	552565 P	03.11.1995	US	552890 P
03.11.1995	US	552679 P	03.11.1995	US	552760 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Palkowitz, Alan David, Carmel, IN 46032, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Thrasher, Kenneth Jeff, Indianapolis, IN 46217, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Bentsotiofeeniyhdisteet, välituotteet, koostumukset ja menetelmät

Benzotiofenföreningar, mellanprodukter, sammansättningar och förfaranden

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **960909**

Bentsotiofeeniyhdisteet, välituotteet, koostumukset ja menetelmät

Tämä hakemus on jatko-osa hakemukselle sarjanumero 08/396 401, rekisteröity 28. helmikuuta 1995, nyt haussa.

Tämän keksinnön kohteena on orgaanisen kemian farmaseuttinen kenttä ja uudet bentsotiofeeniyhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä erilaisten lääketieteellisten sairauksien hoidossa, jotka liittyvät vaihdevuosien jälkeiseen oireyhtymään ja kohdun fibroidisairauteen, endometrioosiin ja sydämen sileän lihassolun kasvuun. Tämän keksinnön kohteena ovat välituoteyhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä tämän keksinnön farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden ja farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi.

"Vaihdevuosien jälkeinen oireyhtymä" on termi, jota käytetään kuvaamaan patologisia tiloja, jotka usein koskevat naisia, joilla on tai jotka ovat läpikäyneet fysiologisen metamorfoosin, joka tunnetaan vaihdevuosina. Vaikka tätä termiä käytetään kuvaamaan monia sairauksia, vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän kolme päävaikutusta aiheuttavat suurimman lääketieteellisen huolenaiheen pitkällä aikavälillä: osteoporoosi, sydän-verisuonivaikutukset, kuten hyperlipidemia ja estrogeenistä aiheutuva syöpä, erityisesti rinta- ja kohtusyöpä.

Osteoporoosi kuvaa ryhmää sairaksia, jotka johtuvat monista taudin syistä, mutta sille on ominaista luumassan nettohäviö yksikkötilavuutta kohden. Tämä luumassan häviö aiheuttaa luun murtumia ja luuranko ei pysty antamaan tarpeellista rakenteellista tukea keholle. Eräs tavallisimmista osteoporoosin tyypeistä liittyy vaihdevuosiin. Suurin osa naisista menettää 20 - 60 % luun ansaksen luumassasta 3 - 6 vuotta kuukautisten päättymisen jälkeen. Tämä nopea häviö liittyy luuresorption kasvuun ja muodostumisen kasvuun. Kuitenkin tämä resorptiivinen sykli on määräävämpi ja tuloksena on luumassan nettohäviö. Osteoporoosi on tavallinen ja vakava tauti naisilla vaihdevuosien jälkeen.

On arvioitu, että pelkästään Yhdysvalloissa on 25 miljoonaa naista, joita nämä sairaudet koskevat. Osteoporoosi aiheuttaa henkilökohtaisia ongelmia ja myös suuria taloudellisia häviöitä johtuen sen kroonisuudesta ja huomattavasta ja pitkäaikaisesta avun tarpeesta (sairaala- ja kotihoito) seurauksena sairaudesta. Tämä on erityisen todellista puhuttaessa iäkkäimmistä potilaista. Lisäksi, vaikka osteoporoosia ei yleensä pidetä hengenvaarallisena sairautena, 20 - 30 % kuolleisuudesta liittyy lonkkamurtumiin iäkkäillä naisila. Suuri prosenttiosuus tästä kuolleisuudesta voidaan suoraan liittää vaihdevuosien jälkeiseen osteoporoosiin.

Alttein kudos luussa vanihdevuosien jälkeisen osteoporoosin vaikutuksille on ansasluu. Tähän kudokseen viitataan usein sienimäisenä tai pitsimäisenä luuna ja sitä on erityisesti kerääntynyt luun päiden lähelle (lähelle niveliä) ja selkärangan nikamiin. Ansaskudokselle ovat tunnusomaisia pienet luumaiset rakenteet, jotka ovat liittyneet toisiinsa, kuten myös kiinteämpi ja tiheämpi kuorikudos, joka muodostaa luun ulkopinnan ja keskusvarren. Tämä ansaksen toisiinsa liittyvä verkko muodostaa ulkoisen tuen ulommalle kuorirakenteelle ja on tärkeä kokonaisrakenteen biomekaaniselle voimakkuudelle. Vaihdevuosien jälkeisessä osteoporoosissa nimittäin pääosin ansaksen nettoresorptio ja häviö johtaa luun toiminnan vajaatoimintaan ja murtumaan. Ottaen huomioon ansaksen häviö naisilla vaihdevuosien jälkeen, ei ole yllättävää, että tavallisimmat murtumat ovat sellaisia, jotka liittyvät luihin, jotka ovat hyvin riippuvaisia ansaksen tuesta, esim. selkärankaan, painoa kantaviin luihin, kuten reisiluuhun, ja kyynärvarteen. Todellakin, lonkkamurtuma, luiden kaulan murtumat, ja selkärangan murtumat ovat vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin tunnusmerkkejä.

Tällä hetkellä ainoa yleisesti hyväksyttävä menetelmä vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoidossa on

estrogeeni korvaushoito. Vaikka terapia on tavallisesti onnistunut, potilaiden hyväksyntä tätä hoitoa kohtaan on alhainen johtuen pääosin estrogeenihoidossa usein esiintyvistä ei-toivotuista sivuvaikutuksista.

Koko vaihdevuosia edeltävänä aikana suurimmalla osalla naisia on vähemmän sydän-verisuonisairauksia kuin samanikäisillä miehillä. Kuitenkin vaihdevuosien jälkeen sydän-verisuonisairauksien määrä naisilla kasvaa hitaasti niin, että se on samansuuruinen kuin miehillä. Tämä suojauksen häviö on yhteydessä estrogeenihäviöön ja erityisesti, estrogeenien kyvyn häviöön säätää seerumilipidien tasoja. Estrogeenien kyky säätää seerumilipidejä ei ole hyvin ymmärretty, mutta tuoreemmat todisteet osoittavat, että estrogeeni voi kiihottaa alhaisen tiheyden lipidi (LDL) reseptoreita maksassa ylimäärän kolesterolia poistamiseksi. Lisäksi estrogeenilla näyttää olevan tietty vaikutus kolesterolin biosynteesiin ja muita hyödyllisiä vaikutuksia sydän-verisuonten terveyteen.

Kirjallisuudessa on esitetty, että naisilla, joilla vaihdevuosien jälkeen on estrogeenihoito, on seerumilipiditasoja, jotka vastaavat tilaa ennen vaihdevuosia. Täten estrogeeni nähtävästi on toimiva hoitomuoto tätä sairautta vastaan. Kuitenkin estrogeenikorvaushoidon sivuvaikutukset eivät ole hyväksyttäviä monien naisten mielestä, mikä täten rajoittaa tämän hoidon käyttöä. Tämän sairauden ideaalinen hoitomuoto olisi aine, joka säätelisi seerumin lipiditasoa kuten estrogeeni, mutta vältyttäisiin sivuvaikutuksilta ja riskeiltä, jotka liittyvät estrogeenihoitoon.

Kolmas pääsairaus, joka liittyy vaihdevuosien jälkeiseen oireyhtymään, on estrogeenistä aiheutuva rintasyöpä ja vähemmässä määrin, estrogeenistä riippuvat syövät muissa elimissä, erityisesti kohdussa. Vaikka tällaiset kasvaimet eivät ole pelkästään rajoittuneet naisiin vaihdevuosien jälkeen, ne ovat vallitsevampia iäkkäässä vaihdevuodet läpikäyneessä väestössä. Näiden syöpien tämänhet-

kisessä kemoterapiassa käytetään paljon anti-estrogeeniyhdisteitä, kuten esimerkiksi tamoksifeeniä. Vaikka tällaisilla seka-agonistiantagonisteilla on hyödyllisiä vaikutuksia näiden syöpien hoidossa ja estrogeenisivuvaikutukset ovat hyväksyttäviä henkeä uhkaavissa tilanteissa, ne eivät ole ideaalisia. Esimerkiksi näillä aineilla voi olla kiihottavia vaikutuksia tiettyjä syöpäsolupopulaatioita kohtaan kohdussa johtuen niiden estrogeenisistä (agonisti) ominaisuuksista ja ne voivat täten olla ei-edullisia joissakin tapauksissa. Parempi hoitomuoto näitä syöpiä vastaan olisi aine, joka olisi anti-estrogeeniyhdiste, jolla ei ole estrogeeniagonistiominaisuuksia uusiutuvissa kudoksissa.

Ottaen huomioon uusien farmaseuttisten aineiden, jotka pystyvät helpottamaan vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän oireita inter alia, selvä tarve, tämän keksinnön kohteena ovat uudet bentsotiofeeniyhdisteet, niiden farmaseuttiset koostumukset ja menetelmät näiden yhdisteiden käyttämiseksi vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän ja muiden estrogeenistä johtuvien patologisten sairauksien, kuten edellä mainittujen, hoitamiseksi.

Kohtufibroosi (kohdun fibroidi sairaus) on vanha ja aina läsnäoleva kliininen sairaus, joka tunnetaan monilla nimillä, mukaan lukien kohdun fibroidi sairaus, kohdun hypertrofia, kohdun lieomyomata, myometriaalinen hypertrofia, kohdun fibroosi ja fibroottinen metritis. Pääosin kohtufibroosi on sairaus, jossa muodostuu sidekudoksen ei-tarkoituksenmukaista kerrostumaa kohdun seinämälle. Tämä tila aiheuttaa kuukautishäiriöitä ja hedelmättömyyttä naisissa. Tämän sairauden tarkka syy on huonosti ymmärretty, mutta todistusaineisto viittaa siihen suuntaan, että kyseessä on sidekudoksen ei-tarkoituksenmukainen reaktio estrogeenille. Tällaiset olosuhteet aikaansaatiin kaniineissa antamalla päivittäin estrogeeniä kolmen kuukauden ajan. Marsuissa tämä tila aikaansaatiin antamalla päivit-

täin estrogeenia neljä kuukautta. Lisäksi rotissa estrogeeni aiheuttaa samanlaista hypertrofiaa.

Kohtufibroosin tavallisin hoitomuoto on kirurginen leikkaus, joka on kallis ja joissakin tapauksissa komplikaatioiden, kuten vatsa-adheesioiden ja infektioiden muodostumisen lähde. Joillekin potilaille leikkaus on ainoastaan väliaikainen hoitomuoto ja fibroidi jatkaa kasvuaan. Joissakin tapauksissa kohdun poisto päättää tehokkaasti fibroidikasvun, mutta tekee myös potilaasta lisääntymiskyvyttömän. Voidaan myös antaa gonadotropiinia vapauttavaa hormoniantagonistia, vaikka niiden käyttöä hillitsee tosiasia, että ne voivat johtaa osteoporoosiin. Täten on olemassa tarve kehittää uusi menetelmä kohdun fibroosin hoitamiseksi ja tämän keksinnön menetelmät tyydyttävät tämän tarpeen.

Endometrioosi on vakava kuukautishäiriö, johon liittyy kova kipu, verenvuotoa endometrioosimassaan tai vatsakalvon onteloon ja se johtaa usein hedelmättömyyteen. Tämän sairauden oireiden syynä näyttävät olevan virheelliset endometriaaliset kasvut, jotka reagoivat ei-tarkoituksenmukaisesti tavalliseen hormonikontrolliin ja sijaitsevat ei-tarkoituksenmukaisissa kudoksissa. Johtuen endometriaalisen kasvun ei-tarkoituksenmukaisesta sijainnista, kudos vaikuttaa kännistävän paikallisen tulehduksenkaltaisen reaktion, joka eiheuttaa makrofagien sisääntyöntymisen ja monia tapahtumia, jotka johtavat kivuliaan reaktion muodostumiseen. Tämän sairauden tarkkaa syytä ei hyvin tunneta ja sen hormonihoitomuoto on kirjava, huonosti määritetty ja aiheuttaa monia ei-toivottavia ja ehkä vaarallisia sivuvaikutuksia.

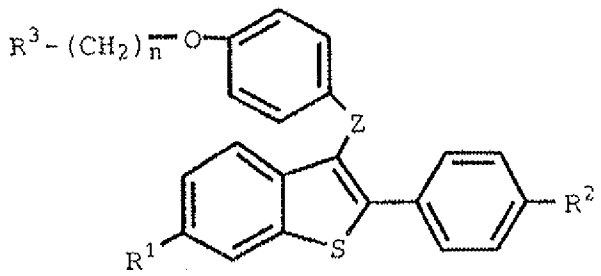
Eräs tämän sairauden hoitomuodoista on alhaisen estrogeeniannoksen käyttö endometriaalisen kasvun tukahduttamiseksi negatiivisen feedback vaikutuksen avulla keskusgonadotropiinivapautumista vastaan ja tämän jälkeistä estrogeenin muodostumista vastaan; kuitenkin on joissakin

tapauksissa tarpeellista käyttää jatkuvsti estrogeeniä oireiden kontrolloimiseksi. Tämä estrogeenin käyttö voi usein johtaa ei-toivottuihin sivuvaikutuksiin ja jopa endometriaalisen syövän riskiin.

Toinen hoitomuoto koostuu progestiinin jatkuvasta antamisesta, joka indusoi kuukautisten puutteen ja munasarjojen estrogeenin muodostumisen tukahduttaminen voi aiheuttaa endometriaalisen kasvun pienentymistä. Jatkuvan progestiinihoidon käyttöön liittyy usein ei-toivottuja progestiinien aiheuttamia sivuvaikutuksia keskushermosto-järjestelmään ja johtaa usein hedelmättömyyteen johtuen munasarjojen toiminnan tukahduttamisesta.

Kolmas käsittely koostuu heikkojen androgeenien antamisesta, mikä on tehokasta endometrioosin kontrolloimisessa; kuitenkin ne aiheuttavat vakavia maskuliinisia vaikutuksia. Monien näistä endometrioosin hoitomenetelmistä on myös esitetty aiheuttavan lievää luukatoa jatkuvassa hoidossa. Täten uudet menetelmät endometrioosin hoitamiseksi ovat toivottavia.

Tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on kaava I



I

jossa

R^1 on -H, -OH, -O(C_{1-4}-alkyyli), -OCOC_6H_5, -OCO(C_{1-6}-alkyyli) tai -OSO_2(C_{2-6}-alkyyli);

R^2 on -H, -OH, -O(C_{1-4}-alkyyli), -OCOC_6H_5, -OCO(C_{1-6}-alkyyli), -OSO_2(C_{2-6}-alkyyli) tai halogeeni;

R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolino,

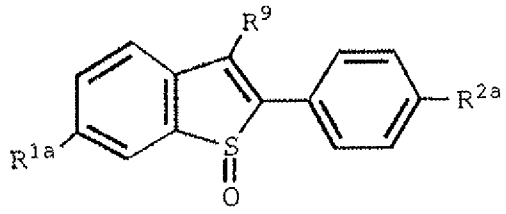
dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

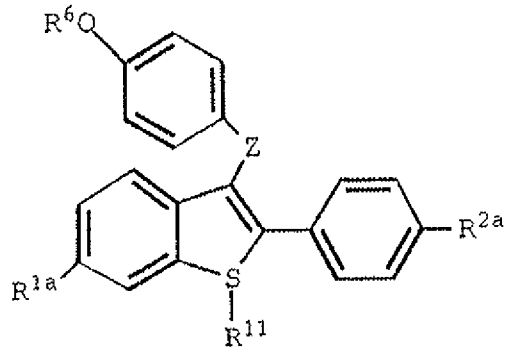
n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

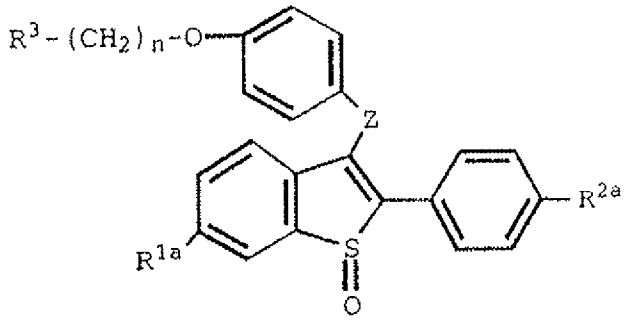
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Tämän keksinnön kohteena ovat edelleen seuraavat välituoteyhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä tämän keksinnön farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi, joista jotkut ovat myös farmaseuttisesti aktiivisia:





II



jossa

R^{1a} on -H tai $-OR^7$, jossa R^7 on hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^8$, jossa R^8 on hydroksisuojaryhmä;

R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolino, dimetyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

R^6 on -H tai hydroksisuojaryhmä, joka voidaan selektiivisesti poistaa;

R^9 on jättävä ryhmä;

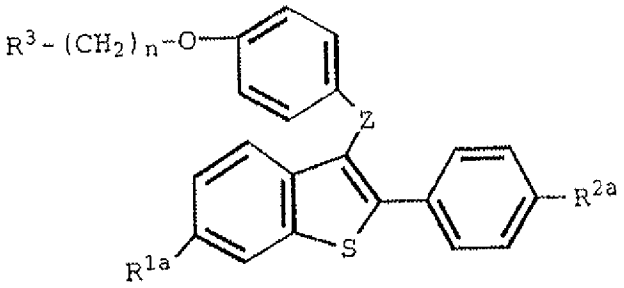
R^{11} on =O tai sitä ei esiinny;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa

R^{1a} on -H tai $-OR^{7a}$, jossa R^{7a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^{8a}$, jossa R^{8a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

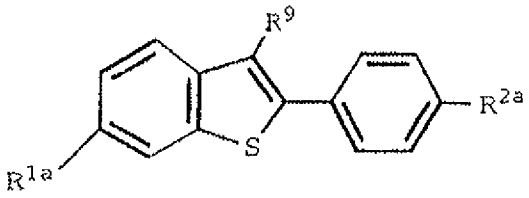
R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidino, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidino, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa menetelmässä

a) hapetetaan rikkiatomi yhdisteessä, jolla on kaava IV



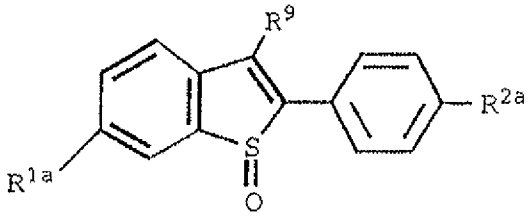
IV

jossa

R^{1a} ja R^{2a} ovat kuten edellä on määritetty; ja

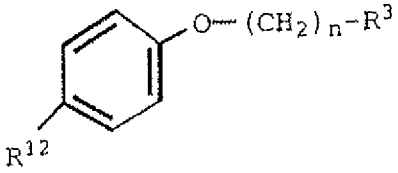
R^9 on jättävä ryhmä;

b) saatetaan vaiheen a) tuote, yhdiste, jolla on kaava XIV



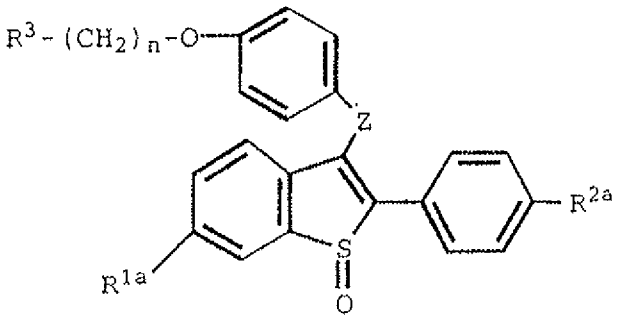
XIV

reagoimaan nukleofiilisen ryhmän kanssa, jolla on kaava



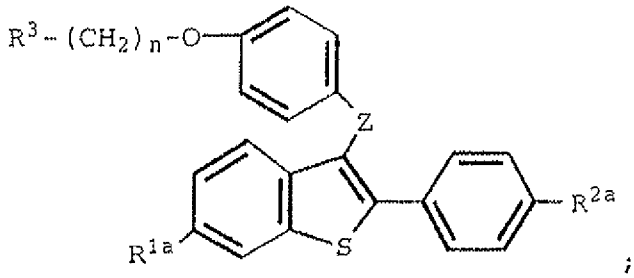
jossa R^{12} on -OH tai -SH;

c) pelkistetään vaiheen b) tuote, yhdiste, jolla on kaava XVI



XVI

antamaan yhdiste, jolla on kaava



;

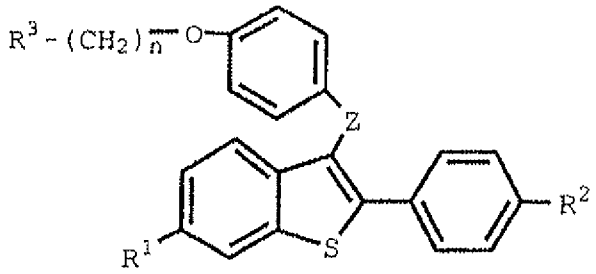
d) valinnaisesti poistetaan R^{1a} ja/tai R^{2a} hydroksisuojaryhmät, mikäli läsnä, vaiheen c) tuotteesta; ja

e) valinnaisesti muodostetaan vaiheen c) tai vaiheen d) tuotteen suola.

Tämän keksinnön kohteena ovat edelleen farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät kaavan I yhdisteitä, valinnaisesti sisältäen estrogeeniä tai progestiiniä, ja tällaisten yhdisteiden käyttö pelkästään tai yhdessä estrogeenin tai progestiinin kanssa vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän oireiden, erityisesti osteoporoosin, sydänverisuonistoon liittyvien tilojen ja estrogeenistä riippuvan syövän oireiden lievittämiseksi. Tässä käytettynä termi "estrogeeni" käsittää steroidiyhdisteet, joilla on estrogeenista aktiivisuutta, kuten esimerkiksi 17b-estradiolin, estronin, konjugoidun estrogeenin (Premarin^{R}), ekviiniestrogeeni 17b-etynyyliestradiolin ja vastaavat. Tässä käytettynä termi "progestiini" käsittää yhdisteet, joilla on progestationaalista aktiivisuutta, kuten esimerkiksi progesteronin, noretyylinodrelin, nongestrelin, megestroliasetaatin, noretindronin ja vastaavat.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat myös hyödyllisiä naisten kohdun sidekudossairauksien ja endometrioosin ja aortan sileän lihassolun kasvun, erityisesti uudelleen ahtautumisen, inhiboimiseksi ihmisissä.

Tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on kaava I



I

jossa

R^1 on -H, -OH, -O(C_{1-4}-alkyyli), -OCOC$_6$H$_5$, -OCO(C_{1-6}-alkyyli) tai -OSO$_2$(C_{2-6}-alkyyli);

R^2 on -H, -OH, -O(C_{1-4}-alkyyli), -OCOC$_6$H$_5$, -OCO(C_{1-6}-alkyyli), -OSO$_2$(C_{2-6}-alkyyli) tai halogeeni;

R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

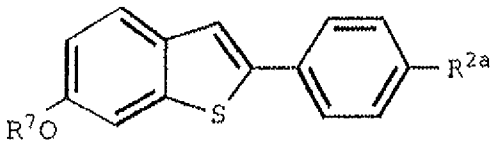
n on 2 tai 3: ja

Z on -O- tai -S-;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Yleisillä termeillä, joita käytetään kuvaamaan tässä kuvattuja yhdisteitä, on tavalliset merkitykset. Esimerkiksi "C_{1-6}-alkyyli" on haarautunut tai haarautumaton alifaattinen ketju, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, mukaan lukien ryhmät, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, n-butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli, isoheksyyli ja vastaavat. Vastaavasti termi "C_{1-4}-alkoksi" on C_{1-4}-alkyyliryhmä, joka on liittynyt happimolekyylin kautta ja käsittää ryhmät, kuten esimerkiksi metoksin, etoksin, n-propoksin, isopropoksin ja vastaavat.

Lähtöaine erästä reittiä varten tämän keksinnön kaavan I yhdisteiden, yhdisteiden, joilla on kaava III, valmistamiseksi, valmistetaan pääosin kuten C. D. Jones on kuvannut US-patenteissa nro 4 418 068 ja 4 133 814, joista kumpikin on liitetty tähän viitteenä. Kaavalla III on rakenne



III

jossa R^7 ja R^{2a} ovat kuten edellä on määritetty.

R^7 ja R^8 hydroksisuojaryhmät ovat ryhmiä, joita tavallisesti ei löydy lopullisissa kaavan I terapeuttisesti vaikuttavissa yhdisteissä, mutta joita tarkoituksellisesti lisätään synteesiprosessin tietyn jakson aikana ryhmän suojaamiseksi, joka muuten saattaisi reagoida kemiallisten reaktioiden johdosta ja nämä suojaryhmät poistetaan myöhemmässä valmistusvaiheessa. Koska yhdisteet, jotka sisältävät tällaisia suojaryhmiä, ovat ensiarvoisen tärkeitä kemiallisina välituotteina (vaikka joillakin johdannaisilla on myös biologista aktiivisuutta), niiden tarkka rakenne ei ole tärkeä. Monia reaktioita tällaisten suojaryhmien muodostamiseksi, poistamiseksi ja mahdollisesti uudelleenmuodostamiseksi on kuvattu monissa standarditöissä, mukaan lukien esimerkiksi Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (Lontoo ja New York, 1973); Green, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (New York, 1981); ja The Peptides, osa 1, Schrooder ja Lubke, Academic Press (Lontoo ja New York, 1965).

Edustavia hydroksisuojaryhmiä ovat esimerkiksi $-C_{1-4}$-alkyyli, $-C_{1-4}$-alkoksi, $-CO-(C_{1-6}$-alkyyli), $-SO_2-(C_{4-6}$-alkyyli) ja -CO-Ar, jossa Ar on bentsyyli tai valinnaisesti substituoitu fenyyli. Termi "substituoitu fenyyli" viittaa fenyyliryhmään, jossa on yksi tai useampi substi-

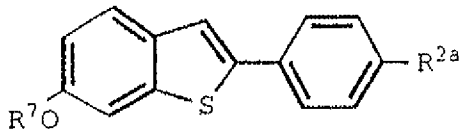
tuentti valittuna ryhmästä C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, hydroksi, nitro, halogeeni ja tri(kloori tai fluori)metyyli. Termi "halogeeni" tarkoittaa bromia, klooria, fluoria tai jodia.

Kaavan III yhdisteille edullisia R^7 ja R^8 (R^{2a}) substituentteja ovat metyyli, isopropyyli, bentsyyli ja metoksimetyyli. Yhdisteet, joissa R^7 ja R^8 ovat kumpikin metyyli, valmistetaan menetelmän avulla, jota on kuvattu edellä viitatussa Jonesin patentissa. Toinen edullinen hydroksisuojaryhmä on metoksimetyyli. Kuitenkin kaavan IV yhdiste, kuten seuraavassa on esitetty, valmistetaan ensin sisältämään edullisen metyyli- tai muun hydroksisuojaryhmän (ryhmiä). Nämä suojaryhmät poistetaan sitten muodostaen fenoliryhmiä, jotka suojataan sitten uudestaan metoksimetyyli suojaryhmillä.

Valmistetaan myös kaavan III yhdisteet, joista R^7 hydroksisuojaryhmät poistetaan selektiivisesti, jättäen R^8(R^{2a}) hydroksisuojaryhmä osaksi lopputuotetta. Sama pätee tapauksessa, jossa R^8(R^{2a}) hydroksisuojaryhmä poistetaan selektiivisesti jättäen R^7 hydroksisuojaryhmä asemaansa. Esimerkiksi R^7 on isopropyyli tai bentsyyli ja R^8(R^{2a}) on metyyli. Isopropyyli tai bentsyyliryhmä poistetaan selektiivisesti standardimenetelmien avulla mutta R^8 metyylisuojaryhmä jätetään osaksi lopputuotetta.

Tämän menetelmän ensimmäisissä vaiheissa tiettyjen kaavan (I) yhdisteiden valmistamiseksi saatetaan jättävä ryhmä kaavan III yhdisteen 3-asemaan, ensimmäisen vaiheen reaktiotuote kytketään 4-(suojattu hydroksi)fenolin kanssa ja fenolin hydroksisuojaryhmä poistetaan. Tätä menetelmää kuvataan seuraavassa kaaviossa I.

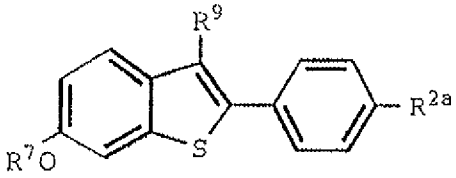
Kaavio I



III



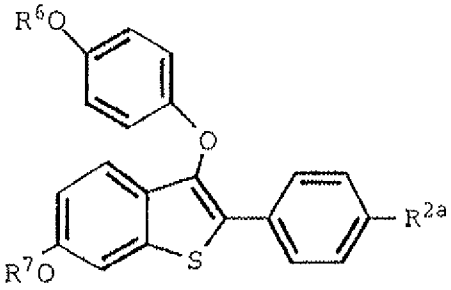
jossa R^7 ja R^{2a} ovat kuten edellä on määritetty



IV

jossa R^9 on jättävä ryhmä

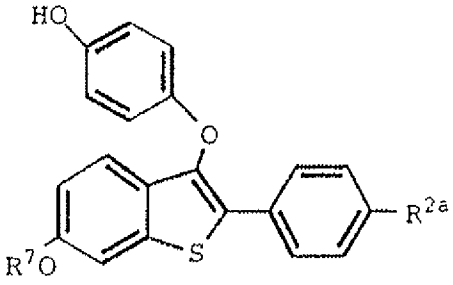




IIa

jossa R^6 on hydroksisuojaryhmä, joka voidaan selektiivisesti poistaa





IIb

Kaavion I ensimmäisessä vaiheessa tarkoituksenmukainen jättävä ryhmä saatetaan selektiivisesti kaavan III lähtöaineen 3-asemaan standardimenetelmien avulla. Tarkoituksenmukaisia R^9 jättäviä ryhmiä ovat sulfonaatit, kuten metaanisulfonaatti, 4-bromibentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, etaanisulfonaatti, isopropaanisulfonaatti, 4-metoksibentseenisulfonaatti, 4-nitrobentseenisulfonaatti, 2-klooribentseenisulfonaatti, triflaatti ja vastaavat, halogeenit, kuten bromi, kloori ja jodi ja muut vastaavat jättävät ryhmät. Kuitenkin jättävän ryhmän tarkoituksenmukaisen korvauksen varmistamiseksi mainitut halogeenit ovat edullisia ja bromi on erityisen edullinen.

Tämä reaktio toteutetaan käyttäen standardimenetelmiä. Esimerkiksi, kun käytetään edullisia halogenointiaineita, ekvivalentti tällaista halogenointiainetta, edullisesti bromia, saatetaan reagoimaan ekvivalentin kanssa kaavan III substraattia sopivan liuottimen, kuten esimerkiksi kloroformin tai etikkahapon läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan lämpötilassa noin 40 - noin 80 °C.

Reaktiotuote edeltävästä prosessivaiheesta, kaavan IV yhdiste, saatetaan sitten reagoimaan 4-(suojattu hydroksi)fenolin kanssa muodostamaan kaavan IIa yhdisteitä, joissa R^6 on selektiivisesti poistettavissa oleva hydroksisuojaryhmä. Tavallisesti fenolin 4-hydroksisuojaryhmä voi olla mikä tahansa tunnettu suojaryhmä, joka voidaan selektiivisesti poistaa, poistamatta tässä tapauksessa kaavan IIa yhdisteen R^7- ja, mikäli läsnä, R^8 ryhmiä. Edullisia R^6 suojaryhmiä ovat metoksimetyyli, kun R^7 ja/tai R^8 eivät ole metoksimetyyli, ja bentsyyli. Näistä bentsyyli on erityisen edullinen. 4-(suojattu hydroksi)fenoli reagensseja on kaupallisesti saatavilla tai niitä voidaan valmistaa standardimenetelmien avulla.

Tämä kytkentäreaktio tunnetaan alalla Ullman reaktiona ja se toteutetaan standardimenetelmien avulla [katso esim. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms

and Structure, neljäs painos, 3 - 16 (J. March, julk. John Wiley & Sons, Inc. 1992); Jones, C. D., J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, 4:407 (1992)].

Yleensä ekvivalenttisia määriä kahta aryylisubstraattia ekvimolaarisen määrän kupari(I)oksidi katalyyttiä ja tarkoituksenmukaista liuotinta läsnä ollessa kuumennetaan palautusjähdyttäen inertissä ilmakehässä. Edullisesti ekvivalentti määrä kaavan IV yhdistettä, jossa R^9 on bromi, saatetaan reagoimaan ekvivalenttisen määrän kanssa 4-bentsyylioksifenolia ekvivalentin määrän kuparioksidia läsnä ollessa.

Tarkoituksenmukaisia liuottimia tätä reaktiota varten ovat ne liuottimet tai liuottimien seokset, jotka pysyvät inertteinä läpi reaktion. Tavallisesti orgaaniset emäkset, erityisesti estetty emäs, kuten esimerkiksi 2,4,6-kollidiini, ovat edullisia liuottimia.

Tässä vaiheessa käytetyn lämpötilan tulisi olla riittävä tämän kytkentäreaktion loppuunviemiseksi ja sillä on vaikutusta tätä varten vaadittavaan aikaan. Kun reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen inertissä ilmakehässä, kuten typen ilmakehässä, aika loppuunviemiseksi on tavallisesti noin 20 - noin 60 tuntia.

Kytkennän jälkeen, joka muodostaa kaavan IIa yhdisteen, kaavan IIb yhdiste valmistetaan poistamalla selektiivisesti kaavan IIa yhdisteen R^6 hydroksisuojaryhmä hyvin tunnettujen pelkistysmenetelmien avulla. On välttämätöntä, että valitulla menetelmällä ei ole vaikutusta R^7 ja, mikäli läsnä, R^8 hydroksisuojaryhmiin.

Kun R^6 on edullinen bentsyyliryhmä ja R^7 ja, mikäli läsnä, R^8 ovat kumpikin metyyli, tämä prosessivaihe toteutetaan standardien hydrogenolyysimenetelmien avulla. Tavallisesti kaavan IIa substraatti lisätään sopivaan liuottimeen tai liuottimien seokseen, mitä seuraa protonidonorin lisääminen reaktion nopeuttamiseksi ja tarkoituksenmukainen hydrauskatalyytti.

Tarkoituksenmukaisia katalyyttejä ovat jalometallit ja oksidit, kuten palladium, platina ja rodiumoksidi kantoaineella, kuten hiilellä tai kalsiumkarbonaatilla. Näistä palladium/hiili, erityisesti 10-%:inen palladium/hiili, on edullinen. Liuottimia tätä reaktiota varten ovat ne liuottimet tai liuottimien seokset, jotka pysyvät inerteinä läpi reaktion. Tavallisesti etyyliasetaatti ja C_{1-4}-alifaattiset alkoholit, erityisesti etanoli, ovat edullisia.

Tätä reaktiota varten vetykloridihappo on riittävä ja edullinen protonidonori.

Toteutettuna ympäristön lämpötilassa ja paineessa alueella noin 30 - noin 50 psi reaktio etenee melko nopeasti. Tämän reaktion etenemistä voidaan seurata standardien kromatografiamenetelmien avulla, kuten ohutkerros kromatografisesti.

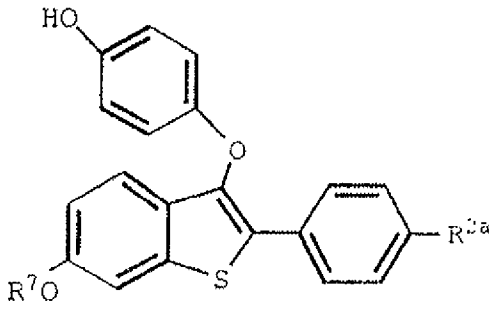
Kaavojen IIa ja IIb yhdisteet ovat uusia ja niitä kuvataan tässä kaavan II yhdisteinä ja ne ovat hyödyllisiä kaavan I farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi.

Kaavan IIb yhdisteen valmistuksen jälkeen se saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava V

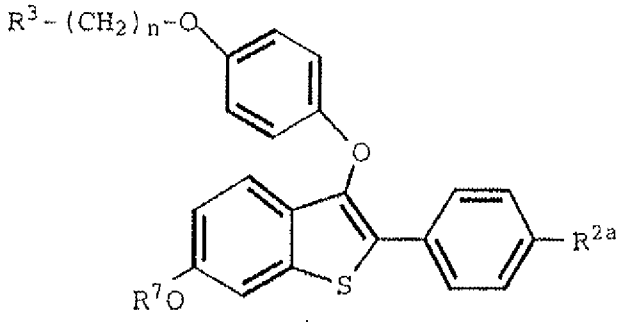
$$R^3 - (CH_2)_n - Q \qquad V$$

jossa R^3 ja n ovat kuten edellä on määritetty ja Q on bromi tai edullisesti klooriryhmä, muodostamaan kaavan VI yhdiste. Kaavan VI yhdisteen suojaus poistetaan sitten muodostamaan kaavan Ia yhdiste. Tämän menetelmän vaiheet on esitetty seuraavassa kaaviossa II.

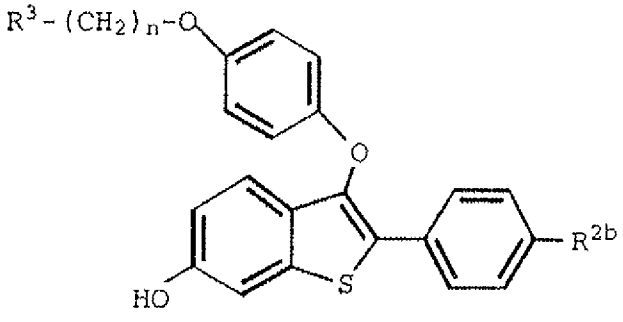
Kaavio II



IIb



VI



Ia

jossa R^3, R^7, R^{2a} ja n ovat kuten edellä on määritetty ja R^{2b} on -H, -OH tai halogeeni.

Kaaviossa II esitetyn prosessin ensimmäisessä vaiheessa alkylointi toteutetaan standardimenetelmien avulla. Kaavan V yhdisteitä on kaupallisesti saatavilla tai ne voidaan valmistaa menetelmien avulla, jotka ovat hyvin tunnettuja alaan perehtyneelle. Edullisesti käytetään kaavan V yhdisteen hydrokloridisuolaa, erityisesti 2-kloorietyylipiperidiini hydrokloridia.

Tavallisesti ainakin noin 1 ekvivalentti kaavan IIb substraattia saatetaan reagoimaan 2 ekvivalentin kanssa kaavan V yhdistettä vähintäin 4 ekvivalentin alkalimetallikarbonaattia, edullisesti kesiumkarbonaattia, ja tarkoituksenmukaisen liuottimen, läsnä ollessa.

Liuottimia tätä reaktiota varten ovat ne liuottimet tai liuottimien seokset, jotka pysyvät inertteinä läpi reaktion. N,N-dimetyyliformamidi, erityisesti sen vedetön muoto, on edullinen.

Tässä vaiheessa käytetyn lämpötilan tulisi olla riittävä tämän alkylointireaktion loppuunviemiseksi. Tavallisesti ympäristön lämpötila on riittävä ja edullinen.

Tämä reaktio toteutetaan edullisesti inertissä ilmakehässä, erityisesti typen ilmakehässä. Edullisissa reaktio-olosuhteissa tämä reaktio on loppuunviety noin 16 - 20 tunnissa. Tietenkin reaktion etenemistä voidaan seurata standardien kromatografiamenetelmien avulla.

Vaihtoehtona kaavan VI yhdisteiden valmistamiseksi saatetaan kaavan IIb yhdiste reagoimaan ylimäärän kanssa alkylointiainetta, jolla on kaava

$$Q - (CH_2)_n - Q'$$

jossa Q ja Q' ovat kumpikin samoja tai erilaisia jättäviä ryhmiä emäksisessä liuoksessa. Tarkoituksenmukaisia jättäviä ryhmiä ovat edellä mainitut jättävät ryhmät, joita käytettiin kaavan IV yhdisteiden valmistuksessa.

Edullinen emäsliuos tässä alkylointireaktiossa on kaliumkarbonaatti inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi metyylietyyliketonissa (MEK) tai DMF:ssä. Tässä liuoksessa kaavan IIb yhdisteen bentsoyyliryhmän 4-hydroksiryhmä on olemassa fenoksidi-ionina, joka korvaa yhden alkylointiaineiden jättävistä ryhmistä.

Tämä reaktio on parhaimmmillaan kun emäsliuos, joka sisältää reagoivat aineet ja reagenssit, kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja reaktion annetaan käydä loppuun saakka. Kun käytetään MEK:ta edullisena liuottimena, reaktioaika on noin 6 tuntia - noin 20 tuntia.

Reaktiotuote tästä vaiheesta saatetaan sitten reagoimaan 1-piperidiinin, 1-pyrrolidiinin, metyyli-1-pyrrolidiinin, dimetyyli-1-pyrrolidiinin, 4-morfoliinin, dimetyyliamiinin, dietyyliamiinin, di-isopropyyliamiinin tai 1-heksametyleeni-imiinin kanssa standardimenetelmien avulla kaavan VI yhdisteiden muodostamiseksi. Edullisesti piperidiinin hydrokloridisuola saatetaan reagoimaan kaavan IIb alkyloidun yhdisteen kanssa inertissä liuottimessa, kuten vedettömässä DMF:ssä ja kuumennetaan lämpötilassa noin 60 - noin 110 °C. Kun seos kuumennetaan edulliseen noin 90 °C:n lämpötilaan, reaktio kestää ainoastaan noin 30 minuuttia - noin 1 tunti. Kuitenkin reaktio-olosuhteiden muutokset vaikuttavat tämän reaktion kestoon, joka vaaditaan sen loppuunviemiseksi. Tietenkin tämän reaktiovaiheen etenemistä voidan seurata standardien kromatografiamenetelmien avulla.

Kaavan VI yhdisteet, joissa R^7, ja kun läsnä, R^8 ovat kumpikin C_{1-4}-alkyyli, edullisesti metyyli ja joissa R^{2a} on -H tai halogeeni, ovat uusia ja farmaseuttisesti vaikuttavia tässä kuvattuja tarkoituksia varten. Tämän mukaisesti tällaiset yhdisteet kuuluvat kaavan I yhdisteiden piiriin.

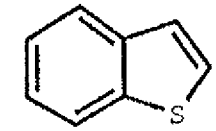
Tiettyjä kaavan I edullisia yhdisteitä saadaan lohkaisemalla kaavan VI yhdisteiden R^7, ja mikäli läsnä, R^8

hydroksisuojaryhmät hyvin tunnettujen menetelmien avulla. Monia reaktioita tällaisten suojaryhmien muodostamiseksi ja poistamiseksi on kuvattu useissa standarditöissä, mukaan lukien esimerkiksi Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (Lontoo ja New York, 1973); Green, T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (New York, 1981); ja The Peptides, osa I, Schrooder ja Lubke, Academic Press (Lontoo ja New York, 1965). Menetelmät edulisten R^7 ja/tai R^8 hydroksisuojaryhmien poistamiseksi, erityisesti metyylin ja metoksimetyylin, poistamiseksi, ovat pääosin kuten esimerkeissä on kuvattu, infra.

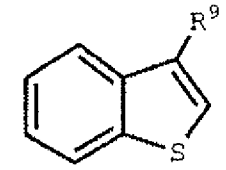
Kaavan Ia yhdisteet ovat uusia, ne ovat farmaseuttisesti vaikuttavia menetelmiä varten, joita tässä on kuvattu, ja kuuluvat tässä määritetyn kaavan I piiriin.

Kaavan I yhdisteet, joissa R^1 on -H, valmistetaan kaaviossa III esitetyn synteesireitin kautta. Käytettäessä tätä reittiä, 3-aseman jättävä ryhmä (R^9) yhdistetään kaupallisesti saatavaan tianafteeniin (kaava VII) muodostamaan kaavan VIII yhdiste, joka sitten kytketään 4-(suojattu hydroksi)fenolin kanssa antamaan yhdisteet, joilla on kaava IX.

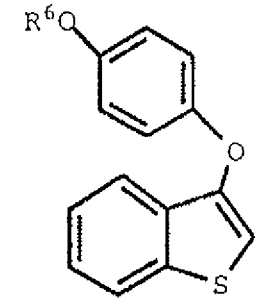
Kaavio III



VII



VIII



IX

jossa R^6 on hydroksisuojaryhmä, joka voidaan selektiivisesti poistaa, ja R^9 on jättävä ryhmä.

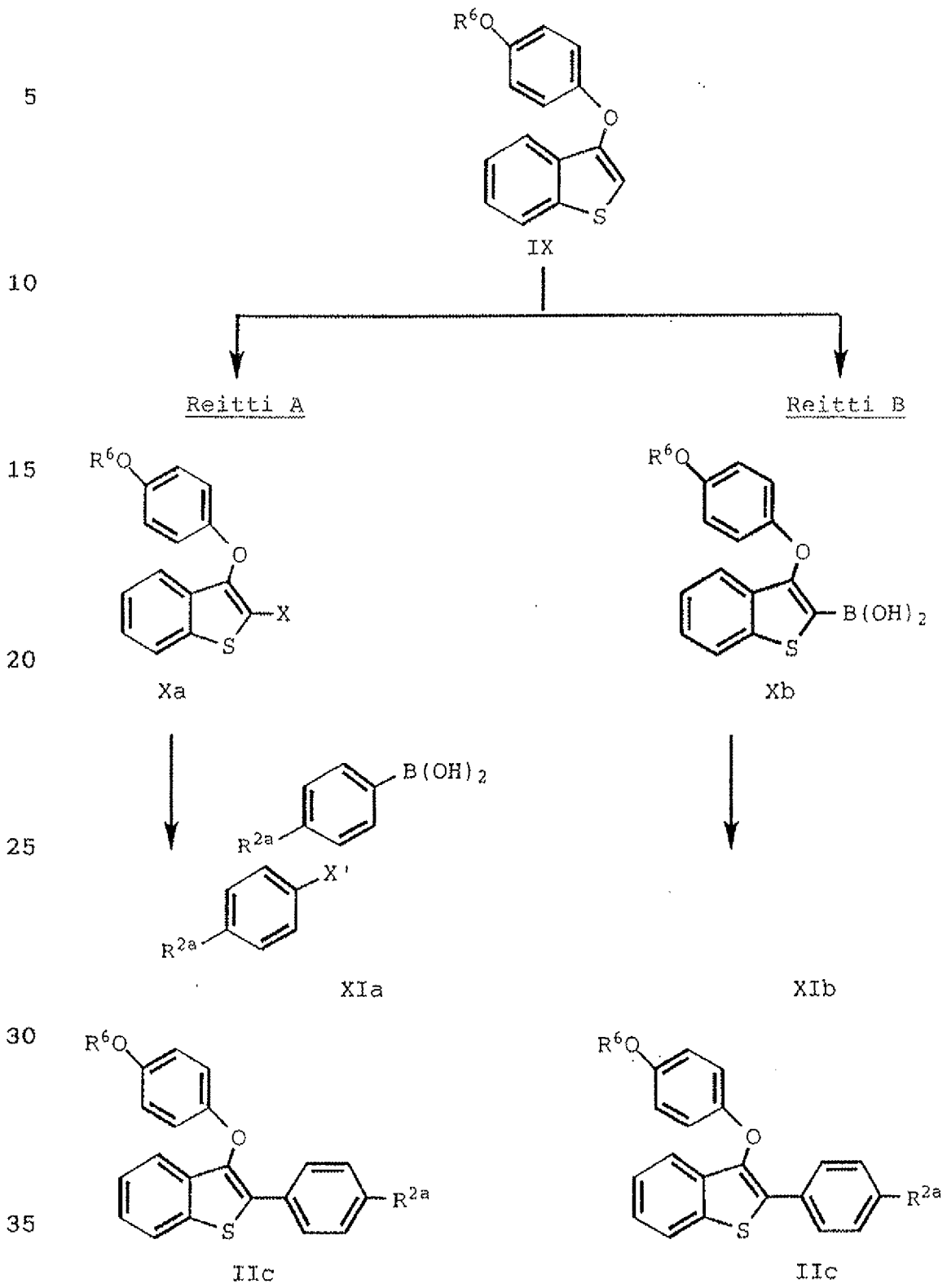
Kaavan VII yhdistettä on kaupallisesti saatavilla. Kaavojen VIII ja IX yhdisteiden valmistus, mukaan lukien R^6 ja R^9 substituenttien määritelmä, kuten myös edulliset reagoivat aineet ja olosuhteet, jollei tässä toisin ole ilmoitettu, ovat samoja kuin edellä on kuvattu ja esitetty kaaviossa I, supra.

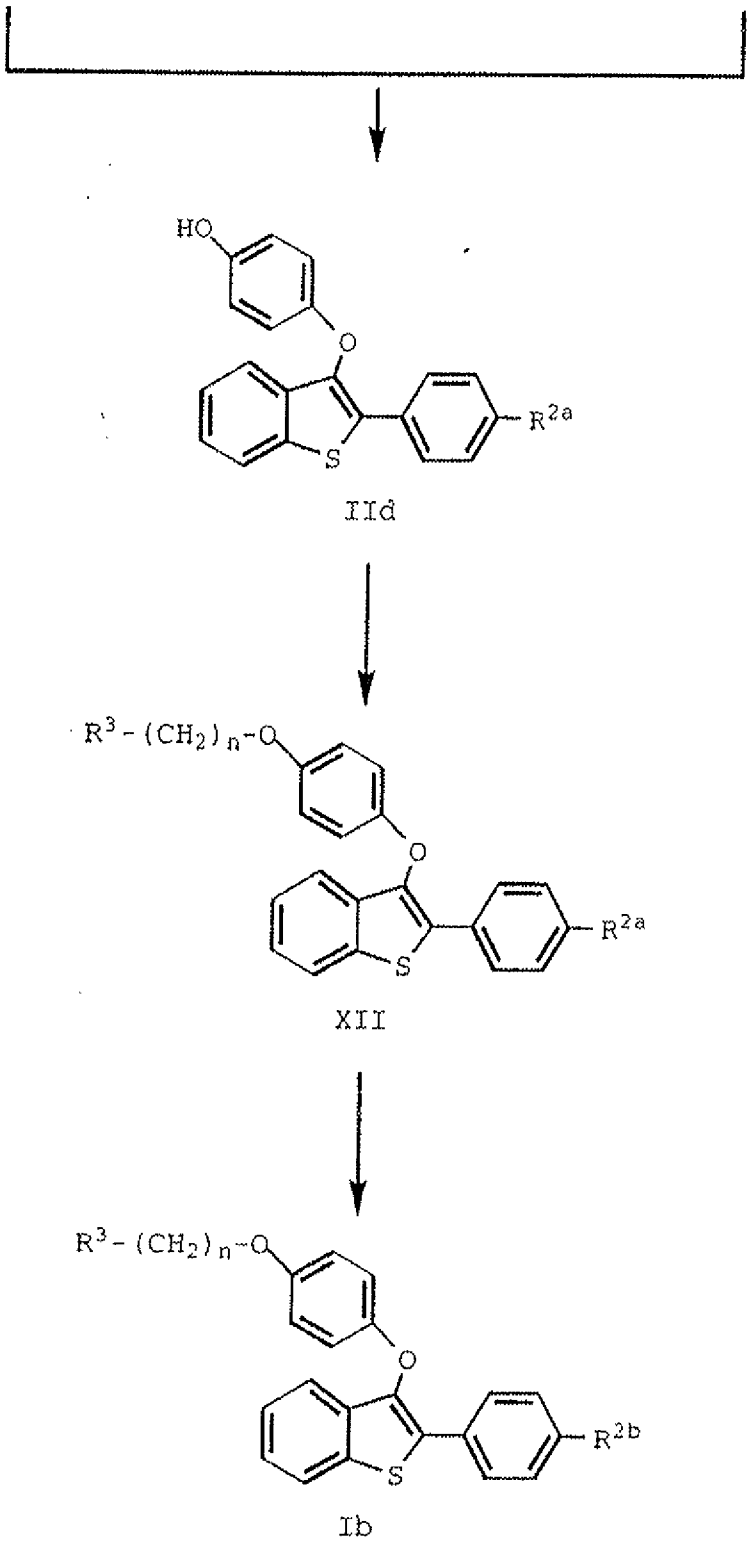
Kaavan IX yhdisteet aryloidaan sitten Suzuki-paritusreaktion kautta [katso esim. Suzuki, A., Pure and Appl. Chem., 6(2): 213 - 222 (1994)]. Käyttäen yhtä Suzuki-kyt-

kentävaihtoehtoa kaavan IX yhdiste halogenoidaan selektiivisesti 2-asemassa ja kytketään sitten kaavan IXa aryyliboronihappoyhdisteen kanssa (seuraavan kaavion IV reitti A).

Edullisesti kuitenkin kaavan Xb aryyliboronihappo muodostetaan kaavan IX yhdisteestä ja saatetaan sitten reagoimaan kaavan XIb halogeeni-areenin kanssa antamaan uusia kaavan IIc välituotteita (seuraavan kaavion IV reitti B). Tällaiset uudet välituotteet ovat hyödyllisiä tämän keksinnön farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden (kaavan Ib yhdisteiden) valmistamiseksi alkyloinnin ja suojauksenpoiston kautta.

Kaavio IV




HO
O
S
R^{2a}
IId
$R^3-(CH_2)_n-O$
O
S
R^{2a}
XII
$R^3-(CH_2)_n-O$
O
S
R^{2b}
Ib

jossa

R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^6 ja n ovat kuten edellä on määritetty;

X on jodi, bromi tai fluori, paremmuusjärjestyksessä;

X' on jodi, bromi tai fluori, paremmuusjärjestyksessä, tai triflaatti.

Kaavion IV reitin A ensimmäinen vaihe on kaavan IX yhdisteen 2-aseman jodaus tai bromaus käyttäen standardimenetelmiä. Tavallisesti kaavan IX yhdiste saatetaan reagoimaan pienen ylimäärän kanssa n-butyylilitiumia heksaanissa tarkoituksenmukaisessa liuottimessa ja inertissä ilmakehässä, kuten typen ilmakehässä, mitä seuraa pienen ylimäärän haluttua halogenointiainetta tipoittainen lisäys tarkoituksenmukaisessa liuottimessa. Edullinen halogenointiaine tätä vaihetta varten on jodi, mutta bromin, N-bromisukkiini-imidin käyttö on myös sallittua.

Tarkoituksenmukaisia liuottimia ovat inertti liuotin tai liuottimien seos, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani (THF). Näistä tetrahydrofuraani, erityisesti vedetön tetrahydrofuraani on edullinen.

Tämä selektiivinen 2-aseman halogenointireaktio toteutetaan valinnaisesti lämpötilassa noin -75 - noin 85 °C.

Edeltävän reaktion tuote, kaavan Xa halogeeni-areeni kytketään sitten kaavan XIa aryyliboronihapon kanssa standardien Suzuki-paritusreaktioiden avulla antamaan kaavan IIc yhdisteitä. Kaavan XIa yhdisteet, joissa R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^8$ (R^8 on hydroksisuojaryhmä, kuten on määritetty) johdetaan kaupallisesti saatavista yhdisteistä menetelmien avulla, jotka ovat tunnettuja alaan perehtyneelle (katso esim. March J.; ja Suzuki, A., supra).

Tässä paritusreaktiossa pieni ylimäärä kaavan XIa yhdistettä saatetaan reagoimaan kutakin ekvivalenttia kohti kaavan Xa yhdistettä palladiumkatalyytin ja tarkoituk-

senmukaisen emäksen läsnä ollessa inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa.

Vaikka eri palladiumkatalyytit toimivat Suzuki-paritusreaktioissa, valittu katalyytti on tavallisesti reaktiospesifinen. Täten tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumin käyttö tässä reaktiossa on hyvin edullista.

Yhtälailla eri emäksiä voidaan käyttää tässä paritusreaktiossa. Kuitenkin on edullista käyttää alkalimetallikarbonaattia, erityisesti 2N natriumkarbonaattia.

Tässä vaiheessa käytetyn lämpötilan tulisi olla riittävä paritusreaktion loppuunviemiseksi. Tavallisesti reaktioseoksen kuumentaminen palautusjäähdyttäen noin 2 - noin 4 tuntia on riittävän ja edullista.

Kaavion IV reitissä B kaavan Xb 2-aseman aryyliboronihappo valmistetaan käyttäen hyvin tunnettuja menetelmiä. Tavallisesti kaavan IX yhdistettä käsitellään pienellä ylimäärällä n-butyylilitiumia heksaaneissa tarkoituksenmukaisen liuottimen läsnä ollessa ja inertissä ilmakehässä, kuten typen ilmakehässä, mitä seuraa tarkoituksenmukaisen trialkyyliboraatin tipoittainen lisääminen.

Tarkoituksenmukaisia liuottimia ovat inertti liuotin tai liuottimien seos, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani (THF). THF, erityisesti vedetön THF on edullinen.

Tässä keksinnössä käytetty edullinen trialkyyliboraatti on tri-isopropyyliboraatti.

Tämän reaktion tuote, kaavan Xb yhdiste, saatetaan sitten reagoimaan kaavan IXb aryylihalidin tai aryylitriflaatin kanssa standardien Suzuki-paritusreaktioiden avulla antamaan kaavan IIc yhdisteitä. Tämän reaktion edulliset reaktio-olosuhteet ovat kuten on kuvattu kaavojen XIa ja Xa yhdisteiden reaktiolle kaaviossa IV, mikä myös antoi kaavan IIc yhdisteitä.

Kaavan IIc yhdisteiden muuttaminen kaavan Ia yhdisteiksi toteutetaan kuten edellä on kuvattu kaavan IIa yhdisteiden konversiossa kaavan Ia yhdisteiksi.

Kaavojen IIc ja IId yhdisteet ovat uusia ja hyödyllisiä tämän keksinnön farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi.

Kaavojen XII ja Ib yhdisteet ovat myös uusia ja hyödyllisiä tässä kuvatuille menetelmille ja kuuluvat kaavan I määrityksen piiriin.

Kaavan I yhdisteet, joissa joko R^1 tai R^2 on -H ja toinen R^1 tai R^2 substituentti on -OH, valmistetaan myös kaavan I yhdisteistä, joissa sekä R^1 että R^2 ovat -OH. Kaavan I dihydroksiyhdiste muutetaan 6- ja 4'-monotriflaattien seokseksi ja triflaattiryhmä pelkistetään vedyksi [katso Saa, J. M., et al., J. Org. Chem., 55: 991 (1990)]. Saadun seoksen monohydroksijohdannaiset joko vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana, edullisesti hydrokloridisuolana, voidaan sitten erottaa standardien kiteyttämismenetelmien avulla.

Tavallisesti kaavan I dihydroksiyhdistettä käsitellään noin 4 - noin 6 ekvivalentilla amiiniemästä, kuten trietyyliamiinia ei-reaktiivisessa liuottimessa, mitä seuraa 1 ekvivalentin lisäys trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä. Muodostetaan mono- ja di-triflaattien seos ja erotetaan standardien kromatografiamenetelmien avulla. Edullinen liuotin tässä vaiheessa on vedetön dikloorimetaani.

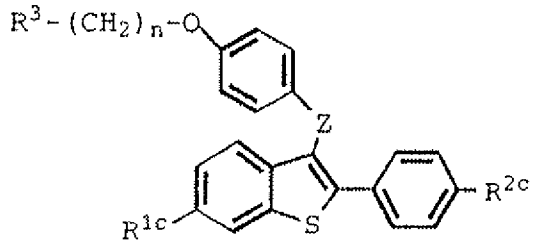
Kun reaktiolämpötila on alueella noin 0 - noin 25 °C, tämä reaktio toteutetaan noin 1 - noin 5 tunnin aikana.

Eristetty mono-triflatoitujen yhdisteiden seos hydrataan sitten ei-reaktiivisessa liuottimessa noin 3 - noin 6 ekvivalentin amiiniemästä, edullisesti trietyyliamiinia läsnä ollessa ja hydrauskatalyytin, kuten palladium/hiilen, joka on edullinen, läsnä ollessa. Edullisia liuotti-

mia tätä reaktiota varten ovat etyyliasetaatti ja etanoli tai vaihtoehtoisesti niiden seos. Kun reaktion tämä vaihe toteutetaan alle noin 40 psi:n vetykaasun paineessa ympäristön lämpötilassa, reaktioaika on noin 2 tuntia - noin 5 tuntia.

Saadulla kaavan I monohydroksijohdannaisten seoksella on eri liukoisuudet etyyliasetaattiin ja 6-hydroksi-4'-vetyjohdannaiset voidaan osittain erottaa 6-vety-4'-hydroksijohdannaisista selektiivisellä kiteyttämisellä. Lisäerottaminen, mikä antaa puhtaita kaavan I monohydroksiyhdisteitä, voidaan toteuttaa muuttamalla rikastetut seokset hydrokloridisuoloiksi, mitä seuraa kiteyttäminen etyyliasetaatti-etanolista.

Suoremmassa menetelmässä kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa joko R^1 tai R^2 on -H ja toinen R^1 tai R^2 substituentista on -OH, kuten myös vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa joko R^1 tai R^2 on -H ja toinen R^1 tai R^2 substituenteista on -O-(C_{1-4}-alkyyli), käytetään yhdistettä, jolla on kaava



jossa

R^3 ja n ovat kuten edellä on määritetty;

R^{1c} on -OH tai -O-(C_{1-4}-alkyyli); ja

R^{2c} on -OH tai -O-(C_{1-4}-alkyyli);

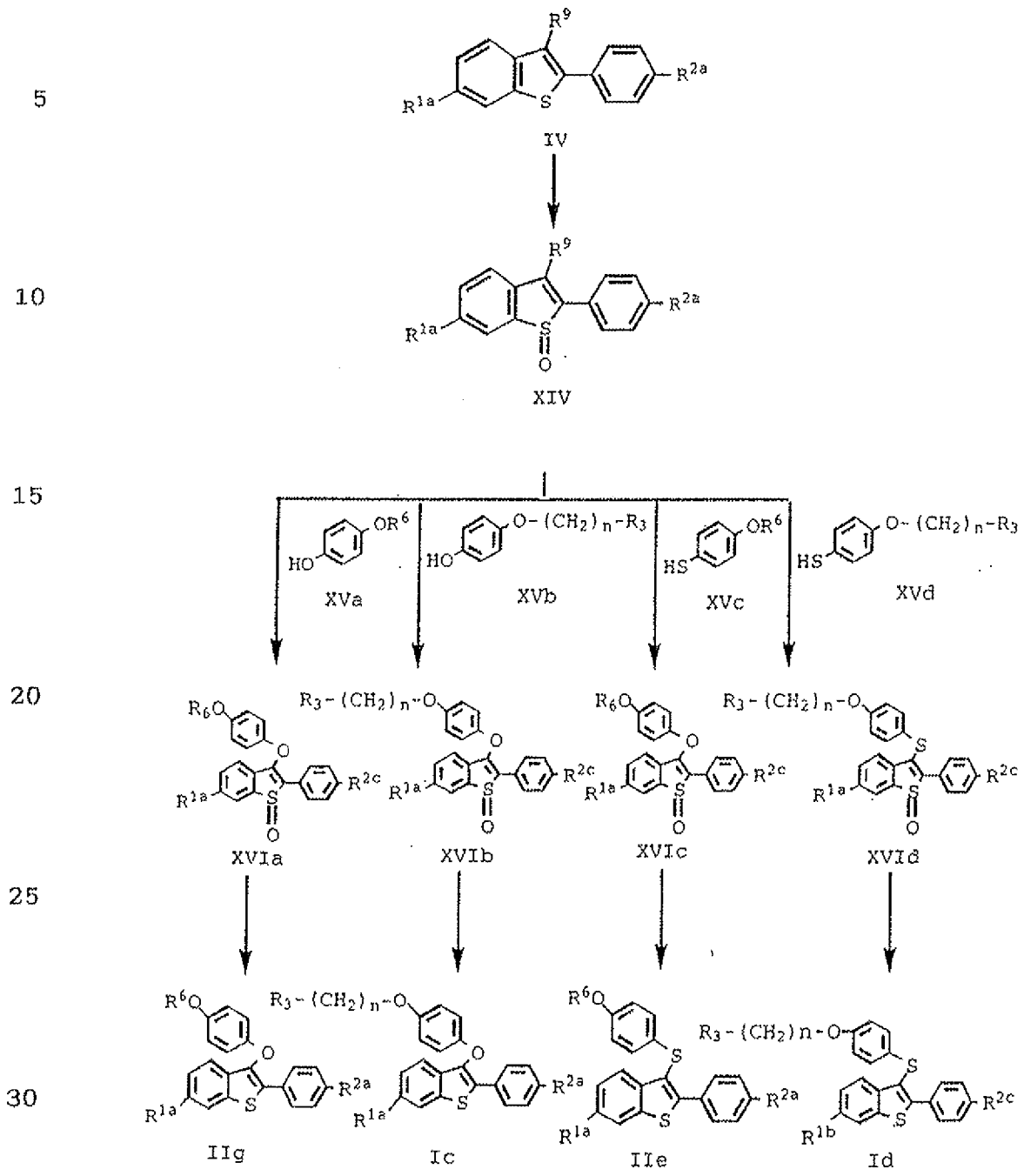
edellyttäen, että kun R^{1c} on -OH, R^{2c} on -O-(C_{1-4}-alkyyli) ja kun R^{1c} on -O-(C_{1-4}-alkyyli), R^{2c} on -OH.

Tässä menetelmässä tällaisen yhdisteen hydroksiryhmä muutetaan triflaattijohdannaiseksi käsittelemällä trifluorimetaanisulfonihappoanhydridillä. Sitten triflaatti-

ryhmä pelkistetään standardiolosuhteissa, edullisesti katalyyttisellä hydrauksella. Hydroksisuojaryhmä poistetaan sitten standardimenetelmien avulla, kuten tässä on kuvattu, antamaan kaavan I yhdisteet, joissa joko R^1 tai R^2 on -H ja toinen R^1 tai R^2 substituentti on -OH.

Toinen vaihtoehtoinen ja edullinen menetelmä tämän keksinnön yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty kaaviossa V. Tässä prosessissa kaavan IV yhdisteen rikkiatomi (infra) hapetetaan muodostamaan sulfoksidi (kaava XIV), joka sitten saatetaan reagoimaan nukleofiilisen ryhmän kanssa happi- tai rikkiatomisidoksen lisäämiseksi kaavan I ja kaavan II yhdisteisiin. Kaavan XVI yhdisteiden sulfoksidiryhmä pelkistetään sitten antamaan tiettyjä tämän keksinnön yhdisteitä.

Kaavio V



joissa kukin muuttuja on kuten edellä on määritetty.

Tämän prosessin ensimmäisessä vaiheessa kaavan IV yhdiste hapetetaan selektiivisesti sulfoksidiksi. On saatavilla monia tunnettuja menetelmiä tätä prosessivaihetta varten [katso esim. Madesclaire, M., Tetrahedron, 42 (20); 5459 - 5495 (1986); Trost, B. M. et al., Tetrahedron Letters, 22 (14); 1287 - 1290 (1981); Drabowicz, J. et al., Synthetic Communications, 11 (12); 1025 - 1030 (1981); Kramer, J. B. et al., 34th National Organic Symposium, Williamsburg, VA., 11. - 15. kesäkuuta 1995]. Kuitenkin monilla hapettimilla aikaansaadaan ainoastaan heikko konversio halutuksi tuotteeksi, kuten myös huomattavaa ylihapettumista sulfoniksi. Kuitenkin tämä uusi menetelmä muuttaa kaavan IV yhdisteen kaavan XIV sulfoksidiksi korkeina saantoina muodostaen ainoastaan vähän tai ei yhtään sulfonia. Tässä prosessissa kaavan IV yhdiste saatetaan reagoimaan noin 1 - noin 1,5 ekvivalentin kanssa vetyperoksidia seoksessa, jossa on noin 20 - noin 50 % trifluorietikkahappoa metyleenikloridissa. Reaktio toteutetaan lämpötilassa noin 10 - noin 50 °C ja tavallisesti se vaatii noin 1 - noin 2 tuntia loppuunviemiseksi.

Sitten 3-asemassa oleva jättävä ryhmä (R^9) korvataan halutulla kaavan XV nukleofiilisella johdannaisella. Tällaiset nukleofiiliset johdannaiset valmistetaan standardimenetelmien avulla.

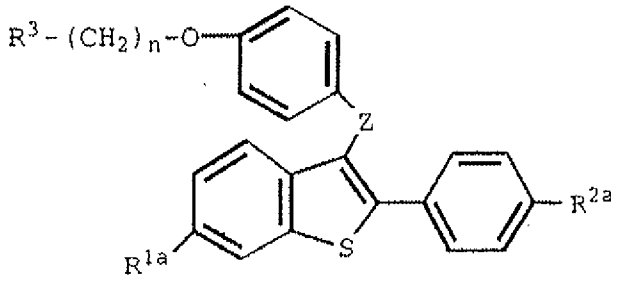
Tässä valmistusvaiheessa nukleofiisen ryhmän happoprotoni poistetaan käsittelemällä emäksellä, edullisesti pienellä ylimäärällä natriumhydridiä tai kaliumtertbutoksidia polaarisessa aproottisessa liuottimessa, edullisesti DMF:ssä tai tetrahydrofuraanissa. Muita emäksiä, joita voidaan käyttää, ovat kaliumkarbonaatti ja kesiumkarbonaatti. Lisäksi muita liuottimia, kuten dioksaania tai dimetyylisulfoksidia voidaan käyttää. Deprotonointi toteutetaan tavallisesti lämpötilassa noin 0 °C - noin 30 °C ja vaatii tavallisesti noin 30 minuuttia loppuunviemiseksi. Kaavan XIV yhdiste lisätään sitten nukleofiililliuokseen.

Korvausreaktio toteutetaan lämpötilassa 0 °C - noin 50 °C ja tavallisesti se kestää noin 1 - noin 2 tuntia. Tuote eristetään standardimenetelmien avulla.

Kun bentsyyliryhmää käytetään hydroksisuojaryhmänä, sulfoksidiryhmän hydrogenolyysi aiheuttaa myös bentsyylisuojaryhmän poistumisen eliminoiden tällaisen ryhmän selektiivisen poistamisen vaatimuksen prosessin myöhemmässä vaiheessa.

Tämän prosessin seuraavassa vaiheessa uudet kaavojen XVIa, b, c ja d sulfoksidit (kollektiivisesti kaava XVI) pelkistetään kaavojen IIg, Ic, IIe ja Id bentsotiofeeniyhdisteeksi, vastavasti. Ennen tätä pelkistysmenetelmää kaavojen IIg ja IIe yhdisteet voidaan ensin alkyloida, kuten tässä on kuvattu. Sulfoksidiyhdisteiden pelkistys voidaan toteuttaa käyttäen jotakin monista alalla tunnetuista menetelmistä, esim. hydridipelkistystä (litiumalumiinihydridi), katalyyttistä hydrausta, hydrogenolyysiä ja trimetyylisilyylijodidia (TMS-I). Tässä pelkistyksessä reagenssin valinta riippuu yhteensopivuudesta molekyylissä olevien muiden funktionaalisten ryhmien kanssa. Tässä keksinnössä kuvatuille yhdisteille litiumalumiinihydridi ($LiAlH_4$) ja hydrogenolyysi (palladiumhiili/ammoniumformiaatti) ovat edullisia reagensseja. $LiAlH_4$ pelkistystä varten ovat tarkoituksenmukaisia liuottimia esimerkiksi dietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani (THF). Näistä THF, erityisesti vedetön THF on edullinen. Hydrogenolyysissä alkoholiliuottimet, erityisesti etanoli on edullinen. Reaktio toteutetaan lämpötilassa noin 0 - noin 60 °C ja vaatii noin 0,5 tuntia - noin 2 tuntia loppuunviemiseksi.

Haluttaessa kaaviossa V esitetyn menetelmän tuotteiden hydroksisuojaryhmä tai ryhmät voidaan poistaa ja minkä tahansa vaiheen tuotteen suolasta. Tämän mukaisesti tämän keksinnön kohteena on menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa

R^{1a} on -H tai $-OR^{7a}$, jossa R^{7a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^{8a}$, jossa R^{8a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

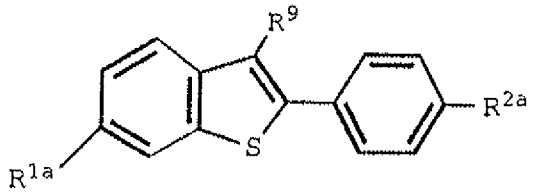
R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidino, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidino, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa menetelmässä

a) hapetetaan rikkiatomi yhdisteessä, jolla on kaava IV



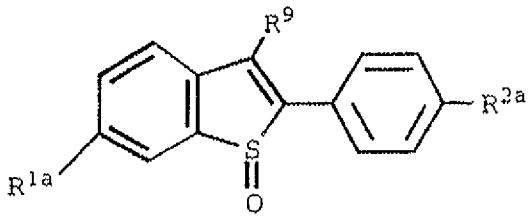
IV

jossa

R^{1a} ja R^{2a} ovat kuten edellä on määritetty; ja

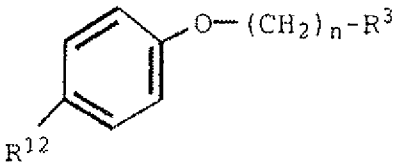
R^9 on jättävä ryhmä;

b) saatetaan vaiheen a) tuote, yhdiste, jolla on kaava XIV



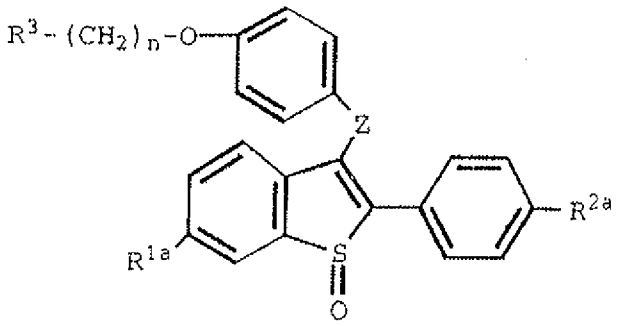
XIV

reagoimaan nukleofiilisen ryhmän kanssa, jolla on kaava



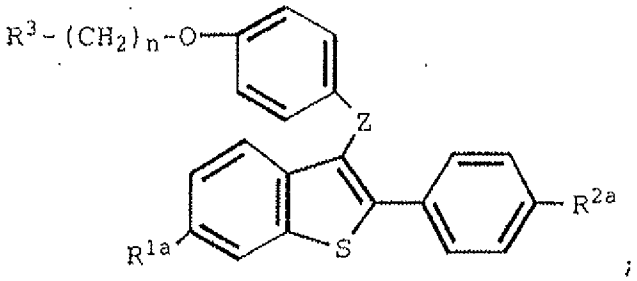
jossa R^{12} on -OH tai -SH;

c) pelkistetään vaiheen b) tuote, yhdiste, jolla on kaava XVI



XVI

antamaan yhdiste, jolla on kaava



;

d) valinnaisesti poistetaan R^{1a} ja/tai R^{2a} hydroksisuojaryhmät, mikäli läsnä, vaiheen c) tuotteesta; ja

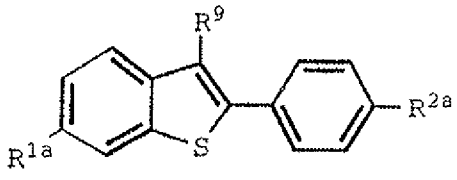
e) valinnaisesti muodostetaan vaiheen c) tai vaiheen d) tuotteen suola.

Tällä uudella menetelmällä saadaan myös uudet kaavojen XIV ja XVI a, b, c ja d yhdisteet, joista kukin on

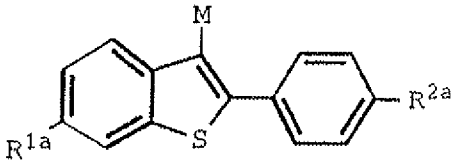
hyödyllinen välituote tämän keksinnön farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi.

Kaavan I, jossa Z on S, yhdisteet valmistetaan myös käyttäen seuraavassa kaaviossa VI kuvattua menetelmää, jossa kaavan IVa yhdiste metalloidaan. Saatu tuote, kaavan XVII yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan XVIII 4-(suojattu hydroksi)fenyylidisulfidin kanssa ja kaavan IIe yhdisteen fenolisuojaryhmä poistetaan antamaan kaavan IIf yhdisteet. On huomattava, että käytettäessä tätä valmistusmenetelmää R^2 ei voi olla halogeeni johtuen kemiallisista rajoituksista.

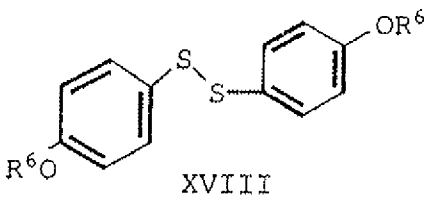
Kaavio VI



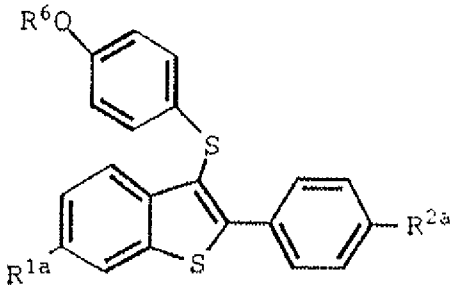
IVa



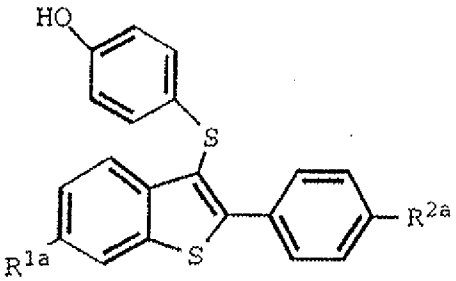
XVII



XVIII



IIe



IIf

jossa

R^{1a} on -H tai $-OR^7$ ja R^7 on hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H tai $-OR^8$ ja R^8 on hydroksisuojaryhmä;

R^6 on hydroksisuojaryhmä, joka voidaan selektiivisesti poistaa;

R^9 on jättävä ryhmä; ja

M on metalli-ioni.

Kahdessa ensimmäisessä kaavion VI vaiheessa kaavan IVa yhdiste metalloidaan hyvin tunnetujen menetelmien avulla. Tavallisimmin ja edullisimmin kaavan IVa yhdistettä käsitellään pienellä ylimäärällä n-butyylilitiumia heksaanissa tarkoituksenmukaisessa liuottimessa, mitä seuraa liuoksen, jossa on kaavan XVIII disulfidiyhdistettä tarkoituksenmukaisessa liuottimessa, tipoittainen lisääminen.

Molemmat näistä reaktiovaiheista toteutetaan inertissä ilmakehässä, kuten typen ilmakehässä, kun taas tarkoituksenmukaisia liuottimia molempia vaiheita varten ovat yksi tai useampi inertti liuotin, kuten dietyylieetteri, dioksani ja THF. Näistä THF, erityisesti sen vedetön muoto on edullinen. Lisäksi nämä reaktiovaiheet toteutetaan lämpötilassa noin -78 - noin 85 °C.

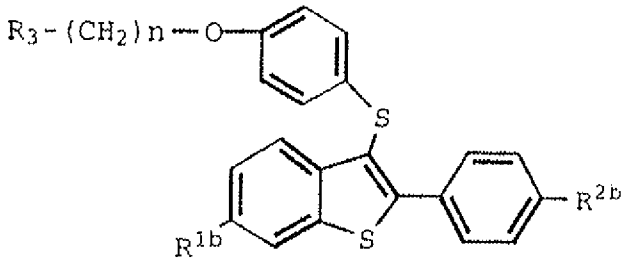
Tämän reaktion ensimmäisessä vaiheessa saadaan kaavan XVII metalloitu yhdiste. 4-(suojattu hydroksi)fenyylidisulfidi (kaavan XVIII yhdiste), joka saatetaan reagoimaan tällaisen kaavan XVII yhdisteen kanssa antamaan kaavan IIe yhdiste, valmistetaan suojaamalla kaupallisesti saatavan 4-hydroksifenyylisulfidin hydroksiryhmä tarkoituksenmukaisella suojaryhmällä menetelmien avulla, jotka ovat tunnettuja alalla. Edullinen R^6 suojaryhmä on metoksimetyyli, edellyttäen, että R^7 ja R^8, mikäli jompikumpi tai molemmat ovat läsnä, on hydroksisuojaryhmä tai muu metoksimetyyli. On välttämätöntä, että R^6 hydroksisuojaryhmä on ryhmä, joka poikkeaa R^7 ja R^8 hydroksisuojaryhmistä, mikäli läsnä, niin että R^6 ryhmä voidaan selektiivisesti poistaa standardimenetelmien avulla antamaan kaavan IIf yhdisteet.

Deprotonoinnin toteuttamiseksi poistamalla R^6 suojaryhmä kaavan IIe yhdiste proottisessa liuottimessa tai liuottimien seoksessa saatetaan reagoimaan happovälialneessa, joka sisältää vähintäin yhden ekvivalentin happoa, edullisesti metaanisulfonihappoa ja kuumennetaan noin 25 °C:sta - noin 110 °C:seen. Tavallisesti reaktioaika on noin 6 - noin 24 tuntia, mutta reaktion etenemistä voidaan seurata standardien kromatografiamenetelmien avulla.

Tarkoituksenmukaisia liuottimia tätä reaktiota varten ovat esimerkiksi vesi ja metanoli.

Kaavojen IIe ja IIf uudet yhdisteet ovat hyödyllisiä kaavan I farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi ja kuuluvat edeltävän kaavan II määritelmään.

Yhdisteet, joilla on kaava Id



Id

jossa

$R^{1\,b}$ on -H tai -OH;

R^{2b} on -H tai -OH; ja

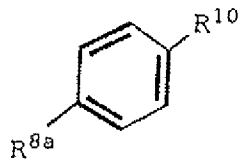
R^3 ja n ovat kuten edellä on määritetty, valmistetaan käyttäen edellä kuvattuja menetelmiä, jotka ovat sukua kaavioissa II ja IV esitetyille vaiheille. Tällaiset uudet kaavan Id yhdisteet ovat hyödyllisiä tämän keksinnön menetelmiä varten ja ne kuuluvat kaavan I määritelmään.

Kaavan I yhdisteet, joissa R^1 ja R^2 ovat eri hydroksisuojaryhmiä tai joko R^1 tai R^2 on hydroksisuojaryhmä ja toinen on hydroksi, valmistetaan selektiivisesti käyttäen edeltävän kaavan III modifioitua 2-aryylibentsotiofeenilähtöainetta, edellyttäen, että hydroksisuojaryhmät, jotka

on merkitty R^7 ja R^8, ovat riittävän erilaiset niin, että yksi suojaryhmistä poistetaan kun taas toinen jää. Tällaiset 2-aryylibentsotiofeenit valmistetaan menetelmien avulla, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla.

Erityisen hyödyllinen menetelmä kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 ja R^2 oat eri suojaryhmiä, on Suzuki-paritusreaktio, kuten on kuvattu edeltävässä kaaviossa IV. Kuitenkin 6-(suojattu hydroksi)bentsotiofeeni-2-boronihappo saatetaan reagoimaan edeltävän kaavan XIb yhdisteen kanssa, jossa R^{2a} on $-OR^8$ ja R^7 ei ole sama kuin R^8. Tämä reaktio mahdollistaa tämän keksinnön yhdisteiden valmistuksen, joissa R^7 ja R^8 ovat eri hydroksi suojaryhmiä niin, että yksi suojaryhmä voidaan selektiivisesti poistaa ja toinen jää jäljelle osaksi lopputuotetta. Edullisesti R^7 suojaryhmä, ja erityisesti bentsyyli tai isopropyyli, poistetaan hydroksiryhmän muodostamiseksi, kun taas R^8 suojaryhmä, erityisesti metyyli, jää jäljelle.

Suzuki-paritusreaktio toteutetaan myös käyttäen edellä kuvattuja menetelmiä, mutta korvaamalla kaavan XIb yhdiste kaavan XIX yhdisteellä.



XIX

jossa

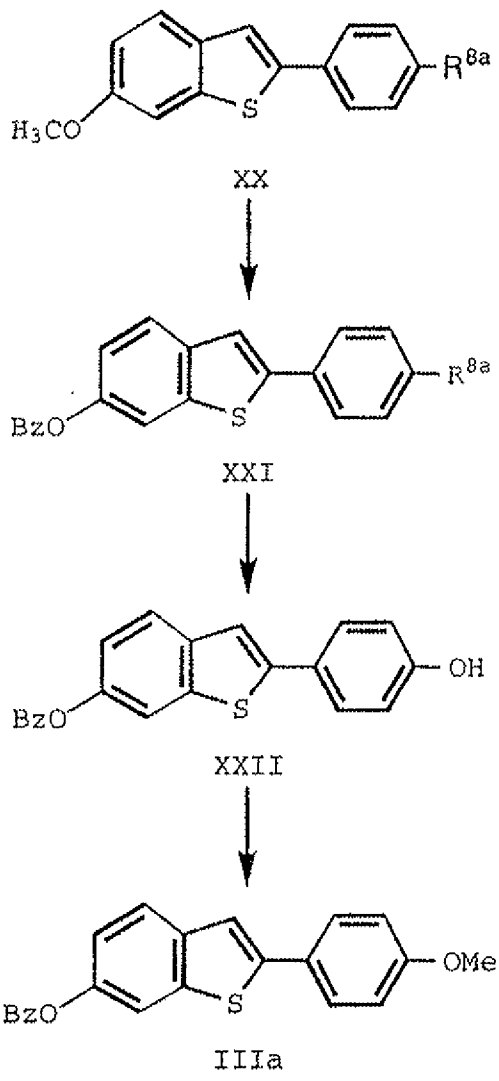
R^{8a} on C_{1-6}-alkyylisulfonaatti, edullisesti metaanisulfonaatti tai C_{4-6}-aryylisulfonaatti; ja

R^{10} on jättävä ryhmä, edullisesti bromi tai triflaatti.

Tässä prosessissa 6-(suojattu hydroksi)bentsotiofeeni-2-boronihappo, kuten edellä on kuvattu, saatetaan reagoimaan kaavan XIX yhdisteen kanssa antamaan kaavan XX yhdiste, joka saatetaan reagoimaan booritribromidin kanssa metyleenikloridissa antamaan monohydroksiyhdiste, joka tämän jälkeen muutetaan esimerkiksi bentsyyliryhmäksi

standardimenetelmien avulla (kaava XXI). 4'-sulfonaattiesteri poistetaan sitten selektiivisesti emäksisellä hydrolyysillä tai edullisesti käsittelemällä $LiAlH_4$:llä tarkoituksenmukaisessa aproottisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi THF:ssä. Tämä reaktio antaa kaavan XXII yhdisteen, joka lopuksi esimerkiksi metyloidaan 4'-asemassa standardimenetelmien avulla (kaava IIIa). Tietenkin alaan perehtynyt ymmärtää, että eri menetelmiä voidaan käyttää kaavan IIIa yhdisteiden aikaansaamiseksi, joissa hydroksisuojaryhmät ovat muita kuin seuraavassa kaaviossa VII esitettyjä, mutta jotka suojaryhmät voidaan poistaa antamaan tämän keksinnön kaavan I monohydroksiyhdisteet.

Kaavio VII



IIIa yhdisteet altistetaan sitten tässä kuvatuille eri menetelmille antamaan tämän keksinnön kaavojen I ja II yhdisteet.

Muut edulliset kaavan I yhdisteet valmistetaan korvaamalla 6- ja/tai 4'-aseman hydroksiryhmät, mikäli läsnä, kaavan -O-CO-(C_{1-6}-alkyyli) tai -O-SO_2-(C_{2-6}-alkyyli) ryhmällä hyvin tunnettujen menetelmien avulla. Katso esim. US-patentti nro 4 358 593.

Esimerkiksi, kun halutaan -O-CO(C_{1-6}-alkyyli)ryhmä, kaavan I mono- tai dihydroksiyhdiste saatetaan reagoimaan aineen, kuten asyylikloridin, bromidin, syanidin tai atsidin kanssa tai tarkoituksenmukaisen happoanhydridin tai sekahappoanhydridin kanssa. Reaktiot toteutetaan tavallisesti emäksisessä liuottimessa, kuten pyridiinissä, lutidiinissa, kinoliinissa tai isokinoliinissa tai tertiaarisessa amiiniliuottimessa, kuten trietyyliamiinissa, tributyyliamiinissa, metyylipiperidiinissä ja vastaavissa. Reaktio voidaan myös toteuttaa inertissä liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa, asetonitriilissä, asetonissa, metyylietyyliketonissa ja vastaavissa, joihin on lisätty ainakin yksi ekvivalentti happopoistajaa (paitsi kuten seuraavassa on esitetty) kuten tertiaarista amiinia. Haluttaessa voidaan käyttää asylointikatalyyttejä, kuten 4-dimetyyliaminopyridiiniä tai 4-pyrrolidinopyridiiniä. Katso esim. Haslam et al., Tetrahedron, 36: 2409 - 2433 (1980).

Nämä reaktiot toteutetaan kohtalaisissa lämpötiloissa alueella noin -25 °C - noin 100 °C useimmiten inertissä ilmakehässä, kuten typpikaasun ilmakehässä. Kuitenkin ympäristön lämpötila on tavallisesti riittävä reaktion etenemistä varten.

6-aseman ja/tai 4'-aseman hydroksiryhmän asylointi voidaan myös toteuttaa tarkoituksenmukaisten karboksyylihappojen happokatalysoiduilla reaktioilla inerteissä or-

gaanisissa liuottimissa. Happokatalyyttejä, kuten rikkihappoa, polyfosforihappoa, metaanisulfonihappoa ja vastaavia käytetään.

Edellä mainittujen kaavan I yhdisteiden R^1 ja/tai R^2 ryhmät voidaan myös saada muodostamalla tarkoituksenmukaisen hapon aktiivinen esteri, kuten estereitä, jotka muodostetaan tällaisista tunnetuista reagensseista, kuten disykloheksyylikarbodi-imidistä, asyyli-imidatsoleista, nitrofenoleista, pentakloorifenoleista, N-hydroksisukkiini-imidistä ja 1-hydroksibentsotriatsolista. Katso esim. Bull. Chem. Soc. Japan, 38: 1979 (1965) ja Chem. Ber., 788 ja 2024 (1970).

Jokainen edellä kuvatuista menetelmistä, joiden avulla saadaan -O-CO-(C_{1-6}-alkyyli)ryhmiä, toteutetaan liuottimissa, kuten edellä on kuvattu. Ne menetelmät, joilla ei saada happotuotetta reaktion aikana, eivät tietenkään vaadi happopoistajan käyttöä reaktioseoksessa.

Kun halutaan kaavan I yhdiste, jossa kaavan I yhdisteen 6- ja/tai 4'-aseman hydroksiryhmä muutetaan kaavan -O-SO_2-(C_{2-6}-alkyyli)ryhmäksi, mono- tai dihydroksiyhdiste saatetaan reagoimaan esimerkiksi sulfonihappoanhydridin tai tarkoituksenmukaisen sulfonihappojohdannaisen, kuten sulfonyylikloridin, sulfonyylibromidin tai sulfonyyliammoniumsuolan kanssa, kuten King ja Monoir ovat esittäneet julkaisussa J. Am. Chem. Soc., 97: 2566 - 2567 (1975). Dihydroksiyhdiste voidaan myös saattaa reagoimaan tarkoituksenmukaisen sulfonihappoanhydridin tai sekasulfonihappoanhydridien kanssa. Tällaiset reaktiot toteutetaan olosuhteissa, kuten edellä on kuvattu reaktion yhteydessä happohalidien ja vastaavien kanssa.

Vaikka kaavan I yhdisteiden vapaata emäsmuotoa voidaan käyttää tämän keksinnön menetelmissä, on edullista valmistaa ja käyttää farmaseuttisesti hyväksyttävää suolamuotoa. Täten tämän keksinnön menetelmissä käytetyt yhdisteet muodostavat ensisijaisesti farmaseuttisesti hyväksyt-

täviä happoadditiosuoloja monien erilaisten orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa ja käsittävät fysiologisesti hyväksyttävät suolat, joita usein käytetään farmaseuttisessa kemiassa. Tällaiset suolat muodostavat osan tätä keksintöä. Tavallisia epäorgaanisia happoja, joita käytetään tällaisten suolojen muodostamiseksi, ovat vetykloridi-, vetybromidi-, vetyjodidi-, typpi-, rikki-, fosfori-, hypofosforihapot ja vastaavat. Suoloja, jotka on johdettu orgaanisista hapoista, kuten alifaattisista mono- ja dikarboksyylihapoista, fenyylisubstituoiduista alkanoiinihapoista, hydroksialkanoiini- ja hydroksialkaanidioiinihapoista, aromaattisista hapoista, alifaattisista ja aromaattisista sulfonihapoista, voidaan myös käyttää. Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat asetaatti, fenyyliasetaatti, trifluoriasetaatti, akrylaatti, askorbaatti, bentsoaatti, klooribentsoaatti, dinitrobentsoaatti, hydroksibentsoaatti, metoksibentsoaatti, metyylibentsoaatti, o-asetoksibentsoaatti, naftaleeni-2-bentsoaatti, bromidi, isobutyraatti, fenyylibutyraatti, b-hydroksibutyraatti, butyyni-1,4-dioaatti, heksyyni-1,4-dioaatti, kapraatti, kaprylaatti, kloridi, sinnamaatti, sitraatti, formiaatti, fumaraatti, glykolaatti, heptanoaatti, hippuraatti, laktaatti, malaatti, maleaatti, hydroksimaleaatti, malonaatti, mandelaatti, mesylaatti, nikotinaatti, isonikotinaatti, nitraatti, oksalaatti, ftalaatti, tereftalaatti, fosfaatti, monovetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyrofosfaatti, propiolaatti, propionaatti, fenyylipropionaatti, salisylaatti, sebakaatti, sukkinaatti, suberaatti, sulfaatti, bisulfaatti, pyrosulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, sulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-bromifenyylisulfonaatti, klooribentseenisulfonaatti, etaanisulfonaatti, 2-hydroksietaanisulfonaatti, metaanisulfonaatti, naftaleeni-1-sulfonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, ksyleenisulfonaatti,

tartraatti ja vastaavat. Edullisia suoloja ovat hydrokloridi ja oksalaattisuolat.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat muodostetaan tavallisesti saattamalla kaavan I yhdiste reagoimaan ekvimolaarisen määrän kanssa happoa. Reagoivat aineet yhdistetään tavallisesti samassa liuottimessa, kuten dietyylieetterissä tai etyyliasetaatissa. Suola saostuu tavallisesti liuoksesta noin yhden tunnin - kymmenen päivän aikana ja voidaan eristää suodattamalla tai liuotin voidaan poistaa tavallisten menetelmien avulla.

Farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on tavallisesti parannettuja liukoisuusominaisuuksia verrattuna yhdisteeseen, josta ne on saatu ja täten ne ovat enemmän alttiita muodostamaan nesteitä tai emulsioita.

Tämän keksinnön edustavia yhdisteitä ovat seuraavat:

Ryhmä I:

[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[6-isopropoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[6-metoksi-2-(4-isopropoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]-tiofeeni-(S-oksidi)

[6-isopropoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

[6-metoksi-2-(4-bentsyylioksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]-tiofeeni-(S-oksidi)

[6-metoksi-2-(4-isopropoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-metoksimetyleenioksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)tiofenoksi]-bentso[b]tiofeeni

Ryhmä II:

[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[3-[4-[2-(1-N,N-dietyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(fenyyli)]-bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-fluorifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-2-(4-isopropoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrolodinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]--2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dietyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[3-(piperidino)propoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[3-(1-N,N-dietyyliamino)propoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenioksalaatti
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dietyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[3-(1-N,N-dietyyliamino)propoksi[fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-di-isopropyyliamino)etoksi[fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[3-(piperidino)propoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-heksametyyli-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoks]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-heksametyyli-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyyli-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyyli-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-etyylisulfonyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-etyylisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-etyylisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-etyylisulfonyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-trifluorimetaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-pivaloyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-butyylisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]-tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-isopropoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dimetyyliamino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

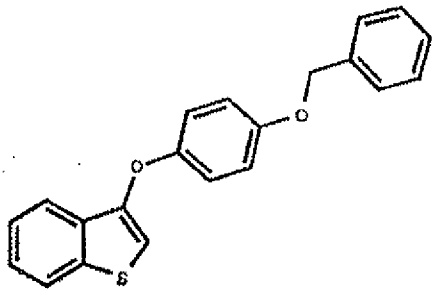
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-morfolino)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-fenyyli]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

Seuraavat esimerkit on esitetty kuvaamaan edelleen tämän keksinnön yhdisteiden valmistusta. Tarkoituksena ei ole, että seuraavat esimerkit rajoittavat keksinnön piiriä millään tavalla.

Seuraavien esimerkkien NMR-tulokset toteutettiin GE 300 MHz:n NMR-laitteistolla ja vedetöntä d-6 DMSO:ta käytettiin liuottimena, jollei toisin ole ilmoitettu.

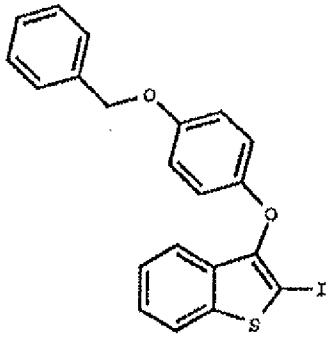
Valmistusmenetelmä 1
[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni:n valmistus
[3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli 3-bromi-bentso[b]tiofeeniä (69,62 g, 0,325 mol) 55 ml:ssa vedetöntä kollidiinia typen paineessa, lisättiin 4-bentsyylioksifenolia (97,6 g, 0,488 mol) ja kupari(I)oksidia (23,3 g, 0,163 mol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ja raaka seos suodatettiin Celite® (Aldrich, Milwaukee, WI) -kerroksen läpi epäorgaanisten suolojen poistamiseksi. Suodos pestiin 1 N vetykloridihapolla (3 x 150 ml). Orgaaniset aineet kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä nesteeksi. Tianafteeni poistettiin tislaamalla (10 mm Hg, 115 - 120 °C). Jäljelle jäänyt aines kromatografoitiin (piidioksidi, heksaanit:etyyliasetaatti 85:15) antamaan 12,2 g bentso[b]tiofeeniä ja 12,95 g (35 % perustuen talteenotettuun lähtöaineeseen) [3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniävalkeahkona kiinteänä aineena. Sp. 84 - 86 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 7H), 7,04 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 6,47 (s, 1H), 5,07 (s, 2H). Analyyli laskettu $C_{21}H_{16}O_2S$:lle: C 75,88, H 4,85. Havaittu: C 75,75, H 5,00.

Valmistusmenetelmä 2

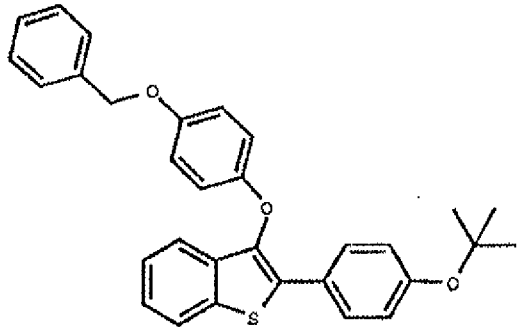
[2-jodi-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]-bentso[b]tiofeeniä (6,00 g, 18,1 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (100 ml) typen paineessa -78 °C:ssa, lisättiin n-butyylilitiumia (12,4 ml, 19,9 mmol, 1,6 M heksaaneissa) tipoittain käsipumpulla. Liuos muuttui värittömästä kirkkaan oranssiseksi. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa litiumyhdisteitä käsiteltiin I_2:lla (5,03, 19,9 mmol), lisättiin tipoittain käsipumpulla liuoksena 50 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania. Täydellisen lisäyksen jälkeen reaktio muuttui vaaleankeltaiseksi ja sen annettiin hitaasti lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktio tukahdutettiin lisäämällä 0,1 N natriumsulfiittiliuosta (200 ml). Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen liuos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 150 ml). Orgaaniset aineet yhdistettiin, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan öljy, joka kiteytyi seistessään. Toistokiteyttäminen heksaani/etyylieetteristä antoi 7,10 g (86 %) [2-jodi-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso-[b]tiofeeniä valkoisena kiteisenä jauheena. Sp. 87 - 92 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,20 (m, 8H), 6,89 (s, 4H), 5,01 (s, 2H). Analalyysi laskettu $C_{21}H_{15}O_2SI$:lle: C 55,03, H 3,30. Havaittu: C 55,29, H 3,31.

Valmistusmenetelmä 3

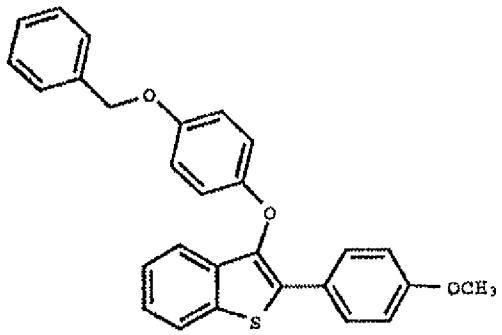
[2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)-fenoksi]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [2-jodi-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä (4,50 g, 9,82 mmol) tolueenissa (20 ml), lisättiin 4-(tertbutoksi)fenyyliboronihappoa (2,28 g, 11,75 mmol), mitä seurasi tetrakistrifenyylifosfiinipalladium (0,76 g, 0,66 mmol). Tähän liuokseen lisättiin 14,5 ml 2 N natriumkarbonaattiliuosta. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kolme tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin 150 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen aines pestiin 0,1 N natriumhydroksidilla (2 x 100 ml) ja kuivattiin sitten (natriumsulfaatti). Tuotteen väkevöinti antoi puolijähmeän aineen, joka liuotettiin kloroformiin ja annettiin kulkea piidioksidikerroksen läpi. Väkevöinti antoi öljyn, joka trituroitiin heksaaneista antamaan 4,00 g (91 %) [2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä valkoisena jauheena. Sp. 105 - 108 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,24 (m, 8H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (q, J_{AB} = 9,3 Hz, 4H), 4,99 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). FD-massaspektrometria: 480. Analyysi laskettu $C_{31}H_{28}O_3S$:lle: C 77,47, H 5,87. Havaittu: C 77,35, H 5,99.

Valmistusmenetelmä 4

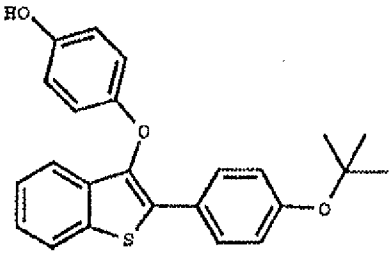
Valmistettuna samalla tavalla käyttäen 4-metoksifenyyliboronihappoa saatiin [2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni



Saanto 73 %. Sp. 115 - 118 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 7,80 - 7,90 (m, 3H), 7,33 - 7,53 (m, 8H), 6,93 - 7,06 (m, 6H), 5,00 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 438. Analalyysi laskettu $C_{28}H_{22}O_3S$:lle: C 76,69, H 5,06. Havaittu: C 76,52, H 5,09.

Valmistusmenetelmä 5

[2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni

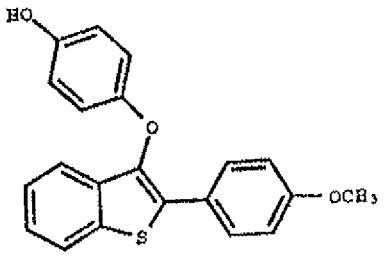


Liuokseen, jossa oli [2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä (1,50 g, 3,37 mmol) 30 ml:ssa absoluuttista etanolia, joka sisälsi 1 % väkevöityä vetykloridihappoa, lisättiin 0,50 g 10-%:ista palladium/hiiltä. Seosta hydrattiin 40 psi:ssä yksi tunti, minkä jälkeen reaktio todettiin täydelliseksi ohutkerroskromatografisesti. Seos suodatettiin piimaakerroksen läpi ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote

liuotettiin minimimäärään etyyliasetaattia ja sen annettiin kulkea lyhyen piidioksidipylvään läpi piimaan poistamiseksi (etyyliasetaatti eluenttina). Väkevöinti antoi valkoisen kiinteän aineen, joka trituroitiin heksaani/etyylieetteristä. Suodattaminen antoi 868 mg (73 %) [2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]-tiofeeniä. Sp. 210 - 213 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,13 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,70 (q, J_{AB} = 8,9 Hz, 4H), 1,28 (s, 9H). FD-massaspektrometria: 390. Analyysi laskettu $C_{24}H_{22}O_3S$:lle: C 73,82, H 5,68. Havaittu: C 73,98, H 5,84.

Valmistusmenetelmä 6

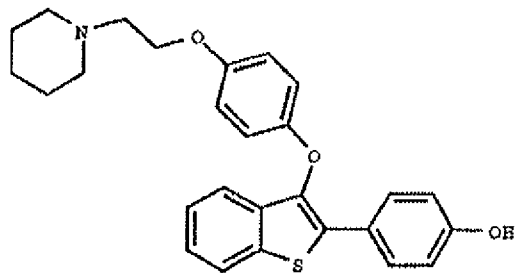
Samalla tavalla valmistettiin [2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä



Saanto 80 %. Sp. = 120 - 125 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 7,80 - 7,90 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 2H), 6,90 - 7,03 (m, 4H), 6,76 - 6,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 348. Analyysi laskettu $C_{21}H_{16}O_3S$:lle: C 72,39, H 4,63. Havaittu: C 72,68, H 4,82.

Esimerkki 1

[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



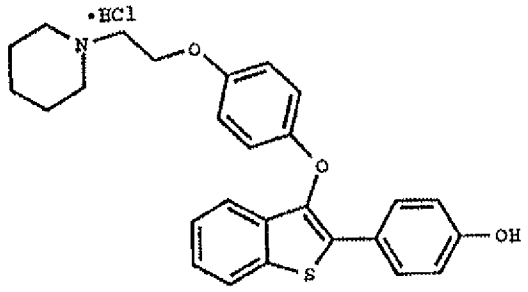
Liuokseen, jossa oli [2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä (1,25 g, 3,20 mmol) vedettömässä N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) ympäristön lämpötilassa, lisättiin kesiumkarbonaattia (5,70 g, 17,6 mmol). 20 minuutin sekoittamisen jälkeen 2-kloorietyylipiperidiini hydrokloridia (1,95 g, 10,56 mmol) lisättiin pieninä annoksina. Saatua heterogeenistä seosta sekoitettiin voimakkaasti 24 tuntia. Reaktioaines laimennettiin sitten vedellä (200 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Sitten yhdistetty orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x 200 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan öljy. Kromatografia (5 - 10-%:inen metanoli/kloroformi) antoi 1,47 g (91 %) 3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-tertbutyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä, joka siirrettiin suoraan seuraavaan vaiheeseen ilman analyysiä.

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-tertbutyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni (1,37 g, 2,73 mmol) liuotettiin trifluorietikkahappoon (10 ml) ympäristön lämpötilassa. 15 minuutin sekoittamisen jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös liotettiin etyyliasetaattiin (20 ml)ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (3 x 10 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (nat-

riumsulfaatti) ja väkevöitiin, jolloin valkoinen sakka saostui liuoksessa. Tuote toistokiteytettiin etyyliasetaatti-etyylieetteristä antamaan 1,03 g (85 %) 3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä värittöminä kiteinä. Sp. 169 - 172 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,81 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,86 (s, 4H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,95 - 2,75 (m, 4H), 1,68 - 1,40 (m, 6H). Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_3S \cdot 0,55\ CF_3CO_2H$:lle: C 66,40, H 5,46, N 2,76. Havaittu: C 65,99, H 5,49, N 2,61.

Esimerkki 2

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni muutettiin hydrokloridisuolakseen 90 %:n saantona käsittelemällä etyylieetteri·vetykloridihapolla etyyliasetaatissa.

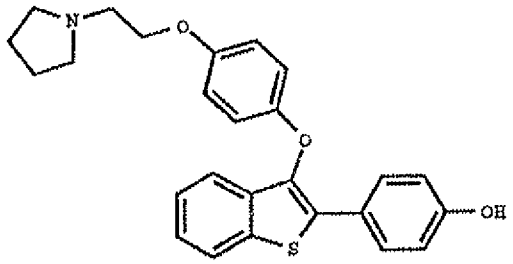


Esimerkin 2 tulokset. Sp. 233 - 240 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,43 (m, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 6,83 - 7,03 (m, 6H), 4,27 - 4,30 (m, 2H), 3,40 - 3,60 (m, 4H), 2,96 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 5H), 1,40 - 1,53 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 446. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_3S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 67,28, H 5,86, N 2,91. Havaittu: C 67,07, H 5,66, N 2,96.

Seuraavat esimerkit valmistettiin analogisella tavalla:

Esimerkki 3

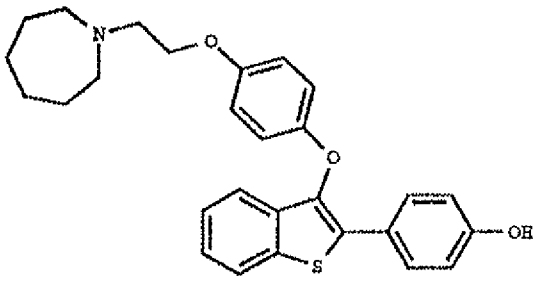
[3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 150 - 155 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,79 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,84 (s, 4H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,00 (bt, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 1,73 (m, 4H). Analyysi laskettu $C_{26}H_{25}NO_3S \cdot 0,33\ CF_3CO_2H$:lle: C 68,25, H 5,44, N 2,99. Havaittu: C 68,29, H 5,46, N 3,19.

Esimerkki 4

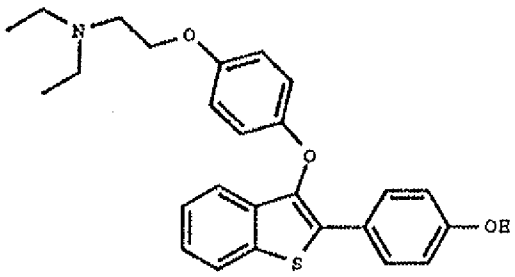
[3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 189 - 191 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 6,81 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,89 (bt, 2H), 2,75 (bt, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,48 (m, 8H). Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_3S \cdot 1,50\ H_2O$:lle: C 69,11, H 6,79, N 2,88. Havaittu: C 69,25, H 6,79, N 2,58.

Esimerkki 5

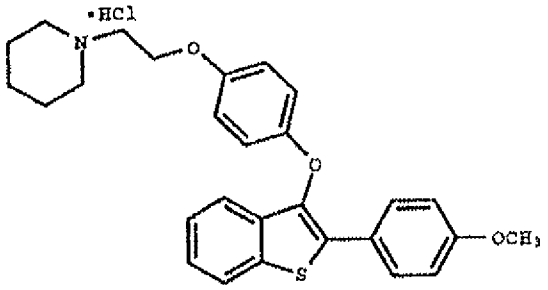
[3-[4-[2-(1-N,N-dietyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 70 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,91 (bs, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 6,82 (s, 4H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,88 (bt, 2H), 2,76 (bt, 2H), 2,51 (m, 4H), 0,91 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 434. Analyysi laskettu $C_{26}H_{27}NO_3S \cdot 0,50$ H_2O:lle: C 70,56, H 6,38, N 3,16. Havaittu: C 70,45, H 6,26, N 3,20.

Esimerkki 6

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



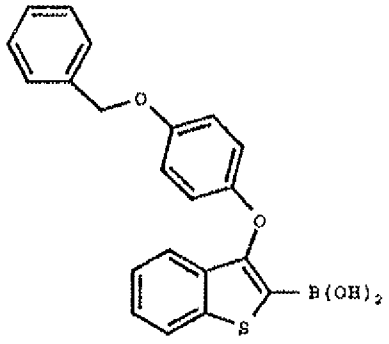
Sp. = 228 - 230 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Ha, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 - 6,90 (m, 4H), 4,28 - 4,31 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 4H), 2,92 - 2,96 (m, 2H), 2,46 - 2,48 (m, 5H), 1,74 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 459. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_3S \cdot 1,0$

HCl:lle: C 67,80, H 6,10, N 2,82. Havaittu: C 68,06, H 6,38, N 2,60.

[2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)-fenoksi]bentso[b]tiofeenin vaihtoehtoinen valmistus

Valmistusmenetelmä 7

[3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni-2-boronihappo



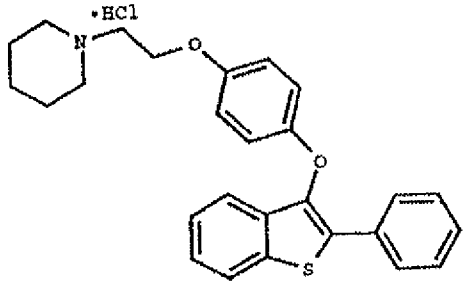
-78-°C:iseen liuokseen, jossa oli [3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä (5,00 g, 15,1 mmol) 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania typen paineessa, lisättiin n-butyylilitiumia (9,90 ml, 15,8 mmol, 1,6 M heksaanissa) tipoittain käsipumpulla. 15 minuutin sekoittamisen jälkeen $B(OiPr)_3$ (3,83 ml, 16,6 mmol) lisättiin käsipumpulla ja saadun seoksen annettiin lämmetä 0 °C:seen. Reaktio tukahdutettiin sitten lisäämällä etyyliasetaattia ja 1,0 N vetykloridihappoa (100 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros uutettiin vedellä (1 x 100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä kiinteäksi aineeksi, joka trituroitiin etyylieetteri/heksaaneista. Suodattaminen antoi 3,96 g (70 %) [3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni-2-boraanihappoa valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 115 - 121 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 7H), 6,90 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 5,01 (s, 2H). Analyysi laskettu $C_{21}H_{17}O_4SB$:lle: C 67,04, H 4,55. Havaittu: C 67,17, H 4,78.

[3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni-2-boronihappo saatettiin reagoimaan 4-(tertbutoksi)bromibentseenin kanssa edellä [2-jodi-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeenille ja 4-(tertbutoksi)fenyyliboronihapolle kuvatuissa olosuhteissa antamaan [2-(4-tertbutyylioksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni 81 %:n saantona.

Esimerkkejä, joissa käytettiin tätä menetelmää, ovat:

Esimerkki 7

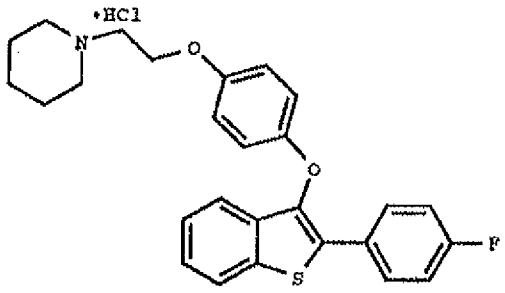
[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(fenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Sp. 223 - 226 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 7H), 6,90 (s, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 5H), 1,34 (m, 1H). Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_2S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 69,59, H 6,06, N 3,00. Havaittu: C 69,88, H 6,11, N 3,19.

Esimerkki 8

[3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-fluorifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

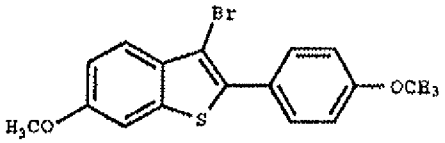


Sp. 219 - 226 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,20 (bs, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 4H), 7,42 - 7,25 (m, 5H), 6,90 (s, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 5H), 1,34 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 447. Analyysi laskettu $C_{27}H_{26}NO_2SF \cdot 1,0$ HCl:lle: C 67,00, H 5,62, N 2,89. Havaittu: C 67,26, H 5,67, N 3,03.

Valmistusmenetelmä 8

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenin valmistus

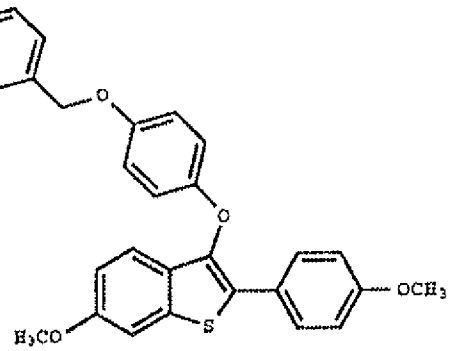
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä (27,0 g, 100 mmol) 1,10 l:ssa kloroformia 60 °C:ssa, lisättiin bromia (15,98 g, 100 mmol) tipoittain 200 ml:n kloroformiliuoksena. Kun lisäys oli täydellinen, reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin tyhjössä antamaan 34,2 g (100 %) [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 83 - 85 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H). FD-massaspektrometria: 349, 350. Analyysi laskettu $C_{16}H_{13}O_2SBr$:lle: C 55,03, H 3,75. Havaittu: C 54,79, H 3,76.

Esimerkki 9

[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni

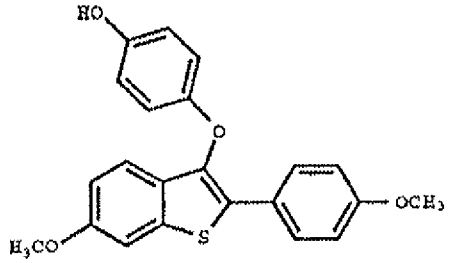


Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeniä (34,00 g, 97,4 mmol) 60 ml:ssa kollidiinia typen paineessa, lisättiin 4-bentsyylioksifenolia (38,96 g, 194,8 mmol) ja kupari(I)oksidia (14,5 g, 97,4 mmol). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 48 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen huoneenlämpötilaan seos liuotettiin asetoniin (200 ml) ja epäorgaaniset kiinteät aineet poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (500 ml). Metyleenikloridiliuos pestiin 3 N vetykloridihapolla (3 x 300 ml), mitä seurasi 1 N natriumhydroksidi (3 x 300 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös otettiin talteen 100 ml:aan etyyliasetaattia, minkä jälkeen muodostunut valkoinen kiinteä aine kerättiin suodattamalla [talteen otettiin [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]-tiofeeni (4,62 g, 17,11 mmol]. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja annettiin sitten kulkea lyhyen silikageelikerroksen läpi (metyylikloridi eluenttina) perusaineen poistamiseksi. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös kiteytettiin heksaani/etyyliasetaatista antamaan aluksi 7,19 g [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]-bentso[b]tiofeeniä valkeahkona kiteisenä kiinteänä ainee-

na. Emäliuos väkevöitiin ja kromatografoitiin silikageelillä (heksaani/etyyliasetaatti 80:20) antamaan 1,81 g lisää tuotetta. [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeenin kokonaissaanto oli 9,00 g (24 % perustuen talteenotettuun lähtöaineeseen). Emäksinen uute tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 5 N vetykloridihapolla ja saatu sakka kerättiin suodattamalla ja kuivattiin antamaan 13,3 g talteenotettua 4-bentsyylioksifenolia. Sp. 100 - 103 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 - 7,24 (m, 7H), 6,90 - 6,85 (m, 7H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 468. Analyysi laskettu $C_{29}H_{24}O_4S$:lle: C 74,34, H 5,16. Havaittu: C 74,64, H 5,29.

Valmistusmenetelmä 9

[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni

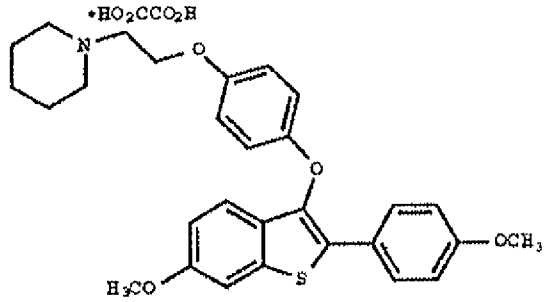


Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä (1,50 g, 3,20 mmol) 50 ml:ssa etyyliasetaattia ja 10 ml 1-%:ista väkevöityä vetykloridihappoa etanolissa, lisättiin 10-%:ista palladium/hiiltä (300 mg). Seosta hydrattiin 40 psi:ssä 20 minuuttia, minkä jälkeen reaktio todettiin täydelliseksi ohutkerroskromatografisesti. Seoksen annettiin kulkea piimaan läpi katalyytin poistamiseksi ja suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan valkoinen kiinteä aine. Raa'an tuotteen annettiin kulkea silikageelikerroksen läpi (kloroformi eluenttina). Väkevöinti antoi 1,10 g (91 %) [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]-

bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 123 - 126 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,10 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 378. Analyysi laskettu $C_{22}H_{18}O_4S$:lle: C 69,82, H 4,79. Havaittu: C 70,06, H 4,98.

Esimerkki 10

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

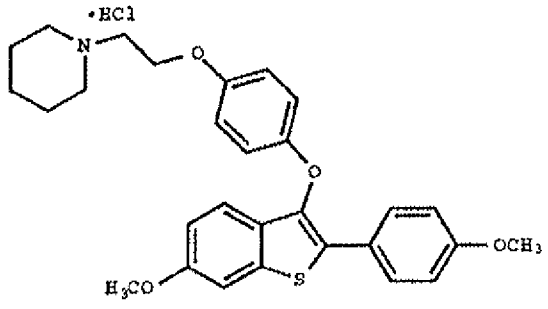


Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeniä (1,12 g, 2,97 mmol) 7 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia typen paineessa, lisättiin kesiumkarbonaattia (3,86 g, 11,88 mmol). 10 minuutin sekoittamisen jälkeen 2-kloorietyylipiperidiini hydrokloridia (1,10 g, 1,48 mmol) lisättiin. Saatua seosta sekoitettiin 18 tuntia ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos jaettiin kloroformin ja veden kesken (100 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Orgaaniset aineet yhdistettiin ja pestiin vedellä (2 x 100 ml). Orgaanisen aineen kuivaaminen (natriumsulfaatti) ja väkevöinti antoi öljyn, joka kromatografoitiin silikageelillä (2-%:inen metanoli/kloroformi). Halutut jakeet väkevöitiin öljyksi, joka liuotettiin 10 ml:aan etyyliasetaattia ja käsiteltiin oksaalihapolla (311 mg, 3,4 mmol). 10 minuutin

sekoittamisen jälkeen muodostui valkoinen sakka ja se kerättiin suodattamalla ja kuivattiin antamaan 1,17 g:n (70 %) kokonaissaanto [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä oksalaattisuolana. Sp. 197 - 200 °C (haj.). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 4,19 (leveä t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,32 (leveä t, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 4H), 1,69 - 1,47 (m, 4H), 1,44 - 1,38 (m, 2H). FD-massaspektrometria: 489. Analyysi laskettu $C_{29}H_{31}NO_4S \cdot 0,88\ HO_2CCO_2H$:lle: C 64,95, H 5,80, N 2,46. Havaittu: C 64,92, H 5,77, N 2,54.

Esimerkki 11

Vapaan emäksen käsittely etyylieetteri·hydrokloridihapolla antoi [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridin

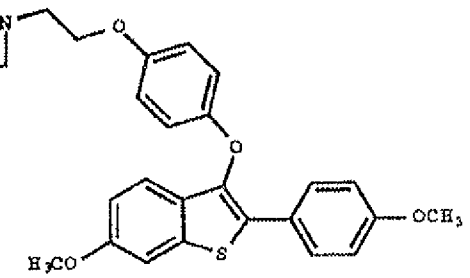


Sp. 216 - 220 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,20 (bs, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 4,31 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,37 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 489. Analyysi laskettu $C_{29}H_{31}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 66,21, H 6,13, N 2,66. Havaittu: C 66,46, H 6,16, N 2,74.

Seuraavat esimerkit valmistettiin analogisella tavalla:

Esimerkki 12

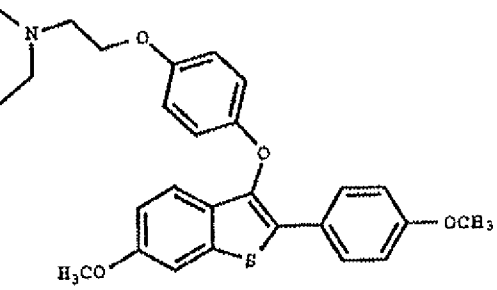
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolodinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 95 - 98 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 4H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,66 (m, 4H). FD-massaspektrometria: 477. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S$:lle: C 70,71, H 6,15, N 2,99. Havaittu: C 70,59, H 6,15, N 3,01.

Esimerkki 13

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]-fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-hydrokloridi

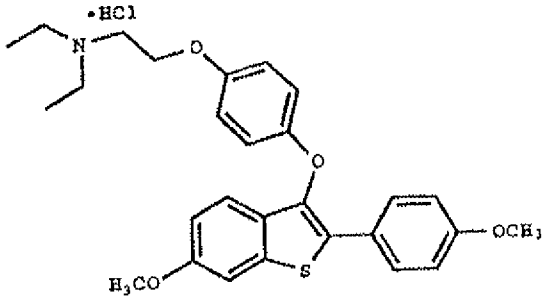


Sp. 189 - 192 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,55 (bs, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, H), 6,86 (s, 4H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,53 (m, 8H). Analyysi laskettu $C_{30}H_{33}NO_4S \cdot 1,0$

HCl:lle: C 66,71, H 6,35, N 2,59. Havaittu: C 66,43, H 6,46, N 2,84.

Esimerkki 14

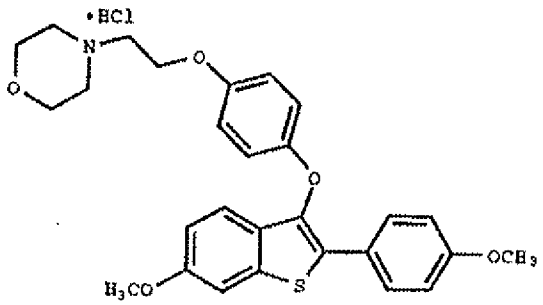
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-N,N-dietyyliamino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Sp. 196 - 198 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,48 (bs, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,88 (m, 3H). Analyysi laskettu $C_{28}H_{31}NO_4S \cdot 1,5$ HCl:lle: C 63,18, H 6,15, N 2,63. Havaittu: C 63,43, H 5,79, N 2,85.

Esimerkki 15

[6-metoksi-3-[4-[2-(morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

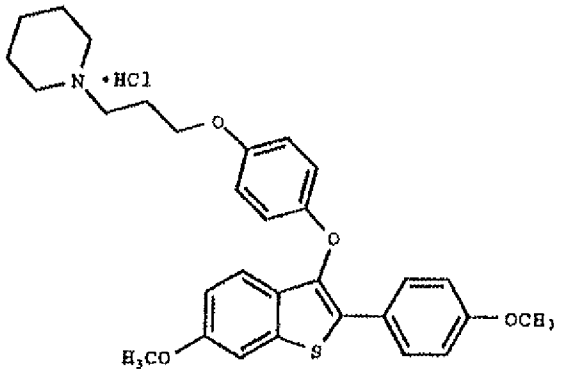


Sp. 208 - 211 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,6 (bs, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20

(J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 4,29 (m, 2H), 4,08 - 3,91 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,59 - 3,42 (m, 4H), 3,21 - 3,10 (m, 2H). Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_5S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 63,09, H 5,73, N 2,65. Havaittu: C 63,39, H 5,80, N 2,40.

Esimerkki 16

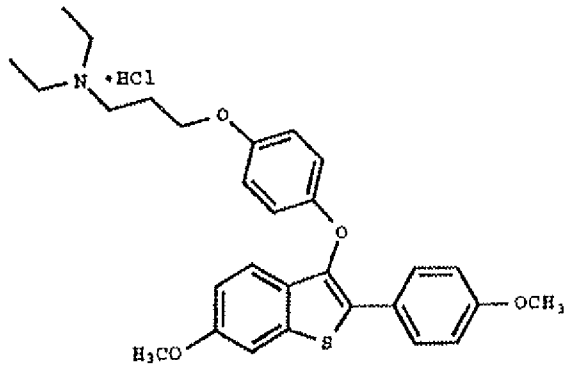
[6-metoksi-3-[4-[3-(piperidino)propoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Sp. 175 - 200 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,90 (bs, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 4H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,39 (m, 1H). Analyysi laskettu $C_{30}H_{33}NO_4S \cdot 1,15$ HCl:lle: C 66,01, H 6,40, N 2,73. Havaittu: C 66,01, H 6,40, N 2,73.

Esimerkki 17

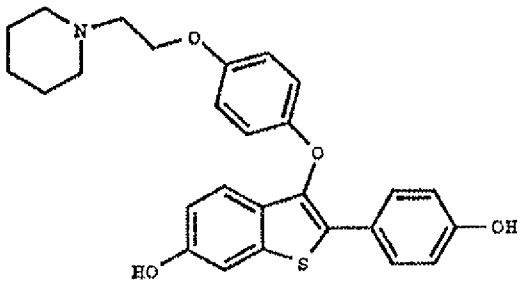
[6-metoksi-3-[4-[3-(1-N,N-dietyyliamino)propoksi]-fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Sp. 164 - 166 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,77 (bs, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 4H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,15 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6H). Analyysi laskettu $C_{29}H_{33}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 65,96, H 6,49, N 2,65. Havaittu: C 66,25, H 6,64, N 2,84.

Esimerkki 18

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

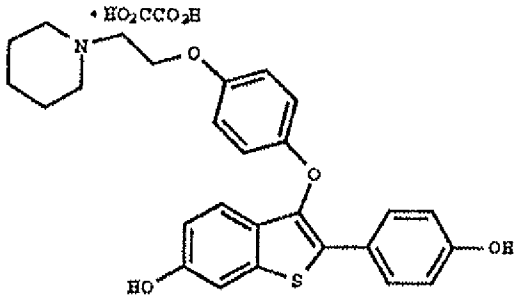


[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi[fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridia (10,00 g, 19,05 mmol) liuotettiin 500 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia ja jäähdytettiin 8 °C:seen. Tähän liuok-

seen lisättiin booritribromidia (7,20 ml, 76,20 mmol). Saatua seosta sekoitettiin 8 °C:ssa 2,5 tuntia. Reaktio tukahdutettiin kaatamalla sekoituksenalaiseen liuokseen kyllästettyä natriumbikarbonaattia (1 l) ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Metyleenikloridikerros erotettiin ja jäljellejääneet kiinteät aineet liuotettiin metanoli/etyyliasetaattiin. Sitten vesipitoinen kerros uutettiin 5-%:isella metanoli/etyyliasetaatilla (3 x 500 ml). Kaikki orgaaniset uutteet (etyyliasetaatti ja metyleenikloridi) yhdistettiin ja kuivattiin (natriumsulfaatti). Väkevöinti tyhjössä antoi nahanruskean kiinteän aineen, joka kromatografoitiin (piidioksidi, 1 - 7-%:inen metanoli/kloroformi) antamaan 7,13 g (81 %) [6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 93 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,73 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H (peitetty)), 6,81 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,32 (m, 2H). FD-massaspektrometria: 462. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_4S$:lle: C 70,20, H 5,90, N 3,03. Havaittu: C 69,96, H 5,90, N 3,14.

Esimerkki 19

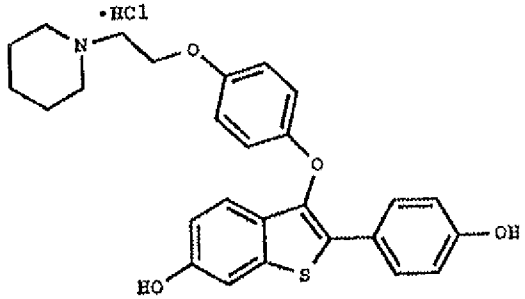
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni muutetaan oksalaattisuolakseen 80 %:n saantona edellä kuvatulla menetelmällä. Tiedot [6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)-etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenioksalaatista



Sp. 246 - 249 °C (haj.). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H (peitetty)), 6,84 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,08 (bt, 2H), 3,01 (bt, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). FD-massaspektrometria: 462. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_4S \cdot 0,75\ HO_2CCO_2H$:lle: C 64,63, H 5,42, N 2,64. Havaittu: C 64,61, H 5,55, N 2,62.

Esimerkki 20

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni muutettiin hydrokloridisuolakseen 91 %:n saantona käsittelemällä vapaata emästä etyyliasetaatissa etyylieetteri·hydrokloridihapolla. Tiedot [6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridista

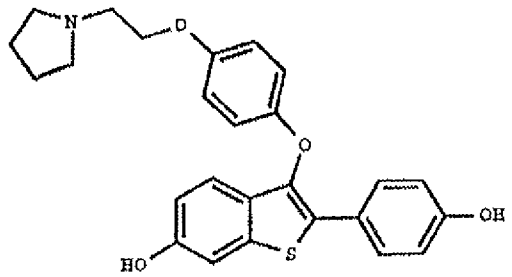


Sp. 158 - 165 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,79 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (q, J_{AB} = 9,3 Hz, 4H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,26 (bt, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,72 (m, 5H), 1,25 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 461. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 65,11, H 5,67, N 2,81. Havaittu: C 64,84, H 5,64, N 2,91.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin analogisella tavalla:

Esimerkki 21

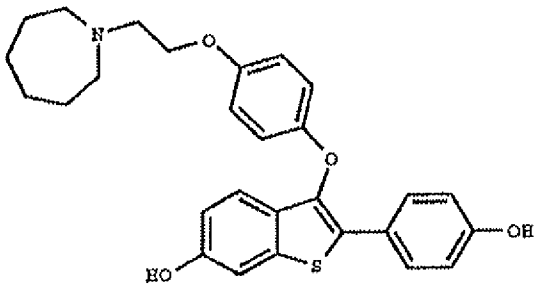
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 99 - 113 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 4H). Analyysi laskettu $C_{26}H_{25}NO_4S \cdot 0,5\ H_2O$:lle: C 68,40, H 5,74, N 3,07. Havaittu: C 68,52, H 6,00, N 3,34.

Esimerkki 22

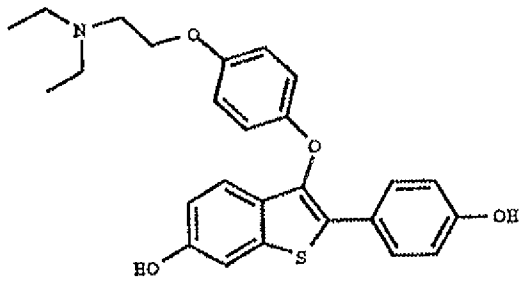
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-heksametyleeni-imino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 125 - 130 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 3H), 6,80 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,53 (m, 8H). Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S$:lle: C 70,71, H 6,15, N 2,94. Havaittu: C 70,67, H 6,31, N 2,93.

Esimerkki 23

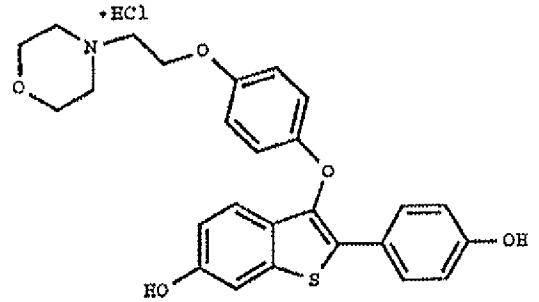
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-dietyyliamino)etoksi]-fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Sp. 137 - 141 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 4H), 6,80 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,66 (m, 6H). Analyysi laskettu $C_{26}H_{27}NO_4S$:lle: C 69,46, H 6,05, N 3,12. Havaittu: C 69,76, H 5,85, N 3,40.

Esimerkki 24

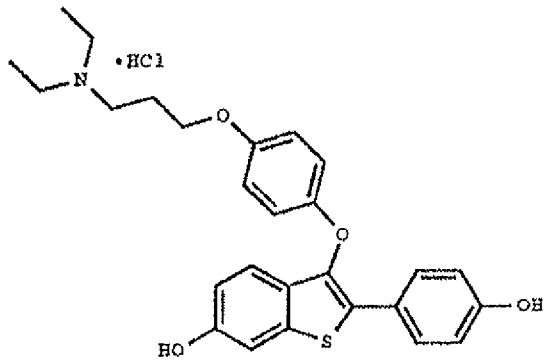
[6-hydroksi-3-[4-[2-(morfolino)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Sp. 157 - 162 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,60 (bs, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 6,81 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,18 (m, 2H). Analyysi laskettu $C_{26}H_{25}NO_5S\cdot HCl$:lle: C 62,46, H 5,24, N 2,80. Havaittu: C 69,69, H 5,43, N 2,92.

Esimerkki 25

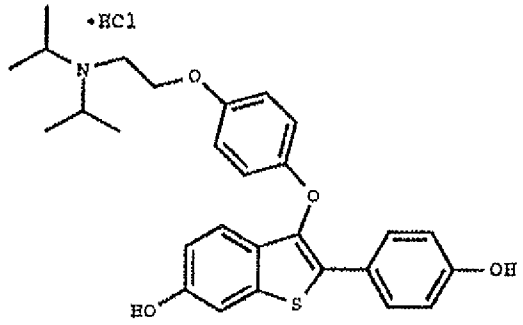
[6-hydroksi-3-[4-[3-(1-N,N-dietyyliamino)propoksi]-fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-hydrokloridi



Sp. 185 - 191 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,94 (bs, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 6,80 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,20 (t, J = 6,0 Hz, 6H). Analyysi laskettu $C_{27}H_{29}NO_4S \cdot 1{,}30$ HCl:lle: C 63,46, H 5,98, N 2,74. Havaittu: C 63,23, H 6,03, N 3,14.

Esimerkki 26

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-N,N-di-isopropyyliamino)-etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tio-feenihydrokloridi

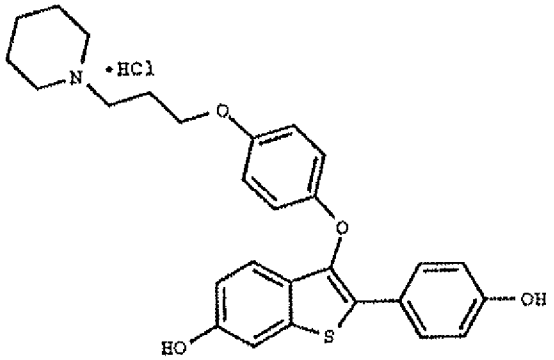


Sp. 128 - 131 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,81 (bs, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28

(m, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 4H), 6,79 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 1,31 (m, 12H). Analyysi laskettu $C_{28}H_{31}NO_4S \cdot 1,33$ HCl:lle: C 63,92, H 6,19, N 2,66. Havaittu: C 63,82, H 6,53, N 2,61.

Esimerkki 27

[6-hydroksi-3-[4-[3-(piperidino)propoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

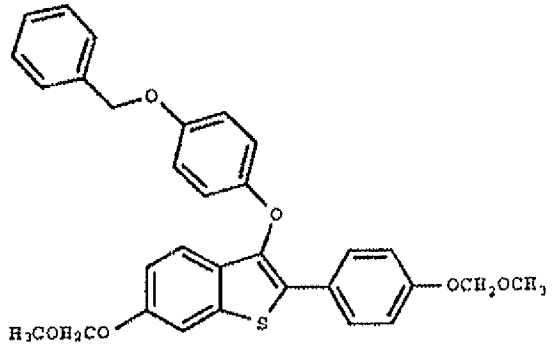


Sp. 258 - 262 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,85 (bs, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 6,80 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,39 (m, 1H). Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S \cdot 0,75$ HCl:lle: C 66,87, H 5,96, N 2,78. Havaittu: C 67,04, H 5,90, N 2,68.

Vaihtoehtoisesti, kuten kaaviossa III on esitetty, supra, esimerkki 19 valmistettiin käyttäen metoksimetyyli (MOM) -suojaryhmiä metoksin asemesta. Menetelmät ovat suoraan analogisia äskettäin kuvattujen kanssa, paitsi että MOM-ryhmät poistetaan loppuvaiheessa happohydrolyysillä.

Valmistusmenetelmä 10

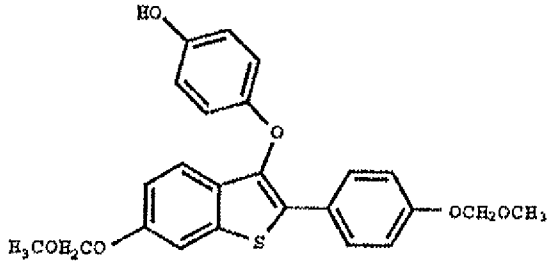
[6-metoksi-2-(4-metoksimetyylioksifenyyli)-3-(4-bentsyylioksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni



Sp. 94 - 96 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (q, J_{AB} = 9,2 Hz, 4H), 5,26 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 528.

Valmistusmenetelmä 11

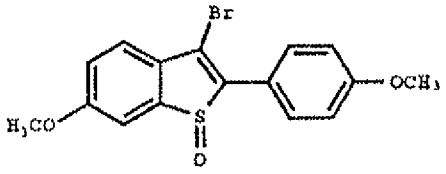
[6-metoksi-2-(4-metoksimetyylioksifenyyli)-3-(4-hydroksi)fenoksi]bentso[b]tiofeeni



Sp. 90 - 91 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,15 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (q, J_{AB} = 9,1 Hz, 4H), 5,26 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 438. Analyysi laskettu $C_{24}H_{22}O_6S$:lle: C 65,74, H 5,06. Havaittu: C 65,50, H 4,99.

Esimerkki 28

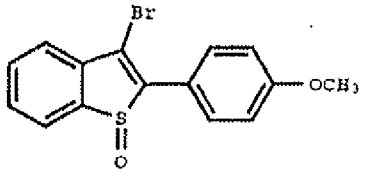
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]-tiofeeni-(S-oksidi)



Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeniä (10,0 g, 28,6 mmol) 50 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisättiin 50 ml trifluorietikkahappoa. Viiden minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin vetyperoksidia (4,0 ml, 28,6 mmol, 30-%:inen vesipitoinen liuos). Saatua seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa kaksi tuntia. Kiinteää natriumbisulfiittia (1,25 g) lisättiin tummaan liuokseen, mitä seurasi 15 ml vettä. Seosta sekoitettiin voimakkaasti 15 minuuttia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös jaettiin kloroformin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen (200 ml) kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros uutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä kiinteäksi aineeksi, joka trituroitiin etyylieetteri/etyyliasetaatista. Suodattaminen antoi 8,20 g (80 %) [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidia) keltaisena kiinteänä aineena, joka voidaan toistokiteyttää etyyliasetaatista. Sp. 170 - 173 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 H, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H. Analyysi laskettu $C_{16}H_{13}O_3SBr$:lle: C 52,62, H 3,59. Havaittu: C 52,40, H 3,55.

Esimerkki 29

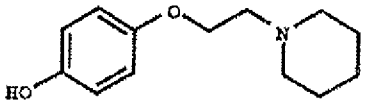
Valmistettiin analogisella tavalla [2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)



Sp. 120 - 125 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). FD-masaspektrometria: 335. Analyysi laskettu $C_{15}H_{11}O_2SBr$:lle: C 53,75, H 3,31. Havaittu: C 53,71, H 3,46.

Valmistusmenetelmä 12

4-(2-(1-piperidinyyli)etoksi)fenolin valmistus



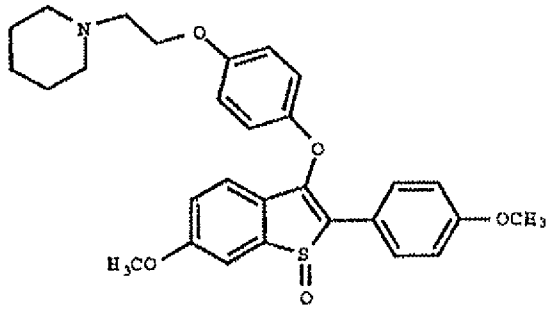
Liuokseen, jossa oli 4-bentsyylioksifenolia (50,50 grammaa, 0,25 mol) 350 ml:ssa vedetöntä DMF:ää, lisättiin 2-kloorietyylipiperidiiniä (46,30 g, 0,25 mol). Kymmenen minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin kaliumkarbonaattia (52,0 g, 0,375 mol) ja kesiumkarbonaattia (85,0 g, 0,25 mol). Saatua heterogeenistä seosta sekoitettiin voimakkaasti ympäristön lämpötilassa 48 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sitten veteen (500 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset aineet uutettiin sitten 1 N natriumhydroksidilla useita kertoja ja pestiin lopuksi suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan öljy. Kromatografia (SiO_2, 1:1 heksaani/etyyliasetaatti) antoi 60,0 g (77 %) 4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksibentsyylieetteriä värittömänä öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,40 - 7,27 (m, 5H), 6,84 (q, J_{AB} = 11,5 Hz, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 - 2,37 (m, 4H), 1,48 - 1,32 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 311.

Analyysi laskettu $C_{20}H_{25}NO_2$:lle: C 77,14, H 8,09, N 4,50. Havaittu: C 77,34, H 8,18, N 4,64.

4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksibentsyylieetteriä (21,40 g, 68,81 mmol) liuotettiin 200 ml:aan 1:1 EtOH/EtOAc, joka sisälsi 1 % väkevöityä HCl. Liuos siirrettiin Parr pulloon ja 5-%:ista palladium/hiiltä (3,4 g) lisättiin. Seosta hydrattiin 40 psi:ssä kaksi tuntia. Sitten seoksen annettiin kulkea piimaakerroksen läpi katalyytin poistamiseksi. Suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan kiinteä aine, joka lietettiin etyylieetteriin ja suodatettiin antamaan 12,10 g (83 %) 4-(2-(1-piperidinyyli)etoksi)fenolia, sp. 148 - 150 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 8,40 (s, 1H), 6,70 (q, J_{AB} = 11,5 Hz, 4H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 4H), 1,52 - 1,32 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 221. Analyysi laskettu $C_{13}H_{19}NO_2$:lle: C 70,56, H 8,09, N 4,50. Havaittu: C 70,75, H 8,59, N 6,54.

Esimerkki 30

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

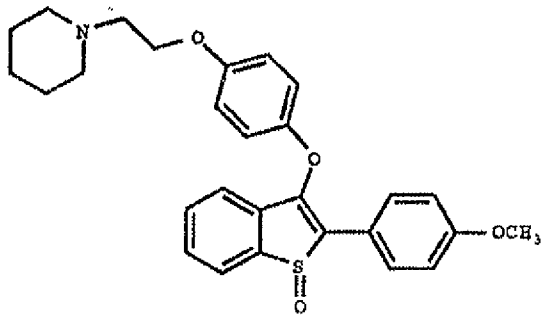


Liuokseen, jossa oli 4-(2-(1-piperidinyyli)etoksi)-fenolia (0,32 g, 1,43 mmol) 5 ml:ssa vedetöntä DMF:ää ympäristön lämpötilassa, lisättiin natriumhydridiä (0,57 g, 1,43 mmol, 65-%:inen dispersio mineraaliöljyssä). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidia) (0,50 g, 1,37 mmol) lisättiin pieninä annoksina. Yhden tunnin sekoitta-

misen jälkeen reaktio todettiin täydelliseksi ohutkerroskromatografia-analyysillä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin veden ja 10-%:isen etanoli/etyyliasetatin kesken. Orgaaniset aineet pestiin useita kertoja vedellä ja kuivattiin sitten (natriumsulfaatti). Väkevöinti tyhjössä antoi öljyn, joka trituroitiin etyyliasetaatti/heksaaneista antamaan 0,62 g (89 %) [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso-[b]tiofeeni-(S-oksidia) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. Sp. 97 - 100 °C. ^{1}H.NMR (DMSO-d_6) d 7,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 - 6,92 (m, 6H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 4H), 1,47 - 1,32 (m, 6H). Analyysi laskettu $C_{29}H_{31}NO_5S$:lle: C 68,89, H 6,18, N 2,77. Havaittu: C 68,95, H 6,04, N 2,57.

Esimerkki 31

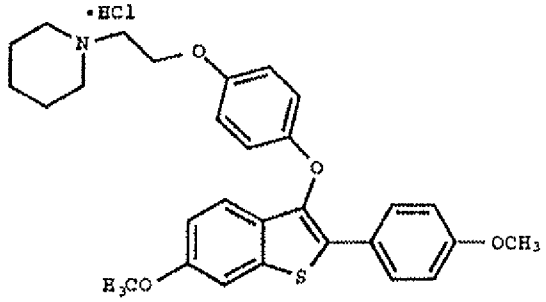
Analogisella tavalla valmistettiin [3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso-[b]tiofeeni-(S-oksidi)



Öljy. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 8,03 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,09 - 6,82 (m, 7H), 3,94 (bt, J = 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (bt, J = 5,9 Hz, 2H), 2,36 - 2,33 (m, 4H), 1,45 - 1,31 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 475. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S$:lle: C 70,71, H 6,15, N 2,94. Havaittu: C 70,44, H 6,43, N 3,20.

Esimerkki 32

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

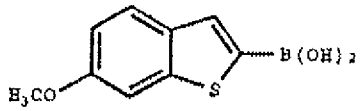


Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidia) (esimerkki 30) (3,00 g, 5,94 mmol) 200 ml:ssa vedetöntä THF:ää typpikaasun paineessa 0 °C:ssa, lisättiin litiumalumiinihydridiä (0,34 g, 8,91 mmol) pieninä annoksina. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen reaktio tukahdutettiin lisäämällä varovasti 5,0 ml 2,0 N natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin voimakkaasti 30 minuuttia ja lisää 2,0 N natriumhydroksidia lisättiin suolojen liuottamiseksi. Sitten seos jaettiin veden ja 10-%:isen natriumhydroksidin kesken. Kerrokset erotettiin ja vesipitoiset kerrokset uutettiin useita kertoja 10-%:isella etanoli/etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä öljyksi. Raaka tuote liuotettiin 50 ml:aan 1:1 etyyliasetaatti/etyylieetteriä ja käsiteltiin sitten ylimäärällä etyylieetteri hydrokloridia. Saatu sakka kerättiin ja kuivattiin antamaan 2,98 g (96 %) [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 6 valmistettiin myös esimerkistä 31 samalla menetelmällä.

Valmistusmenetelmä 13

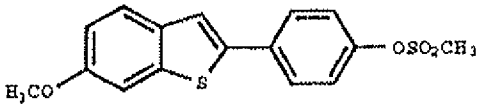
6-metoksibentso[b]tiofeeni-2-boraanihappo



Liuokseen, jossa oli 6-metoksibentso[b]tiofeeniä (18,13 g, 0,111 mol) 150 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania (THF) -60 °C:ssa, lisättiin n-butyylilitiumia (76,2 ml, 0,122 mol, 1,6 M liuoksena heksaaneissa) tipoittain käsipumpulla. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin tri-isopropyyliboraattia (28,2 ml, 0,122 mol) käsipumpulla. Saadun seoksen annettiin hitaasti lämmetä 0 °C:seen ja jaettiin sitten 1 N vetykloridihapon ja etyyliasetaatin (300 ml kumpaakin) kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla. Väkevöinti tyhjössä antoi valkoisen kiinteän aineen, joka trituroitiin etyylieetteriheksaaneista. Suodattaminen antoi 16,4 g (71 %) 6-metoksibentso[b]tiofeeni-2-boronihappoa valkoisena kiinteänä aineena, sp. 200 °C (haj.). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 208.

Valmistusmenetelmä 14

[6-metoksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

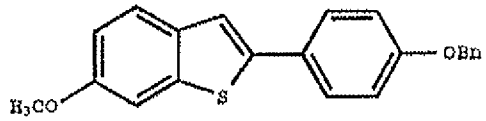


Liuokseen, jossa oli 6-metoksibentso[b]tiofeeni-2-boronihappoa (3,00 g, 14,4 mmol) 100 ml:ssa tolueenia, lisättiin 4-(metaanisulfonyylioksi)fenyylibromidia (3,98 g, 15,8 mmol), mitä seurasi 16 ml 2,0 N natriumkarbonaattiliuosta. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumia (0,60 g, 0,52 mmol) lisättiin ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen

viisi tuntia. Sitten reaktioseoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen tuote saostettiin orgaanisesta faasista. Vesipitoinen faasi poistettiin ja orgaaninen kerros väkevöitiin tyhjössä antamaan kiinteä aine. Triturointi etyylieetteristä antoi kiinteän aineen, joka suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä antamaan 3,70 g (77 %) [6-metoksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä nahanruskeana kiinteänä aineena. Sp. 197 - 201 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,82 - 7,77 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 334. Analyysi laskettu $C_{16}H_{14}O_4S_2$:lle: C 57,46, H 4,21. Havaittu: C 57,76, H 4,21.

Valmistusmenetelmä 15

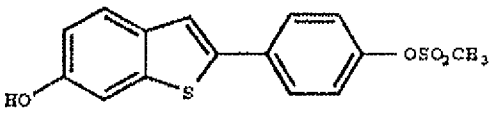
[6-metoksi-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni valmistettiin samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 14.



Saanto 73 %. Sp. 217 - 221 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,63 - 7,60 (m, 3H), 7,59 - 7,26 (m, 7H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 346. Analyysi laskettu $C_{22}H_{18}O_2S$:lle: C 76,27, H 5,24. Havaittu: C 76,00, H 5,25.

Valmistusmenetelmä 16

[6-hydroksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]-bentso[b]tiofeeni

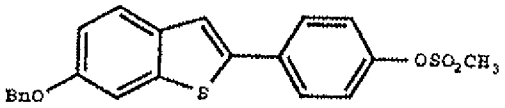


Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä (9,50 g, 28,40 mmol)

vedettömässä metyleenikloridissa (200 ml) huoneenlämpötilassa typpikaasun paineessa, lisättiin booritribromidia (14,20 g, 5,36 mo, 56,8 mmol). Saatua seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa kolme tuntia. Reaktioseos tukahdutettiin kaatamalla hitaasti ylimäärään jäävettä. 30 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen valkoinen sakka kerättiin suodattamalla, pestiin useita kertoja vedellä ja kuivattiin sitten tyhjössä antamaan 8,92 g (98 %) [6-hydroksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 239 - 243 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,70 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H). FD-massaspektrometrometria: 320. Analyysi laskettu $C_{15}H_{12}O_4S_2$:lle: C 56,23, H 3,77. Havaittu: C 56,49, H 3,68.

Valmistusmenetelmä 17

[6-bentsyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

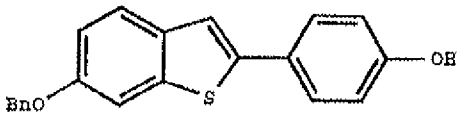


Liuokseen, jossa oli [6-hydroksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä (3,20 g, 10,0 mmol) 75 ml:ssa vedetöntä DMF:ää, lisättiin Cs_2CO_3 (5,75 g, 17,7 mmol), mitä seurasi bentsyylikloridi (1,72 ml, 11,0 mmol). Saatua seosta sekoitettiin voimakkaasti 24 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja kiinteä jäännös suspendoitiin 200 ml:aan vettä. Valkoinen sakka kerättiin suodattamalla ja pestiin useita kertoja vedellä. Kuivaamisen jälkeen tyhjössä raaka tuote suspendoitiin 1:1 heksaani:etyylieetteriin. Kiinteä aine kerättiin antamaan 3,72 g (91 %) [6-bentsyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso-[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 198 - 202 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,81 - 7,78 (m, 3H), 7,72 (d,

J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 5,15 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 410.

Valmistusmenetelmä 18

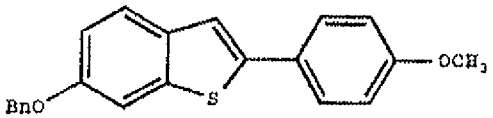
[6-bentsyylioksi-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]-tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [6-bentsyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä (12,50 g, 30,50 mmol) 300 ml:ssa vedetöntä THF:ää typpikaasun paineessa ympäristön lämpötilassa, lisättiin litiumalumiinihydridiä (2,32 g, 61,0 mmol) pieninä annoksina. Seosta sekoitettiin sitten ympäristön lämpötilassa kolme tuntia ja tukahdutettiin sitten lisäämällä varovasti seokseen ylimäärä kylmää 1,0 N vetykloridihappoa. Sitten vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen aines pestiin sitten useita kertoja vedellä ja kuivattiin sitten (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä kiinteäksi aineeksi. Kromatografia (piidioksidi, kloroformi) antoi 8,75 g (87 %) [6-bentsyylioksi-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 212 - 216 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,70 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,30 (m, 8H), 7,00 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H). FD-massaspektrometria: 331. Analyysi laskettu $C_{21}H_{16}O_2S$:lle: C 75,88, H 4,85. Havaittu: C 75,64, H 4,85.

Esimerkki 19

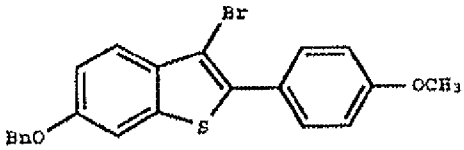
[6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [6-bentsyylioksi-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä (8,50 g, 26,40 mmol) 200 ml:ssa vedetöntä DMF:ää typpikaasun paineessa ympäristön lämpötilassa, lisättiin natriumhydridiä (1,66 g, 41,5 mmol) pieninä annoksina. Kun kaasun kehitys oli päättynyt, jodimetaania (3,25 ml, 52,18 mmol) lisättiin tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia ympäristön lämpötilassa. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin useita kertoja vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 9,00 g (98 %) [6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 180 - 185 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,67 - 7,58 (m, 5H), 7,46 - 7,29 (m, 5H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 346. Analyysi laskettu $C_{22}H_{18}O_2S$:lle: C 76,27, H 5,24. Havaittu: C 76,54, H 5,43.

Valmistusmenetelmä 20

[6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni

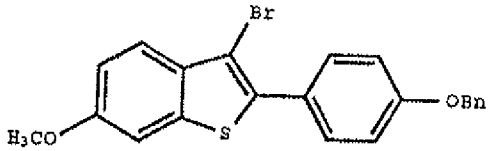


[6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]-tiofeeniä (10,0 g, 28,9 mmol) pantiin 200 ml:aan kloroformia yhdessä 10,0 g:n kanssa kiinteää natriumbikar-

bonaattia ympäristön lämpötilassa. Tähän suspensioon lisättiin bromia (1,50 ml, 29,1 mmol) tipoittain 30 minuutin aikana liuoksena 100 ml:ssa kloroformia. Täydellisen lisäyksen jälkeen lisättiin vettä (200 ml) ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan valkoinen kiinteä aine. Kiteyttäminen metyleenikloridi/metanolista antoi 10,50 g (85 %)[6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeniä valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 146 - 150 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 5H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 346. Analyysi laskettu $C_{22}H_{17}O_2SBr$:lle: C 62,13, H 4,03. Havaittu: C 61,87, H 4,00.

Valmistusmenetelmä 21

[6-metoksi-2-(4-bentsyylioksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni valmistettiin analogisella tavalla

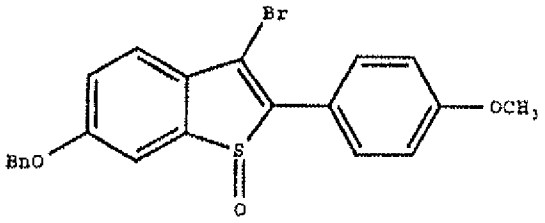


Saanto 91 %. Sp. 125 - 127 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,64 - 7,61 (m, 4H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 346. Analyysi laskettu $C_{22}H_{17}O_2SBr$:lle: C 62,13, H 4,03. Havaittu: C 62,33, H 3,93.

Esimerkit 33 - 34 valmistettiin menetelmällä, joka on analoginen esimerkin 28 kanssa.

Esimerkki 33

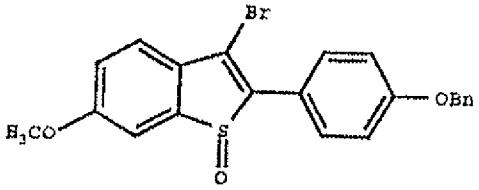
[6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)



Eristettiin keltaisena kiinteänä aineena kiteyttämällä etyyliasetaatista. Sp. 202 - 205 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 441. Analyysi laskettu $C_{22}H_{17}O_3SBr$:lle: C 59,87, H 3,88. Havaittu: C 59,59, H 3,78.

Esimerkki 34

[6-metoksi-2-(4-bentsyylioksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)

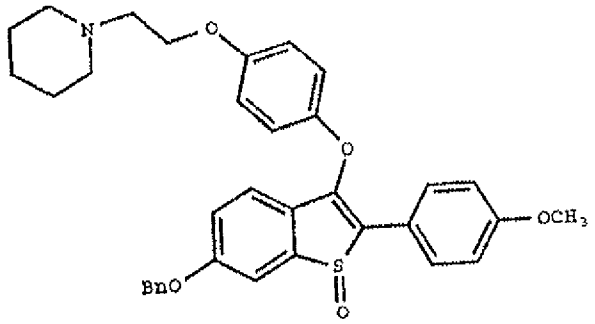


Eristettiin keltaisena kiinteänä aineena kromatografisesti (SiO_2, $CHCl_3$). Sp. 119 - 123 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 441. Analyysi laskettu $C_{22}H_{17}O_3SBr$:lle: C 59,87, H 3,88. Havaittu: C 60,13, H 4,10.

Esimerkit 35 - 36 valmistettiin menetelmällä, joka on analoginen esimerkin 30 kanssa.

Esimerkki 35

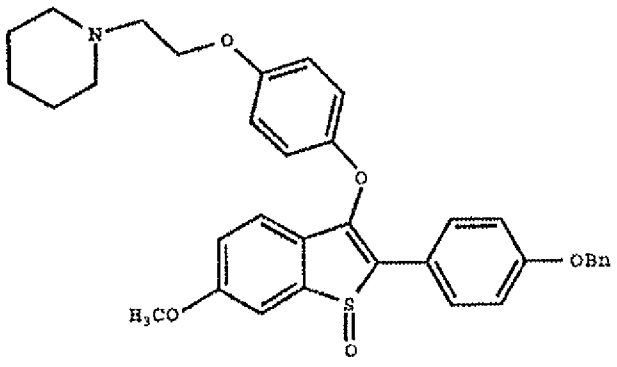
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)



Keltainen öljy. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 5H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,94 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 4H), 1,45 - 1,32 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 592. Analyysi laskettu $C_{35}H_{35}NO_5S$:lle: C 72,26, H 6,06, N 2,41. Havaittu: C 72,19, H 5,99, N 2,11.

Esimerkki 36

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi)



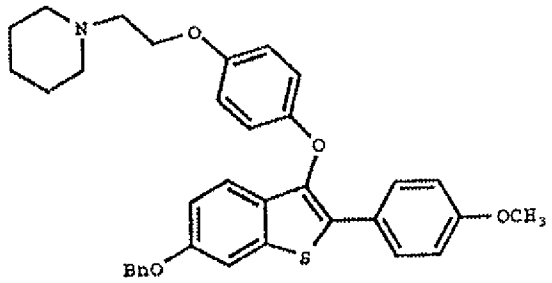
Keltainen kiinteä aine. Sp. 89 - 93 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,08 - 6,92 (m, 6H), 6,86 (d,

J = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 4H), 1,45 - 1,31 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 592. Analyysi laskettu $C_{35}H_{35}NO_5S \cdot 0,25$ EtOAc:lle: C 71,62, H 6,18, N 2,32. Havaittu: C 71,32, H 5,96, N 2,71.

Esimerkit 37 - 38 valmistettiin menetelmällä, joka on analoginen esimerkin 11 kanssa.

Esimerkki 37

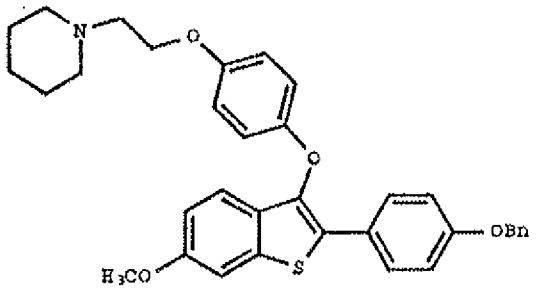
[6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Eristettiin 95 %:n kokonaissaantona lähtien [6-bentsyylioksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidista). Puhdistettiin kromatografisesti (SiO_2, 1-5-%:inen metanoli/kloroformi) antamaan valkeahko kiinteä aine. Sp. 105 - 108 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 7,15 (dd, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,82 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,92 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 4H). FD-massaspektrometria: 565. Analyysi laskettu $C_{35}H_{35}NO_4S$:lle: C 74,31, H 6,24, N 2,48. Havaittu: C 74,35, H 6,07, N 2,76.

Esimerkki 38

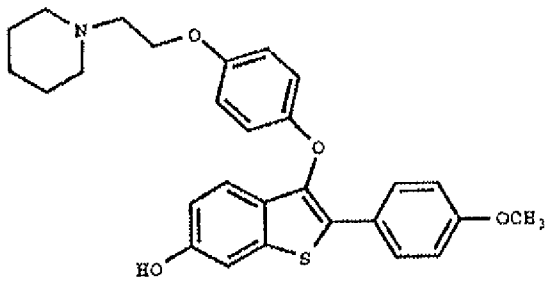
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Saanto 91 %. Sp. 106 - 110 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,33 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 4H). FD-massaspektrometria: 565. Analyysi laskettu $C_{35}H_{35}NO_4S$:lle: C 74,31, H 6,24, N 2,48. Havaittu: C 74,26, H 6,17, N 2,73.

Esimerkki 39

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

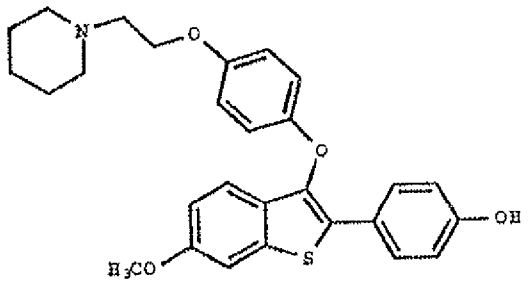


Liuokseen, jossa oli [6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä (8,50 g, 15,0 mmol) 300 ml:ssa 5:1 etanoli/etyyliasetaattia, lisättiin palladioitua hiiltä (1,50 g), ammoniumformiaattia (3,50 g, 55,6 mmol) ja 30 ml vettä. Saatu seos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitä seurattiin ohutkeroskromatografisesti. Noin

kolmen tunnin kuluttua reaktio todettiin täydelliseksi ja liuos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Reaktio suodatettiin piimaakerroksen läpi katalyytin poistamiseksi ja suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan kiinteä aine. Konsentraatti jaettiin kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen ja 5-%:isen etanoli/etyyliasetaatin kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä. Raaka tuote kromatografoitiin (piidioksidi, 1 - 5-%:inen metanoli/kloroformi) antamaan 6,50 g (91 %) [6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä vaahtona, joka muuttui kiinteäksi trituroinnin jälkeen heksaaneissa. Sp. 174 - 176 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 4H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 3,91 (bt, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,55 (bt, J = 5,9 Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 4H), 1,46 - 1,28 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 475. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S$:lle: C 70,71, H 6,15, N 2,94. Havaittu: C 70,46, H 5,93, N 2,71.

Esimerkki 40

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni valmistettiin menetelmällä, joka on analoginen esimerkin 39 kanssa.



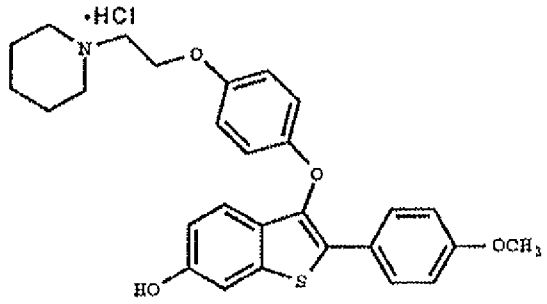
Saanto 88 %. Sp. 147 - 150 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,72 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 4H), 6,76 (d, J = 8,6, 2H), 3,91 (bt,

J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (bt, J = 5,9 Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 4H), 1,46 - 1,28 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 475. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S$:lle: C 70,71, H 6,15, N 2,94. Havaittu: C 71,00, H 6,17, N 2,94.

Vaihtoehtoisesti esimerkit 39 ja 40 voidaan valmistaa suoraan hydrogenolyysillä 90 %:n saantona [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-bentsyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidista) ja [6-bentsyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidista), vastaavasti.

Esimerkki 41

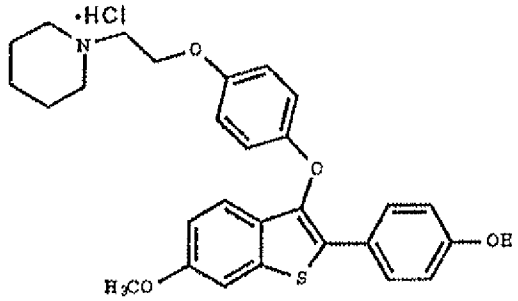
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni (esimerkki 39) muutettiin hydrokloridisuolakseen 85 %:n saantona käsittelemällä etyylieetteri/vetykloridilla etyyliasetaatissa, mitä seurasi kiteyttäminen etanoli/etyyliasetaatista



Sp. 156 - 160 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,28 (bs, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (q, J_{AB} = 9,3 Hz, 4H), 4,27 (bt, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 5H), 1,36 - 1,29 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 475. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 65,68, H 5,90, N 2,73. Havaittu: C 65,98, H 6,11, N 2,64.

Esimerkki 42

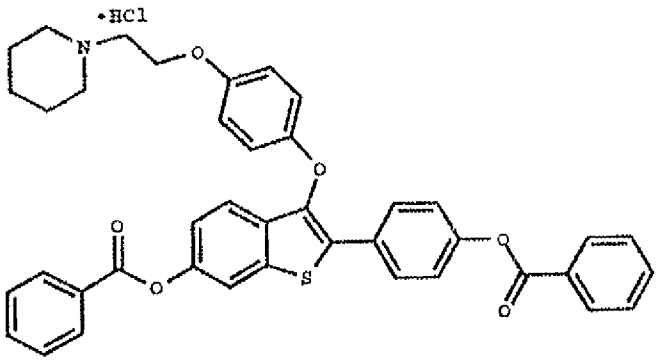
[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi valmistettiin menetelmällä, joka on analoginen esimerkin 41 kanssa



Sp. 215 - 217 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,28 (bs, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 5H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,27 (bt, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 5H), 1,36 - 1,29 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 475. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 65,68, H 5,90, N 2,73. Havaittu: C 65,87, H 5,79, N 2,99.

Esimerkki 43

[6-bentsoyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



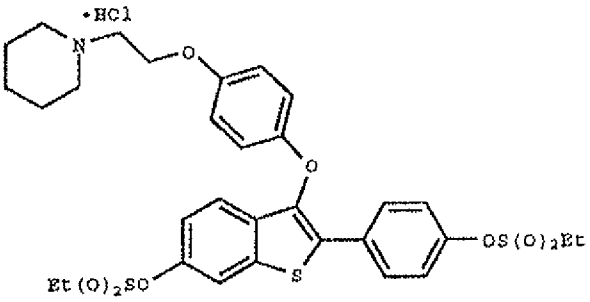
Esimerkin 20 liuokseen (0,50 g, 1,08 mmol) 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania 0 °C:ssa lisättiin

trietyyliamiinia (1,00 ml). Tähän seokseen lisättiin bentsoyylikloridia (0,28 1, 2,35 mmol). Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa reaktio tukahdutettiin jakamalla etyyliasetaatti/kyllästettyjen natriumbikarbonaattiliuosten kesken (100 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin ja orgaaninen aines kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Raaka tuote liuotettiin 10 ml:aan etyyliasetaattia ja käsiteltiin etyylieetteri·vetykloridihapolla. Muodostui valkoinen sakka, joka kerättiin suodattamalla. Kuivaaminen antoi 390 mg (50 %) [6-bentsoyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 200 - 204 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,95 (bs, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 4H), 4,32 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,39 (m, 1H). Analyysi laskettu $C_{41}H_{35}NO_6S \cdot 1,5$ HCl:lle: C 67,97, H 5,08, N 1,93. Havaittu: C 68,05, H 5,24, N 2,01.

Samalla menetelmällä valmistettiin:

Esimerkki 44

[6-etyylisulfonyylioksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)-etoksi]fenoksi]-2-(4-etyylisulfonyylioksifenyyli)]-bentso[b]tiofeenihydrokloridi

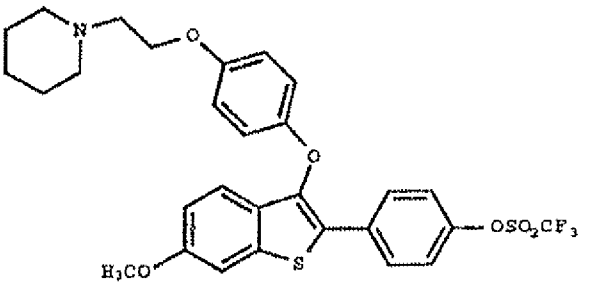


Saanto 72 %. Sp. 110 - 115 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,15 (bs, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (m, 4H), 4,31 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,40 (m, 7H), Analyysi laskettu $C_{31}H_{35}NO_8S_3 \cdot 1,5$ HCl:lle: C 54,57, H 5,32, N 2,05. Havaittu: C 54,36, H 5,37, N 2,05.

Samalla menetelmällä käyttäen trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä saatiin:

Esimerkki 45

[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-trifluorimetaanisulfonyylioksifenyyli)]-bentso[b]tiofeeni



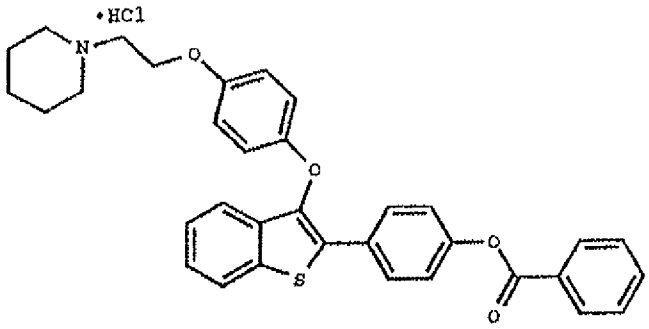
Saanto 81 %. Öljy. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 2,0

Hz, 1H), 6,84 (s, 4H), 3,92 (bt, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,56 (bt, J = 5,7 Hz, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 607. Analyysi laskettu $C_{29}H_{28}NO_6F_3S_2$:lle: C 57,32, H 4,64, N 2,30. Havaittu: C 57,16, H 4,52, N 2,01.

Esimerkistä 1 valmistettiin samoilla menetelmillä:

Esimerkki 46

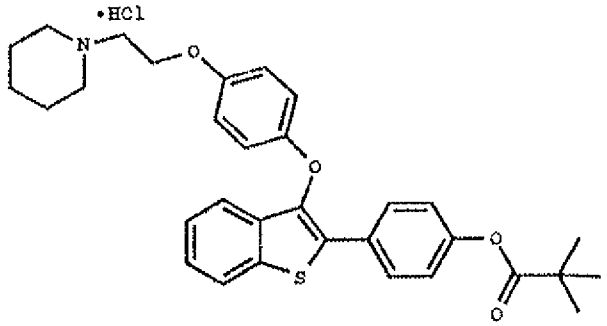
3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi[fenoksi]-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Saanto 85 %. Sp. 190 - 198 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,48 (br s, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 7,80 - 8,00 (m, 3H), 7,60 - 7,53 (m, 4H), 7,40 - 7,56 (m, 6H), 6,93 (s, 2H), 4,37 - 4,43 (m, 2H), 3,00 - 3,05 (m, 2H), 2,53 - 2,63 (m, 6H), 1,75 - 1,95 (m, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 550. Analyysi laskettu $C_{34}H_{31}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 74,29, H 5,68, N 2,55. Havaittu: C 74,52, H 5,80, N 2,59.

Esimerkki 47

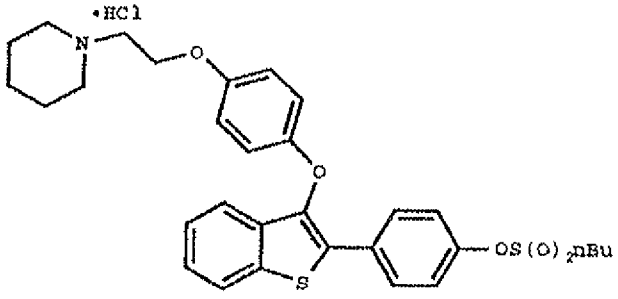
3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-pivaloyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Saanto 90 %. Sp. = 193 - 197 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,10 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,00 (s, 5H), 4,33 - 4,40 (m, 2H), 3,45 - 3,60 (m, 4H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 6H), 1,40 (s, 9H). FD-massaspektrometria: 529. Analyysi laskettu $C_{32}H_{35}NO_4S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 67,89, H 6,41, N 2,47. Havaittu: C 68,94, H 6,61, N 1,72.

Esimerkki 48

3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-butyylisulfonyylioksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

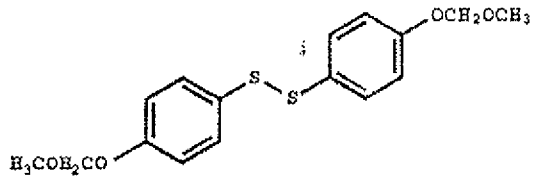


Saanto 85 % valkoista kiinteää ainetta. Sp. = 98 - 104 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,20 (br s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 5H), 7,00 (s, 4H), 4,30 - 4,40 (m, 2H), 3,46 - 3,66 (m, 6H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 6H), 1,40 - 1,60

(m, 4H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H). FD-massaspektrometria: 565. Analyysi laskettu $C_{31}H_{35}NO_5S_2 \cdot 1,0$ HCl:lle: C 61,83, H 6,03, N 2,33. Havaittu: C 61,55, H 6,15, N 2,25.

Valmistusmenetelmä 21

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

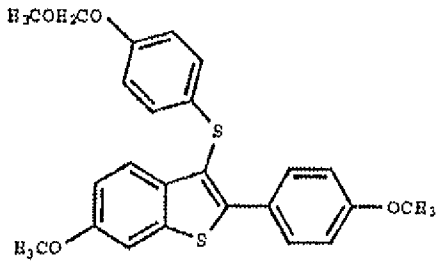


4-(metoksimetyylioksi)fenyylidisulfidin valmistus.

Liuokseen, jossa oli 4-hydroksifenyylidisulfidia (650 mg, 2,60 mmol) 10 ml:ssa väritöntä N,N-dimetyyliformamidia 10 °C:ssa, lisättiin natriumhydridiä (230 mg, 5,75 mmol 60-%:isena dispersiona mineraaliöljyssä). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin kloorimetyylimetyylieetteriä (0,44 ml, 5,75 mmol) käsipumpulla. Reaktioseos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 0,5 tuntia. Seos jaettiin suolaliuos/etyyliasetaatin kesken (20 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi (993 mg, 100 %). Valmistettiin 4-(metoksimetyylioksi)fenyylidisulfidin analyyttinen näyte kromatografisesti (piidioksidi, 4-%:inen etyyliasetaatti/heksaani). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 7,00 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 5,15 (s, 4H), 3,32 (s, 6H). FD-massaspektrometria: 338. Analyysi laskettu $C_{16}H_{18}O_4S_2$:lle: C 56,78, H 5,36. Havaittu: C 57,08, H 5,44.

Esimerkki 49

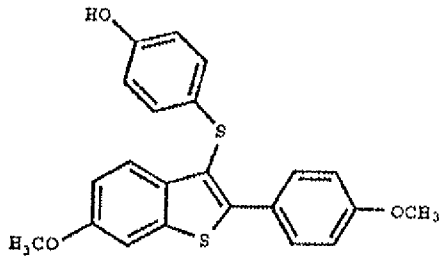
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-metoksimetyleenioksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-bromi]bentso[b]tiofeeniä (1,82 g, 5,2 mmol) 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania typen paineessa -60 °C:ssa, lisättiin n-butyylilitiumia (3,15 ml, 5,0 mmol, 1,6 M liuoksena heksaaneissa) tipoittain käsipumpulla. Saatua seosta lämmitettiin -20 °C:ssa 10 minuuttia ja jäähdytettiin takaisin -60 °C:seen. 4-(metoksimetyylioksi)fenyylidisulfidia (800 mg, 2,36 mmol) 5 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania lisättiin litiumyhdisteisiin ja saadun seoksen annettiin lämmetä asteittain 0 °C:seen. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen reaktio tukahdutettiin jakamalla se suolaliuos/etyyliasetaatin kesken (50 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä öljyksi. Kromatografia (piidioksidi, 5-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) antoi 287 mg (27 %) [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-metoksimetyleenioksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeniä värittömänä öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 7H), 5,06 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). FD-massaspektrometria: 438. Analyysi laskettu $C_{24}H_{22}O_4S_2$:lle: C 65,73, H 5,06. Havaittu: C 65,93, H 5,10.

Esimerkki 50

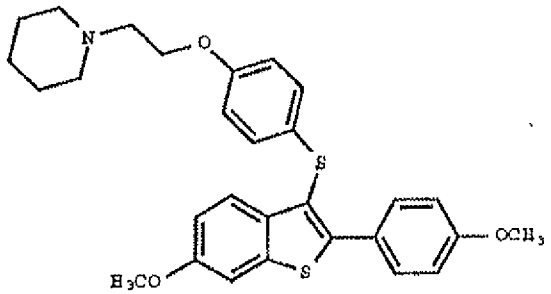
[6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-metoksimetyleenioksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeniä (233 mg, 0,53 mmol) 10 ml:ssa metanoli:vesi:tetrahydrofuraanin 1:1:2 seosta, lisättiin metaanisulfonihappoa (0,2 ml, 2,66 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen viisi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen ympäristön lämpötilaan reaktioseos laimennettiin vedellä. Vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (2x). Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella useita kertoja. Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 206 mg (99 %) [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeniä värittömänä öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,43 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,8 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H). FD-massaspektrometria: 395. Analyysi laskettu $C_{22}H_{18}O_3S_2$:lle: C 66,98, H 4,60. Havaittu: C 67,26, H 4,78.

Esimerkki 51

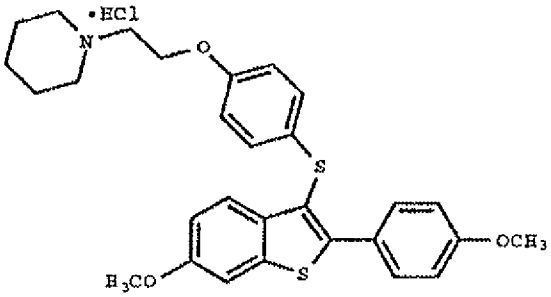
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni



Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4-hydroksi)tiofenoksi]bentso[b]tiofeeniä (242 mg, 0,61 mmol) 8,0 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin kesiumkarbonaattia (820 mg, 2,5 mmol), mitä seurasi 2-kloorietyylipiperidiini hydrokloridi (194 mg, 1,05 mmol). Saatua seosta sekoitettiin 48 tuntia ympäristön lämpötilassa ja jaettiin sitten suolaliuos/etyyliasetaatin kesken. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (3x). Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan öljy. Kromatografia (piidioksidi, 0 - 2-%:inen metanoli/kloroformi) antoi 244 mg (92 %) [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]-tiofeeniä ruskeankeltaisena öljynä.

Esimerkki 52

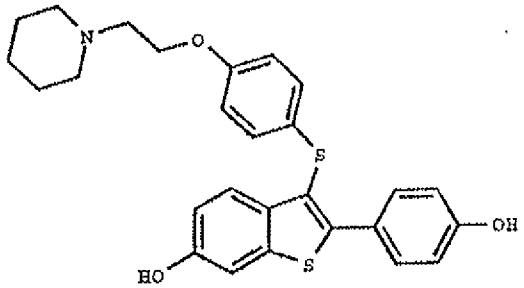
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenin näyte muutettiin sen hydrokloridisuolaksi standardimenetelmän mukaisesti 72 %:n saannolla



Sp. 198 - 201 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (q, J_{AB} = 9,0 Hz, 4H), 4,24 (bt, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 5H), 1,38 (m, 1H). Analyysi laskettu $C_{29}H_{32}NO_3S_2 \cdot 1,0$ HCl:lle: C 64,28, H 5,95, N 2,58. Havaittu: C 64,09, H 6,08, N 2,78.

Esimerkki 53

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni

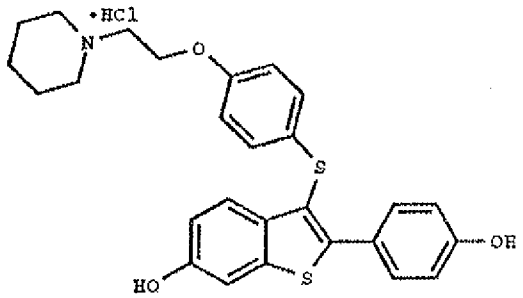


Liuokseen, jossa oli [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]-tiofeenihydrokloridia (160 mg, 0,29 mmol) 15 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia 0 °C:ssa typen paineessa, lisättiin booritribromidia (0,15 ml). Saatua tummaa liuosta sekoitettiin yksi tunti 0 °C:ssa ja kaadettiin sitten välittömästi sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli etyyliasetaatti/kyllästetyn natriumbikarbonaatin liuosta (50 ml kumpaakin). Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen faasi pestiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Kromatografia (piidioksidi, 0,5-%:inen metanoli/kloroformi) antoi 91 mg (60 %) [6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniävalkoisena kiinteänä aineena. Sp. 123 - 127 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,79 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42

(d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 5H), 3,91 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,41 - 1,28 (m, 6H). FD-massaspektrometria: 478. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_3S_2$:lle: C 67,90, H 5,70, N 2,93. Havaittu: C 68,14, H 5,84, N 2,65.

Esimerkki 54

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

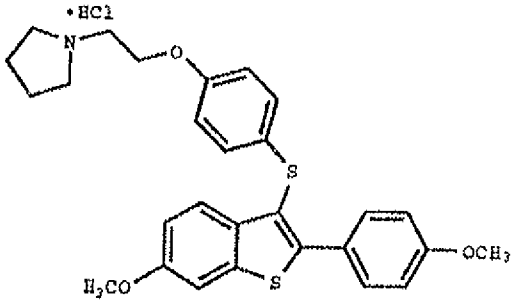


Sp. 180 - 190 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,86 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 - 6,81 (m, 5H), 4,27 (m, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 4H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 5H), 1,35 - 1,28 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 477. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_3S_2 \cdot 2,2$ HCl:lle: C 58,13, H 5,28, N 2,51. Havaittu: C 58,11, H 5,10, N 2,61.

Samoilla menetelmillä valmistettiin:

Esimerkki 55

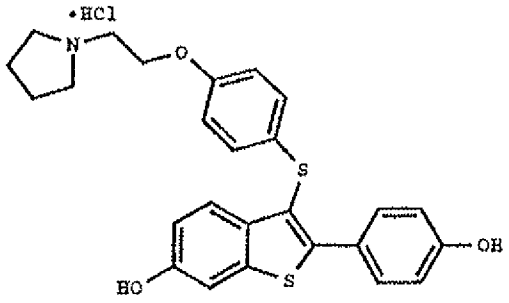
[6-metoksi-3-[4-[2-(1-pyrrolodinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Sp. 215 - 218 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,61 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,22 (bt, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,47 - 3,42 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 4H). FD-massaspektrometria: 491. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_3S_2 \cdot 1,0$ HCl:lle: C 63,67, H 5,73, N 2,65. Havaittu: C 63,47, H 5,78, N 2,65.

Esimerkki 56

[6-hydroksi-3-[4-[2-(1-pyrrolodinyyli)etoksi]tiofenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi

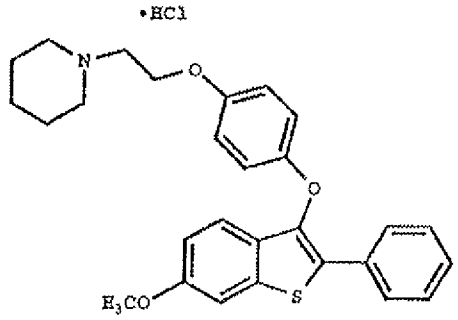


Sp. 137 - 140 °C (haj.). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,86 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 5H), 4,21 (bt, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 4H). FD-massa-

spektrometria: 464. Analyysi laskettu $C_{26}H_{25}NO_3S_2 \cdot 1,0$ HCl:lle: C 62,45, H 5,24, N 2,80. Havaittu: C 62,36, H 5,37, N 2,61.

Esimerkki 57

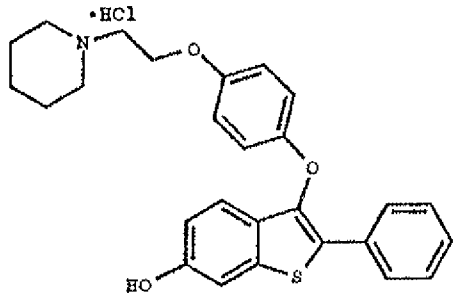
6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(fenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi valmistettiin esimerkin 45 tuotteesta triflaatin hydrogenolyysillä, kuten on kuvattu seuraavassa esimerkissä 58.



Sp. 187 - 195 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,66 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 4H), 4,23 (bt, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 5H), 1,31 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 460. Analyysi laskettu $C_{28}H_{29}NO_3S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 67,80, H 6,10, N 2,84. Havaittu: C 67,62, H 5,89, N 2,67.

Esimerkki 58

6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(fenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi



Liuokseen, jossa oli 6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]-tiofeenihydrokloridia (5,00 g, 10,0 mmol) 100 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia 0 °C:ssa typen paineessa, lisättiin trietyyliamiinia (8,38 ml, 60,0 mmol), mitä seurasi trifluorimetaanisulfonihappoanhydridi (1,69 ml, 10,0 mmol). Saadun seoksen annettiin hitaasti lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1,5 tuntia. Reaktio tukahdutettiin sitten kaatamalla siihen 200 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Sitten vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjössä öljyksi. Kromatografia (0-3-%:inen metanoli/kloroformi) antoi 2,82 g (39 %) 6-trifluorimetaanisulfonaatti-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-trifluorimetaanisulfonaattifenyyli)]bentso[b]tiofeeniä, 1,82 g (39 %) 6-trifluori-metaanisulfonaatti-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)-etoksi]fenoksi]-2-(4-fenyyli)]bentso[b]tiofeenin ja 3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-trifluorimetaanisulfonaattifenyyli)]bentso[b]tiofeenin 1:1 seosta ja 1,48 g (36 %) talteenotetusta lähtöaineesta vapaana emäksenä.

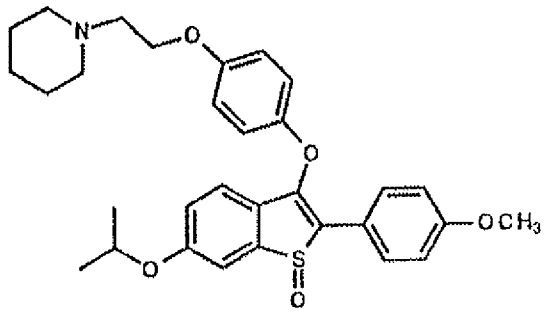
Liuokseen, jossa oli monotriflaattijohdannaisten 1:1 seosta edeltävästä reaktiosta (0,50 g, 0,84 mmol) 60 ml:ssa etanoli-etyyliasetaattia (5:1) lisättiin trietyy-

liamiinia (2,0 ml) ja 5-%:ista palladium/hiiltä (0,50 g). Saatua seosta hydrattiin 40 psi:ssä kaksi tuntia. Sitten seos suodatettiin piimaan läpi katalyytin poistamiseksi. Suodos väkevöitiin öljyksi. Saatu monohydroksijohdannaisten seos liuotettiin etyyliasetaattiin, josta 3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-hydroksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni saostui. Suodos koostui monohydroksijohdannaisten 4:1 seoksesta, jossa 6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(fenyyli)]bentso[b]tiofeeni oli pääaineosa. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja saatu kiinteä aine liuotettiin minimimäärään etyyliasetaattia ja käsiteltiin etyylieetteri·vetykloridihapolla. Saatu kiinteä aine toistokiteytettiin etanolista antamaan 69 mg (18 %) isomeerisesti puhdasta 6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(fenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridia. Sp. 217 - 219 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 9,87 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 4H), 6,78 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,22 (bt, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 4H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 5H), 1,39 (m, 1H). FD-massaspektrometria: 446. Analyysi laskettu $C_{27}H_{27}NO_3S \cdot 1,0$ HCl:lle: C 67,28, H 5,86, N 2,91. Havaittu: C 67,00, H 5,59, N 2,87.

Vaihtoehtoisesti esimerkki 58 valmistettiin demetyloimalla esimerkin 57 tuote, kuten esimerkissä 18 on kuvattu.

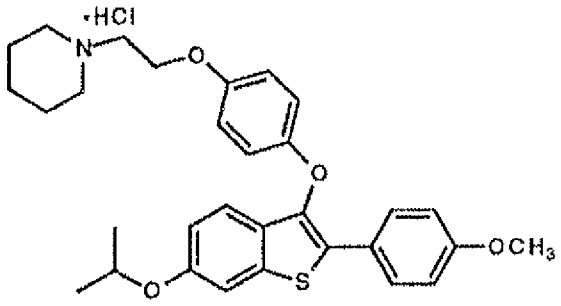
Esimerkki 59

[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeni-(S-oksidi) valmistettiin kuten on kuvattu [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso-[b]tiofeeni-(S-oksidille) (esimerkki 30).



Keltainen öljy. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 - 6,99 (m, 5H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 4,76 (septetti, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (bt, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,61 (bt, J = 6,0 Hz, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 4H), 1,53 - 1,43 (m, 4H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H). FD-massaspektrometria: 533. Analyysi laskettu $C_{31}H_{35}NO_5S \cdot 0,67\ H_2O$:lle: C 68,23, H 6,71, N 2,57. Havaittu: C 67,90, H 6,31, N 2,53.

[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi valmistettiin kuten on kuvattu [6-metoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenille (esimerkki 32).



Sp. 168 - 170 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,37 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 5H), 4,64 (septetti, J = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (bt, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,44 - 3,37 (m, 4H), 2,95 - 2,89 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 5H), 1,36 - 1,28 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H). FD-massaspektrometria: 517. Ana-

lyysi laskettu $C_{31}H_{35}NO_4S \cdot HCl$:lle: C 67,19, H 6,55, N 2,53. Havaittu: C 67,15, H 6,29, N 2,62.

[6-isopropoksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)etoksi]-fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeenihydrokloridi muutettiin [6-hydroksi-3-[4-[2-(1-piperidinyyli)-etoksi]fenoksi]-2-(4-metoksifenyyli)]bentso[b]tiofeeniksi käsittelemällä 2 - 0 ekvivalentilla BCl_3 0 - 10 °C:ssa vedettömässä dikloorimetaanissa (metyylieetteriä ei lohkaistu näissä olosuhteissa).

Koemenetelmä

Yleinen valmistusmenetelmä

Menetelmiä kuvaavissa esimerkeissä käytettiin vaihdevuosien jälkeistä mallia, jossa erilaisten käsittelyjen vaikutukset kiertäviin lipideihin määritettiin.

75 päivän ikäiset naaraspuoliset Sprague Dawley -rotat (painoalue 200 - 225 g) saatiin Charles River Laboratoriesta (Portage, MI). Eläimiltä joko poistettiin munasarjat molemminpuolisesti (OVX) tai ne altistettiin Sham-kirurgiselle toimenpiteelle Charles River Laboratoriessa ja poistettiin sitten viikon kuluttua. Rottien saapuessa niitä pidettiin metallihäkeissä kolmen tai neljän ryhmänä häkkiä kohti ja ne saivat ruokaa ad libitum (kalsiumpitoisuus noin 0,5 %) ja vettä yhden viikon ajan. Huoneenlämpötila pidettiin 22,2 °C $\pm$ 1,7 °C:ssa suhteellisen minimikosteuden ollessa 40 %. Valojaksot huoneessa koostuivat 12 tunnista valoa ja 12 tunnista pimeää.

Annostus, kudosten kerääminen. Yhden viikon sopeutumisjakson jälkeen (siis kaksi viikkoa OVX:n jälkeen) aloitettiin päivittäinen annostus koeyhdistettä. 17a-etynyyliestradiolia tai koeyhdistettä annettiin oraalisesti, jollei toisin ilmoiteta, 1-%:isena karboksimetyyliselluloosasuspensiona tai liuotettuna 20-%:iseen syklodekstriiniin. Eläimet saivat annokset päivittäin neljänä päivänä. Annostusjakson jälkeen eläimet punnittiin ja nukutettiin ketamiinilla; ksylatsiini (2:1, tilav.:tilav.) seos ja ve-

rinäyte kerättiin sydänpistolla. Eläimet tapettiin sitten tukehduttamalla CO_2:lla, kohtu poistettiin keskiviiva-aukaisulla ja märän kohdun paino määritettiin.

Kolesterolianalyysi. Verinäytteiden annettiin hyytyä huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja seerumi saatiin 10 minuutin sentrifugoinnin jälkeen 3000 rpm:ssä. Seerumin kolesteroli määritettiin käyttäen Boehringer Mannheim Diagnostics korkean erotuskyvyn kolesterolikoetta. Kolesteroli hapetettiin nopeasti kolest-4-en-3-oniksi ja vetyperoksidiksi. Sitten vetyperoksidi saatettiin reagoimaan fenolin ja 4-aminofenatsonin kanssa peroksidaasin läsnä ollessa antamaan p-kinoni-imiini väriaine, jota tulkittiin spektrofotometrisesti 500 nm:ssä. Kolesterolipitoisuus laskettiin sitten suhteessa standardikäyrään. Koko koe oli ohjelmoitu käyttäen Biomek Automated Workstationia.

Kohdun eosinofiilinen peroksidaasi (EPO) -koe. Kohtu pidettiin 4 °C:ssa, kunnes suoritettiin entsymaattinen analyysi. Sitten kohtu homogenisoitiin 50 tilavuudessa 50 mM Tris-puskuria (pH 8,0), joka sisälsi 0,005 % Triton X-100:aa. 0,01-%:isen vetyperoksidin ja 10 mM O-fenyleenidiamiinin (lopulliset pitoisuudet) lisäyksen jälkeen määritettiin absorbanssin kasvu yhden minuutin ajan 450 nm:ssä. Eosinofiilien läsnäolo kohdussa on merkki yhdisteen estrogeenisestä aktiivisuudesta. Maksiminopeus 15 sekunnin välein määritettiin suhteessa alkuperäiseen reaktiokäyrän lineaariseen osaan.

Yhdistelähde. 17a-etynyyliestradioli saatiin Sigma Chemical Co:sta, St. Louis, MO.

Kaavan I yhdisteiden vaikutus seerumin kolesteroliin ja agonisti/ei-agonisti aktiivisuuden määrittäminen

Taulukossa 1 esitetyt tulokset esittävät vertailutulokset munasarjattomien rottien ja rottien välillä, joita oli käsitelty 17a-etynyyliestradiolilla (EE_2; oraalisesti nautittava estrogeenimuoto) ja rottien välillä, joita

oli käsitelty tämän keksinnön tietyillä yhdisteillä. Vaikka EE_2 aiheutti laskua seerumin kolesterolissa annettuna oraalisesti 0,1 mg/kg/päivä, se myös aiheutti kiihottavaa toimintaa kohdussa niin, että EE_2:n paino kohdussa oli pääosin suurempi kuin munasarjattomien koe-eläinten. Tämä kohdun reaktio estrogeenille on hyvin tunnettua alalla.

Tämän keksinnön yhdisteet eivät ainoastaan yleisesti alenna seerumin kolesterolia verrattuna munasarjattomiin kontrollieläimiin, vaan kohdun paino kasvoi ainoastaan minimaalisesti tai pieneni hiukan enemmistössä kaavan yhdisteiden testauksessa. Verrattuna alalla tunnettuihin estrogeeniyhdisteisiin seerumin kolesterolin vähentämisen etu ilman haitallista vaikutusta kohdun painoon, on melko harvinaista ja toivottavaa.

Kuten seuraavista tuloksista nähdään, estrogeenisyys määritettiin myös arvioimalla eosinofiilin imeytymisen haitallinen vaikutus kohtuun. Tämän keksinnön yhdisteet eivät aiheuttaneet mitään kasvua eosinofiilien lukumäärässä, mitä havaittiin munasarjattomien rottien peruskudoksessa, kun taas estradioli aiheutti huomattavaa odotettua kasvua eosinofiilin imeytymisessä.

Taulukossa 1 esitetyt tulokset kuvaavat 5 - 6 rotan reaktiota/käsittely.

Taulukko 1

Yhdiste	Annos mg/kg	Kohdun paino (% kasvu vs. OVX)	Kohdun EPO (V. maks.)	Seerumin kolesteroli (% vähennys vs. OVX)
EE_2	0,1	229,2	308,1	94,8
Esimerkki 3	0,01	29,1	1,8	50,6
	0,1	55,4	4,8	47,8
	1,0	61,9	5,4	49,2
Esimerkki 4	0,1	33,2	3,9	53,7
	1,0	35,6	4,8	62,1
	10,0	34,7	3,0	65,3
Esimerkki 5	0,1	66,7	7,2	67,2
	1,0	106,9	54,6	67,7
	10,0	109,8	59,4	60,2
Esimerkki 7	0,1	32,0	4,8	56,2
	1,0	44,3	4,5	42,6
	5,0	41,6	4,8	29,5
Esimerkki 10	0,1	19,7	12,0	50,2
	1,0	18,4	17,7	59,0
	10,0	13,3	4,8	38,9
Esimerkki 19	0,01	11,4	2,1	25,1
	0,1	24,9	2,4	45,3
	1,0	24,7	3,6	53,6
Esimerkki 20	0,01	16,9	0,9	29,4
	0,05	40,9	3,0	35,9
	0,1	30,6	3,0	58,7
Esimerkki 21	0,01	21,0	1,2	26,8
	0,1	24,8	4,8	47,5
	1,0	51,4	9,3	54,4

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste	Annos mg/kg	Kohdun paino (% kasvu vs. OVX)	Kohdun EPO (V. maks.)	Seerumin kolesteroli (% vähennys vs. OVX)
Esimerkki 23	0,01	21,6	3,3	36,2
	0,1	33,4	84,3	47,2
	1,0	148,9	150,6	66,1
Esimerkki 24	0,01	9,2	3,6	23,7
	0,1	18,2	0,9	46,4
	1,0	81,0	29,4	79,3
Esimerkki 25	0,01	5,4	3,0	13,1
	0,1	16,7	3,3	67,6
	1,0	96,6	36,0	73,9
Esimerkki 26	0,01	14,0	4,8	29,0
	0,1	81,0	29,1	45,2
	1,0	117,1	175,1	62,7
Esimerkki 27	0,01	2,2	3,3	12,2
	0,1	49,2	4,8	50,8
	1,0	86,4	52,5	76,5
Esimerkki 43	0,01	0,0	3,3	9,2
	0,1	17,2	4,8	43,8
	1,0	31,0	6,0	39,4
Esimerkki 44	0,01	43,8	3,6	12,6
	0,1	80,5	88,5	43,8
	1,0	74,8	94,5	67,4
Esimerkki 53	0,1	40,6	0,9	62,7
	1,0	24,1	1,3	57,5
	10,0	32,0	4,8	58,7

Tämän keksinnön yhdisteiden esitettyjen etujen lisäksi, erityisesti verrattuna estradioliin, edeltävät tulokset osoittavat selvästi, että kaavan I yhdisteet eivät ole estrogeenia jäljitteleviä yhdisteitä. Lisäksi ei havaittu mitään toksikologisia vaikutuksia.

Osteoporoosi koemenetelmä

Seuraten yleistä koemenetelmää infra, rottia käsiteltiin päivittäin 35 päivää (6 rottaa/käsittelyryhmä) ja tapettiin hiilidioksidilla tukehduttamalla 36:tena päivänä. 35 päivän jakso oli riittävä luun tiheyden maksimivähentymisen aikaansaamiseksi määritettynä kuten tässä on kuvattu. Tapon yhteydessä kohtu poistettiin, elimistöön kuulumaton kudos poistettiin ja nesteet poistettiin ennen märkäpainon määrittämistä estrogeenivajauksen määrittämiseksi, joka liittyy täydelliseen munasarjan poistoon. Kohdun paino väheni rutiininomaisesti noin 75 % reaktiona munasarjojen poistolle. Kohtu pantiin sitten 10-%:iseen neutraaliin puskuroituun formaliiniliuokseen, mitä seurasi kudosopillinen analyysi.

Oikea reisiluu poistettiin ja röntgenanalysoitiin Image-analyysiohjelmalla (NIH-kuva) ulommasta luun kasvualueesta. Näiden eläinten sääriluu analysoitiin kvantitatiivisella tietokonetomografialla.

Edeltävien menetelmien mukaisesti tämän keksinnön yhdisteet ja etynyyliestradioli (EE_2) annettiin 20-%:isessa hydroksipropyyli b-syklodekstriinissä oraalisesti koeeläimille. Seuraavissa taulukoissa 2 ja 3 esitetyt reisiluun ulomman kasvualueen tiedot ovat tuloksia hoidosta kaavan I yhdisteellä verrattuna koskemattomiin ja munasarjattomiin koe-eläimiin. Tulokset on esitetty keskiarvona $\pm$ keskiarvon standardivirhe.

Taulukko 2

Yhdiste/käsittely	Annos/kg	Ulomman reisiluun kasvualusta (röntgenkuvausanalyysin Gray-lukema)
Sham (20 % syklodekstriini	-	27,2 ± 6,0
Poistettu munasarja -kotrolli (20 % syklodekstriini	-	8,1 ± 1,8
EE2	0,1 mg	11,5 ± 2,9*
Esimerkki 9	0,1 mg	14,7 ± 1,9
	1,0 mg	15,0 ± 3,5*
	10,0 mg	15,3 ± 4,0*

*P <= 0,05 kahden loppupään Studentin T-koe käsittelemättömistä tuloksista

Taulukko 3

Yhdiste/käsittely	Annos/kg	Ulomman reisiluun kasvualusta (röntgenkuvausanalyysin Gray-lukema)
Sham (20 % syklodekstriini	-	31,1 ± 6,3
Poistettu munasarja -kontrolli (20 % syklodekstriini	-	6,2 ± 1,4
EE2	0,1 mg	17,8 ± 3,5
Esimerkki 10	0,1 mg	15,3 ± 3,0
	1,0 mg	15,2 ± 3,7
	3,0 mg	18,5 ± 3,2*
Esimerkki 24	0,1 mg	18,3 ± 2,6*
	1,0 mg	19,6 ± 2,3*
	3,0 mg	17,1 ± 5,5

* P <= 0,05 kahden loppupään Studentin T-koe käsittelemättömistä tuloksista

Yhteenvetona, koe-eläinten munasarjojen poisto aiheutti huomattavaa vähentymistä reisiluun tiheydessä verrattuna apuaineella käsiteltyihin kontrolleihin. Oraalisesti annettu etynyyliestradioli (EE_2) esti tämän häviön, mutta kohdun kiihotuksen riski tässä käsittelyssä on aina läsnä.

Tämän keksinnön yhdisteet estivät myös yleisesti luukatoa, riippuen annoksesta. Tämän mukaisesti tämän keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän, erityisesti osteoporoosin hoidossa.

MCF-7 proliferaatiokoe

MCF-7 rinnan rauhassyöpäsoluja (ATCC HTB 22) pidettiin MEM:ssä (elatusneste (Minimal Essential Medium), fenoli puna-vapaa, Sigma, St. Louis, MO) johon oli lisätty 10-%:ista naudan sikiöseerumia (FBS) (tilav./tilav.), L-glutamiinia (2 mM), natriumpyruvaattia (1 mM), HEPES:tä {(N-[2-hydroksietyyli]piperatsiini-N'-[2-etaanisulfonihappoa] 10 mM}, ei-välttämättömiä aminohappoja ja naudan insuliinia (1 µg/ml) (elatusneste). 10 päivää ennen koetta MCF-7 soluihin oli lisätty naudan sikiöseerumia (DCC-FBS), joka oli puhdistettu 10-%:isella dekstraanilla pinnoitetulla hiilellä 10-%:isen FBS:n asemesta steroidien sisäisten varastojen loppuunkuluttamiseksi. MCF-7 solut poistettiin pulloista käyttäen soludissosiaationestettä (Ca^{++}/Mg^{++} vapaa HBSS (fenoli puna-vapaa) johon oli lisätty 10 mM HEPEStä ja 2 mM EDTA). Solut pestiin kahdesti koeväliaineella ja säädettiin arvoon 80 000 solua/ml. noin 100 ml (8 000 solua) lisättiin tasapohjaisiin mikroviljelmäkuoppiin (Costar 3596) ja inkuboitiin 37 °C:ssa 5-%:isessa CO_2-kostutetussa inkubaattorissa 48 tuntia solusitoutumisen ja tasapainottamisen mahdollistamiseksi siirron jälkeen. Lääkkeiden sarjalaimennukset tai DMSO, liuotinkontrollina valmistettiin koe-elatusnesteessä ja 50 ml siirrettiin triplikaatti mikroviljelmiin, mitä seurasi 50 ml koe-elatusnestettä 200 ml:n lopputilavuudeksi. 48 lisätunnin jäl-

keen 37 °C:ssa 5-%:isessa CO_2-kostutetussa inkubaattorissa mikroviljelmiä pulsitettiin tritioidulla tymidiinillä (1 uCi/kuoppa) neljä tuntia. Viljelmiä käsiteltiin jäähdyttämällä -70 °C:ssa 24 tuntia, mitä seurasi mikroviljelmien sulattaminen ja talteenotto käyttäen Skatron puoliautomaattista solukerääjää. Näytteet laskettiin nestetuikeanalyysillä käyttäen Wallac BetaPlace b laskuria. Seuraavassa taulukossa 4 esitetyt tulokset osoittavat tämän keksinnön tiettyjen yhdisteiden IC_{50}-arvot.

Taulukko 4

Yhdiste	IC_{50} nM
Esimerkki 3	4,0
Esimerkki 10	2,00
Esimerkki 19	0,028
Esimerkki 21	0,05
Esimerkki 23	0,08
Esimerkki 53	0,28

DMBA:lla indusoidun rintakasvaimen inhibitio

Estrogeenistä riippuvat rintakasvaimet aiheutettiin naaraspuolisissa Sprague-Dawley-rotissa, jotka oli hankittu Harlan Industriesta, Indianapolis, Indiana. Noin 55 päivän ikäisinä rotat saivat yksittäisen oraalisen annoksen 20 mg 7,12-dimetyylibents[a]antraseeniä (DMBA). Noin kuuden viikon kuluttua DMBA:n antamisesta rintarauhasia tunnusteltiin käsin viikottain kasvaimien havaitsemiseksi. Aina kun ilmeni yksi tai useampia kasvaimia, kunkin kasvaimen suurin ja pienin läpimitta määritettiin metrisellä mittaharpilla, määritykset taltioitiin ja kyseinen eläin valittiin koetta varten. Tämän jälkeen yritettiin yhtenäisesti jakaa eri kasvainkokoja käsitellyissä ja kotrolliryhmissä niin, että kasvainten keskimääräiset koot olivat tasaisesti jakautuneet näiden koeryhmien välillä.

Kontrolliryhmissä ja koeryhmissä oli kussakin 5 - 9 eläintä.

Kaavan I yhdisteet annettiin joko vatsaontelon sisäisinä injektioina 2-%:isessa akaasiassa tai oraalisesti. Oraalisesti annettavat yhdisteet joko liuotettiin tai suspendoitiin 0,2 ml:aan maissiöljyä. Kukin käsittely, mukaan lukien akaasia ja maissiöljykontrollikäsittelyt, suoritettiin kerran päivässä kullekin koe-eläimelle. Alussa tapahtuneen kasvainmäärityksen ja koe-eläinten valinnan jälkeen kasvaimet mitattiin joka viikko edellä mainitulla menetelmällä. Eläinten käsittely ja mittaukset jatkuivat 3 - 5 viikkoa, jolloin kasvainten lopulliset pinta-alat määritettiin. Kullekin yhdisteelle ja kontrollikäsittelylle keskimääräinen kasvainpinta-alan muutos määritettiin.

Kohdun fibroosi-koemenetelmät

Koe 1

3 - 20 naiselle, joilla oli kohdun fibroosi, annettiin tämän keksinnön yhdistettä. Annettava määrä yhdistettä oli 0,1 - 1 000 mg/päivä ja antoaika oli kolme kuukautta.

Naisia tarkkailtiin antojakson aikana ja aina kolmeen kuukauteen saakka antamisen lopettamisen jälkeen vaikutusten kohdun fibroosiin selvillesaamiseksi.

Koe 2

Käytettiin samaa menetelmää kuin kokeessa 1, paitsi että antojakso oli 6 kuukautta.

Koe 3

Käytettiin samaa meneetelmää kuin kokeessa 1, paitsi että antojakso oli yksi vuosi.

Koe 4

A. Sidekudoskasvainten aiheuttaminen marsuissa

Pidennettyä estrogeenikiihotusta käytettiin sileälihaskasvaimen indusoimiseksi sukukypsissä naaraspuolisissa marsuissa. Eläimille annettiin estradiolia 3 - 5 kertaa viikossa injektiona 2 - 4 kuukautta tai kunnes kasvaimet

muodostuivat. Käsittelyt koostuivat keksinnön yhdisteen tai apuaineen antamisesta päivittäin 3 - 16 viikkoa ja sitten eläimet tapettiin ja kohdut otettiin talteen ja analysoitiin kasvaimen taantumisen suhteen.

B. Ihmisen kohdun sidekudoksen istuttaminen karvattomiin hiiriin

Ihmisen sileälihaskasvainkudosta istutettiin sukukypsien kastroitujen naaraspuolisten karvattomien hiirien vatsakalvo-onteloon tai kohdun lihaskerrokseen. Ulkopuolista estrogeenia annettiin kudosviljelmän kasvun indusoimiseksi. Joissakin tapauksissa talteenotettuja kasvainsoluja viljeltiin in vitro ennen istuttamista. Käsittely, joka koostui tämän keksinnön yhdisteen tai apuaineen antamisesta, tehtiin mahahuuhtelun avulla päivittäin 3 - 16 viikon aikana ja siirteet poistettiin ja kasvu tai taantuminen mitattiin. Tappamisen yhteydessä kohtu otettiin talteen elimen tilan määrittämiseksi.

Koe 5

A. Kudosta ihmisen kohdun sidekudoskasvaimista otettiin talteen ja pidettiin in vitro primaarisina eitransformoituina viljelminä. Kirurgiset näytteet puristettiin steriilin seulan tai sihdin läpi tai vaihtoehtoisesti hajoitettiin pieniin osiin erilleen ympäröivästä kudoksesta yksittäisen solususpension aikaansaamiseksi. Soluja pidettiin ravintoliuoksessa, jossa oli 10 % seerumia ja antibiootteja. Kasvunopeudet estrogeenin läsnä ollessa tai ilman sitä määritettiin. Solujen kyky aikaansaada komplementtiaineosa C3 ja niiden reaktio kasvutekijöihin ja kasvuhormooniin, määritettiin. In vitro -viljelmien proliferaatioreaktio määritettiin käsittelyn jälkeen progestiineillä, GnRH, tämän keksinnön yhdisteellä ja apuaineella. Steroidi hormonireseptorien tasot määritettiin viikottain sen määrittämiseksi ovatko tärkeät soluominaisuudet säilyneet in vitro. Käytettiin 5 - 25 potilaan kudoksia.

Aktiivisuus ainakin yhdessä tämän keksinnön edeltävässä kokeessa osoittaa tehokkuutta kohtufibroosin hoidossa.

Endometrioosi-koemenetelmä

Kokeissa 1 ja 2 voidaan tutkia tämän keksinnön yhdisteiden vaikutukset 14 päivän ja 21 päivän antamisen jälkeen istutetun endometriaalisen kudoksen kasvuun.

Koe 1

12 - 30 täysikasvuista CD naaraspuolista rottaa käytettiin koe-eläiminä. Ne jaettiin kolmeen yhtä suureen ryhmään. Kaikkien eläinten kiimasykliä seurattiin. Kiimaa edeltävänä päivänä kullekin naaraalle tehtiin leikkaus. Kunkin ryhmän naaraista poistettiin kohtusarvi, leikattiin pieniksi neliöiksi ja neliöt ommeltiin löysästi eri kohtiin lähelle suoliliepeen verenvirtausta. Lisäksi naarailta ryhmässä 2 poistettiin munasarjat.

Leikkausta seuraavan päivän jälkeen ryhmien 1 ja 2 eläimet saivat vatsaontelonsisäisiä injektioita vettä neljänätoista päivänä kun taas ryhmän 3 eläimet saivat vatsaontelonsisäisiä injektioita 1,0 mg tämän keksinnön yhdistettä/kg elopainoa yhtä kauan. 14 päivän käsittelyn jälkeen kukin naaras tapettiin ja endometriaaliset kudosviljelmät, lisämunuaiset, jäljellejäänyt kohtu ja munasarjat, mikäli tallella, poistettiin ja valmistettiin histologista tutkimusta varten. Munasarjat ja lisämunuaiset punnittiin.

Koe 2

12 - 30 täysikasvuista CD-naaraspuolista rottaa käytettiin koe-eläiminä. Ne jaettiin kahteen yhtä suureen ryhmään. Kaikkien eläinten kiimasykliä seurattiin. Kiimaa edeltävänä päivänä kullekin naaraalle tehtiin leikkaus. Kunkin ryhmän naaraista poistettiin kohtusarvi, leikattiin pieniksi neliöiksi ja neliöt ommeltiin löysästi eri kohtiin lähelle suoliliepeen verenvirtausta. Noin 50 päivää leikkauksen jälkeen ryhmän 1 eläimet saivat vatsaonte-

lonsisäisiä injektioita vettä 21 päivää, kun taas ryhmän 2 eläimet saivat vatsaontelon sisäisiä injektioita 1,0 mg tämän keksinnön yhdistettä/kg elopainoa yhtä kauan. 21 päivää käsittelyn jälkeen kukin naaras tapettiin ja endometriaaliset kudosviljelmät ja lisämunuaiset poistettiin ja punnittiin. Kudosviljelmiä seurattiin kasvun indikaattoreina. Kiiman sykliä seurattiin.

Koe 3

A. Endometrioosin kirurginen induktio

Endometriaalisen kudoksen omakudossiirteitä käytettiin endometrioosin aiheuttamiseksi rotissa ja/tai kaniineissa. Sukukypsät naaraseläimet läpikävivät molemmanpuolisen munasarjan poiston ja estrogeeniä annettiin ulkopuolisesti saaden täten aikaan spesifinen ja vakio hormonitaso. Autologinen endometriaalinen kudos istutettiin 5 - 150 eläimen vatsakalvoon ja estrogeeniä annettiin kudosviljelmäkasvun indusoimiseksi. Käsittelyssä annettiin tämän keksinnön yhdisteitä mahalaukun huuhtelulla päivittäin 3 - 16 viikkoa ja siirrännäiset poistettiin ja kasvu tai taantuminen määritettiin. Tappamisen yhteydessä koskematon kohdunsarvi otettiin talteen endometrisen tilan määrittämiseksi.

B. Ihmisen endometriaalisen kudoksen istuttaminen karvattomiin hiiriin

Kudosta ihmisen endometriaaliselta vamma-alueelta istutettiin sukukypsien kastroitujen naaraspuolisten karvattomien hiirien vatsakalvo-onteloon. Ulkopuolista estrogeenia annettiin kudosviljelmän kasvun indusoimiseksi. Joissakin tapauksissa talteenotettuja kasvainsoluja viljeltiin in vitro ennen istuttamista. Käsittely, joka koostui tämän keksinnön yhdisteen tai apuaineen antamisesta, tehtiin mahahuuhtelun avulla päivittäin 3 - 16 viikon aikana ja siirteet poistettiin ja kasvu tai taantuminen mitattiin. Tappamisen yhteydessä kohtu otettiin talteen elimen tilan määrittämiseksi.

Koe 4

A. Kudosta ihmisen endometriaalisesta vaurioalueesta otetiin talteen ja pidettiin in vitro primaarisina ei-transformoituina viljelminä. Kirurgiset näytteet puristettiin steriilin seulan tai sihdin läpi tai vaihtoehtoisesti hajoitettiin pieniin osiin erilleen ympäröivästä kudoksesta yksittäisen solususpension aikaansaamiseksi. Soluja pidettiin ravintoliuoksessa, jossa oli 10 % seerumia ja antibiootteja. Kasvunopeudet estrogeenin läsnä ollessa tai ilman sitä määritettiin. Solujen kyky aikaansaada komplementti aineosa C3 ja niiden reaktio kasvutekijöihin ja kasvuhormooniin, määritettiin. In vitro viljelmien proliferaatioreaktio määritettiin käsittelyn jälkeen progestiineillä, GnRH, tämän keksinnön yhdisteellä ja apuaineella. Steroidi hormonireseptorien tasot määritettiin viikottain sen määrittämiseksi ovatko tärkeät soluominaisuudet säilyneet in vitro. Käytettiin 5 - 25 potilaan kudoksia.

Aktiivisuus ainakin yhdessä tämän keksinnön edeltävässä kokeessa osoittaa, että tämän keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä endometrioosin hoidossa. K e k s i n n ö n kohteena on myös menetelmä vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän helpottamiseksi naisissa, jossa menetelmässä annetaan kaavan I yhdisteitä ja lisäksi annetaan naiselle myös vaikuttava määrä estrogeenia tai progestiinia. Nämä käsittelyt ovat erityisen hyödyllisiä osteoporoosin hoidossa ja seerumin kolesterolin alentamisessa, koska potilas hyötyy farmaseuttisen aineen hyödyistä samalla kun tämän keksinnön yhdisteet inhiboivat ei-toivotut estrogeenin ja progestiinin sivuvaikutukset. Näiden yhdistelmähoitojen aktiivisuus missä tahansa vaihdevuosien jälkeisissä kokeissa, infra, osoittaa, että hoitoyhdistelmä on hyödyllinen vaihdevuosien jälkeisten oireyhtymien oireiden helpottamisessa naisissa.

Erilaisia estrogeeni- ja progestiinimuotoja on kaupallisesti saatavilla. Estrogeenipohjaisia aineita ovat

esimerkiksi etynyyli estrogeeni (0,01 - 0,03 mg/päivä), mestranoli (0,05 - 0,15 mg/päivä) ja konjugoidut estrogeenihormonit, kuten Premarin® (Wyeth-Ayerst; 0,3 - 2,5 mg/päivä). Progestiinipohjaisia aineita ovat esimerkiksi medroksiprogesteroni, kuten Provera® (Upjohn; 2,5 - 10 mg/päivä), noretylnodrel (1,0 - 10,0 mg/päivä) ja nonetnindrone (0,5 - 2,0 mg/päivä). Edullinen estrogeenipohjainen yhdiste on Premarin ja noretylnodrel ja noretindrone ovat edullisia progestiinipohjaisia aineita.

Menetelmä kunkin estrogeeni- ja progestiinipohjaisen aineen antamiseksi on yhdenmukainen alalla tunnetun kanssa. Suurimmassa osassa tämän keksinnön menetelmiä kaavan I yhdisteitä annetaan jatkuvasti, 1 - 3 kertaa päivässä. Kuitenkin syklinen hoito voi olla erityisen hyödyllinen endometrioosin hoidossa tai sitä voidaan käyttää akuuttien sairauden kipukohtausten aikana. Restenosiksen tapauksessa hoito voidaan toteuttaa lyhyinä ajanjaksoina (1 - 6 kuukautta) lääketieteellisten toimenpiteiden, kuten verisuonten uudelleenmuovauksen jälkeen.

Tässä käytettynä termi "vaikuttava määrä" tarkoittaa tämän keksinnön yhdisteen määrää, jolla pystytään helpottamaan tässä kuvattujen eri patologisten sairauksien oireita. Spesifinen annos tämän keksinnön mukaista annettavaa yhdistettä määritetään tietenkin riippuen tapaukseen liittyvistä erityisistä olosuhteista, esimerkiksi annettavasta yhdisteestä, antoreitistä, potilaan tilasta ja hoidettavasta patologisesta tilasta. Tavallinen päivittäinen annos sisältää ei-myrkyllisen annoksen tämän keksinnön yhdistettä noin 5 mg - noin 600 mg/päivä. Edulliset päivittäiset annokset ovat tavallisesti noin 15 mg - noin 80 mg/päivä.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa eri reittejä pitkin, mukaan lukien oraalinen, peräsuolensisäinen, ihonalainen, ihon läpi tapahtuva, laskimonsisäinen, lihaksensisäinen tai nenänsisäinen reitti. Nämä yhdisteet for-

muloidaan edullisesti ennen antomuotoa, jonka valinnan tekee vastuussa oleva lääkäri. Täten tämän keksinnön toisena kohteena on farmaseuttinen koostumus, joka sisältää vaikuttavan määrän kaavan I yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, valinnaisesti sisältäen vaikuttavan määrän estrogeeniä tai progestiinia ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta, laimenninta tai täyteainetta.

Vaikuttavien aineosien kokonaismäärä tällaisissa valmistemuodoissa on 0,1 - 99,9 paino-% valmistemuodosta. "Farmaseuttisesti hyväksyttävä" tarkoittaa, että kantoaineen, laimentimen, täyteaineiden ja suolan on oltava yhteensopiva valmistemuodon muiden aineosien kanssa eikä haitallinen potilaalle.

Tämän keksinnön farmaseuttiset valmistemuodot voidaan valmistaa alalla tunnettujen menetelmien avulla ja helposti saatavilla olevista aineosista. Esimerkiksi kaavan I yhdisteet, yhdessä estrogeeni- tai progestiiniyhdisteen kanssa tai ilman niitä, voidaan formuloida tavallisten täyteaineiden, laimentimien tai kantoaineiden avulla ja muodostaa tableteiksi, kapseleiksi, suspensioiksi, jauheiksi ja vastaaviksi. Esimerkkejä täyteaineista, laimentimista ja kantoaineista, jotka ovat sopivia tällaisia valmistemuotoja varten, ovat seuraavat: täyteaineet, kuten tärkkelys, sokeri, mannitoli ja silikajohdannaiset; sideaineet, kuten karboksimetyyliselluloosa ja muut selluloosajohdannaiset, alginaatit, gelatiini ja polyvinyylipyrrolidoni; kostuttimet, kuten glyseroli; desintegrointiaineet, kuten kalsiumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti; aineet liukenemisen hidastamiseksi, kuten parafiini, resorptiokiihdyttimet, kuten kvaternaariset ammoniumyhdisteet; pinta-aktiiviset aineet, kuten setyylialkoholi, glyseroli monostearaatti; adsorboivat kantoaineet, kuten kaoliini ja bentoniitti; ja liukuaineet, kuten talkki, kal-

sium ja magnesiumstearaatti ja kiinteät polyetyyliglykolit.

Yhdisteet voidaan formuloida eliksiireiksi tai liuoksiksi tavallista oraalista antomuotoa varten tai liuoksiksi, jotka sopivat ruoansulatuskanavan ulkopuolista antomuotoa varten, esim. lihaksensisäisesti, ihonalaisesti tai laskimonsisäisesti. Lisäksi yhdisteet sopivat hyvin valmistemuodoiksi pidennettyä vapauttamista ja vastaavaa varten. Valmistemuodot voivat olla sellaisia, että ne vapauttavat vaikuttavaa aineosaa ainoastaan, tai edullisesti erityisessä fysiologisessa paikassa, mahdolisesti tietyn ajanjakson aikana. Päällysteet, kapselit ja suojamatriksit voidaan valmistaa esimerkiksi polymeerisistä aineista tai vahoista.

Kaavan I yhdisteet, pelkästään tai yhdessä tämän keksinnön farmaseuttisen aineen kanssa, annetaan tavallisesti edullisessa valmistemuodossa. Seuraavat valmistemuotoesimerkit ovat ainoastaan kuvaavia eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa tämän keksinnön piiriä.

Valmistemuodot

Seuraavissa valmistemuodoissa "vaikuttava aineosa" tarkoittaa kaavan I yhdistettä tai sen suolaa tai solvaattia.

Valmistemuoto 1: Gelatiinikapselit

Kovat gelatiinikapselit valmistetaan käyttäen

Aineosa	Määrä (mg/kapseli)
Vaikuttava aineosa	0,1 - 1 000
Tärkkelys NF	0 - 650
Tärkkelysjauhe	0 - 650
Piineste 350 senttistokea	0 - 15

Edeltävää valmistemuotoa voidaan muunnella maltillisesti.

Tablettivalmistemuoto valmistetaan käyttäen seuraavia aineosia:

Valmistemuoto 2: Tabletit

Aineosa	Määrä (mg/tabletti)
Vaikuttava aineosa	2,5 - 1 000
Selluloosa, hienokiteinen	200 - 650
Piidioksidi	10 - 650
Stearaattihappo	5 - 15

Aineosat sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi.

Vaihtoehtoisesti tabletit, joista kukin sisältää 2,5 - 1 000 g vaikuttavaa yhdistettä, valmistetaan seuraavasti:

Valmistemuoto 3: Tabletit

Aineosa	Määrä (mg/tabletti)
Vaikuttava aineosa	25 - 1 000
Tärkkelys	45
Selluloosa, hienokiteinen	35
Polyvinyylipyrrolidoni (10-%:isena liuoksena vedessä)	4
Natriumkarboksimetyyliselluloosa	4,5
Magnesiumstearaatti	0,5
Talkki	1

Vaikuttavan aineosan, tärkkelyksen ja selluloosan annetaan kulkea nro 45 mesh U.S.-seulan läpi ja sekoitetaan perusteellisesti. Polyvinyylipyrrolidonin liuos sekoitetaan saatujen jauheiden kanssa, joiden sitten annetaan kulkea nro 14 mesh U.S.-seulan läpi. Näin muodostuneet rakeet kuivataan 50 - 60 °C:ssa ja niiden annetaan kulkea nro 18 mesh U.S.-seulan läpi. Natriumkarboksimetyylitärkkelys, magnesiumstearaatti ja talkki, joiden aikaisemmin on annettu kulkea nro 60 U.S-seulan läpi, lisätään sitten rakeisiin, jotka sekoittamisen jälkeen puristetaan tablettikoneessa antamaan tabletteja.

Suspensiot, joista kukin sisältää 0,1 - 1 000 mg lääkettä/5 ml annosta, valmistetaan seuraavasti:

Valmistemuoto 4: Suspensio

Aineosa	Määrä (mg/5 ml)
Vaikuttava aineosa	0,1 - 1 000 mg
Natriumkarboksimetyyliselluloosa	50 mg
Siirappi	1,25 mg
Bentsoehappoliuos	0,10 ml
Makuaine	q.v.
Väriaine	q.v.
Puhdistettu vesi	5 ml:ksi

Lääkkeen annetaan kulkea nro 45 mesh U.S.-seulan läpi ja sekoitetaan natriumkarboksimetyyliselluloosan ja siirapin kanssa antamaan sileä tahna. Bentsoehappoliuos, makuaine ja väriaine laimennetaan pienellä osalla vettä ja lisätään sekoittaen. Riittävästi vettä lisätään tarvittavan tilavuuden aikaansaamiseksi.

Valmistetaan aerosoliliuos, joka sisältää seuraavat aineosat:

Valmistemuoto 5: Aerosoli

Aineosa	Määrä (paino-%)
Vaikuttava aineosa	0,25
Etanoli	25,75
Ponnekaasu 22 (klooridifluorimetaani)	70,00

Vaikuttava aineosa sekoitetaan etanolin kanssa ja seos lisätään osaan ponnekaasua 22, jäähdytetään 30 °C:seen ja siirretään täyttölaitteeseen. Tarvittava määrä syötetään sitten ruostumattomaan terässäiliöön ja laimennetaan jäljellejääneellä ponnekaasulla. Venttiiliyksiköt asetetaan sitten säiliöön.

Peräpuikot valmistetaan seuraavasti:

Valmistemuoto 6: Peräpuikot

Aineosa	Määrä (mg/peräpuikko)
Vaikuttava aineosa	250
Tyydyttyneet rasvahappoglyseridit	2 000

Vaikuttavan aineosan annetaan kulkea nro 60 mesh U.S.-seulan läpi ja suspendoidaan tyydyttyneisiin rasva-

happoglyserideihin, jotka on aikaisemmin sulatettu käyttäen minimimäärää lämpöä. Sitten seos kaadetaan peräpuikkomuottiin, jonka nimelliskapasiteetti on 2 g, ja annetaan jäähtyä.

Laskimonsisäinen valmistemuoto valmistetaan seuraavasti:

Valmistemuoto 7: Laskimonsisäinen liuos

Aineosa	Määrä
Vaikuttava aineosa	50 mg
Isotooninen suolaliuos	1 000 ml

Edeltävien aineosien liuos annetaan laskimonsisäisesti potilaalle nopeudella noin 1 ml/min.

Valmistemuoto 8: Yhdistelmäkapseli I

Aineosa	Määrä (mg/kapseli)
Vaikuttava aineosa	50
Premarin	1
Avicel pH 101	50
Tärkkelys 1500	117,50
Silikoniöljy	2
Tween 80	0,50
Cab-O-Sil	0,25

Valmistemuoto 9: Yhdistelmäkapseli II

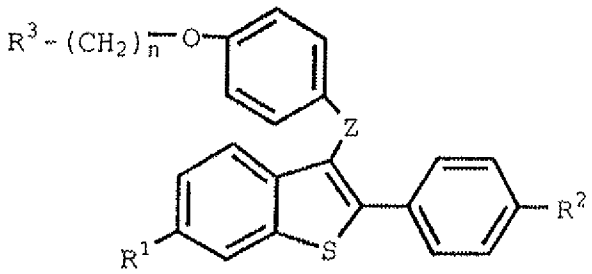
Aineosa	Määrä (mg/kapseli)
Vaikuttava aineosa	50
Norethylnodrel	5
Avicel pH 101	82,50
Tärkkelys 1500	90
Silikoniöljy	2
Tween 80	0,50

Valmistemuoto 10: Yhdistelmätabletti

Aineosa	määrä (mg/kapseli)
Vaikuttava aineosa	50
Premarin	1
Maissitärkkelys NF	50
Povidone, K29-32	6
Avicel pH 101	41,50
Avicel pH 102	136,50
Crospovidone XL10	2,50
Magnesiumstearaatti	0,50
Cab-O-Sil	0,50

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava I



I

t u n n e t t u siitä, että

R^1 on -H, -OH, -O(C_{1-4}-alkyyli), -OCOC_6H_5, -OCO(C_{1-6}-alkyyli) tai -OSO_2(C_{2-6}-alkyyli);

R^2 on -H, -OH, -O(C_{1-4}-alkyyli), -OCOC_6H_5, -OCO(C_{1-6}-alkyyli), -OSO_2(C_{2-6}-alkyyli) tai halogeeni;

R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on 1-piperidinyyli ja n on 2, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on -O-, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on -OH ja R^2 on -O(C_{1-4}-alkyyli), tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^2 on -OCH_3, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

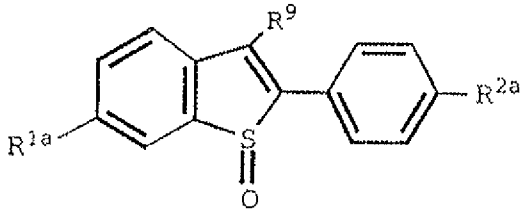
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mainittu suola on hydrokloridisuola.

7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat kumpikin -OH, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mainittu suola on hydrokloridisuola.

9. Farmaseuttinen valmistemuoto, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaikuttavana aineosana minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukaista yhdistettä ja valinnaisesti estrogeeniä tai progestiiniä yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen, täyteaineen tai laimentimen kanssa.

10. Yhdiste, jolla on kaava XIV



XIV

t u n n e t t u siitä, että

R^{1a} on -H tai $-OR^3$, jossa R^7 on hydroksisuojaryhmä;

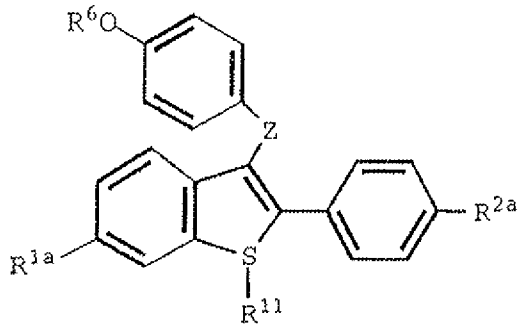
R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^8$, jossa R^8 on hydroksisuojaryhmä; ja

R^9 on jättävä ryhmä;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{1a} ja R^{2a} ovat kumpikin $-OCH_3$ ja R^9 on bromi, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

12. Yhdiste, jolla on kaava



t u n n e t t u siitä, että

R^{1a} on -H tai $-OR^7$, jossa R^7 on hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^8$, jossa R^8 on hydroksisuojaryhmä;

R^6 on -H tai hydroksisuojaryhmä, joka voidaan selektiivisesti poistaa;

R^{11} on =O tai sitä ei esiinny; ja

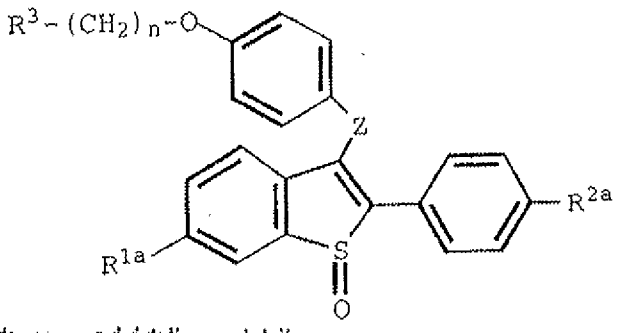
Z on -O- tai -S-;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{1a} ja R^{2a} ovat kumpikin $-OCH_3$, R^6 on -H, R^{11} ei ole läsnä ja Z on -O-, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{1a} ja R^{2a} ovat kumpikin $-OCH_3$, R^6 on -H, R^{11} on =O ja Z on -O-, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15. Yhdiste, jolla on kaava



t u n n e t t u siitä, että

R^{1a} on -H tai $-OR^7$, jossa R^7 on hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^8$, jossa R^8 on hydroksisuojaryhmä; ja

R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

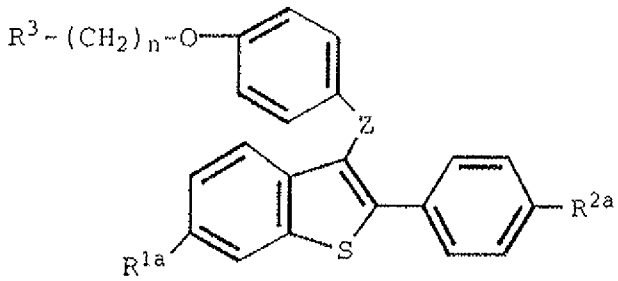
n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{1a} ja R^{2a} ovat kumpikin $-OCH_3$, R^3 on 1-piperidinyyli, n on 2 ja Z on -O-, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

17. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I



I

jossa

R^{1a} on -H tai $-OR^{7a}$, jossa R^{7a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^{8a}$, jossa R^{8a} on -H tai hydroksisuojaryhmä; ja

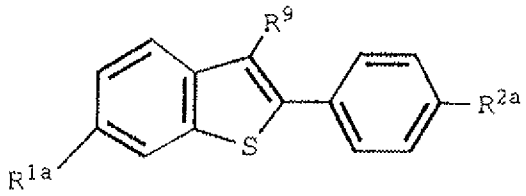
R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidino, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidino, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) hapetetaan rikkiatomi yhdisteessä, jolla on kaava IV



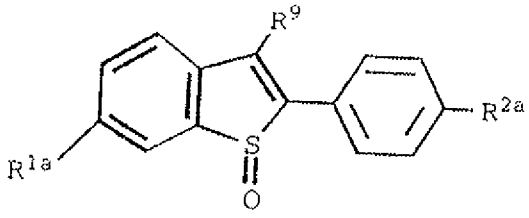
IV

jossa

R^{1a} ja R^{2a} ovat kuten edellä on määritetty; ja

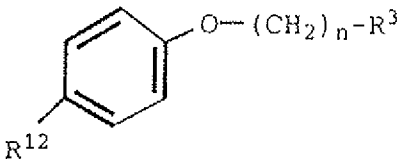
R^9 on jättävä ryhmä;

b) saatetaan vaiheen a) tuote, yhdiste, jolla on kaava XIV



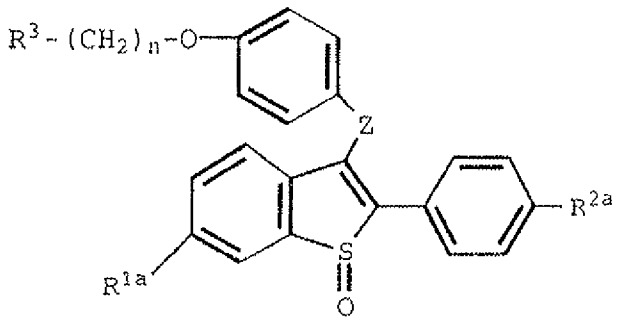
XIV

reagoimaan nukleofiilisen ryhmän kanssa, jolla on kaava



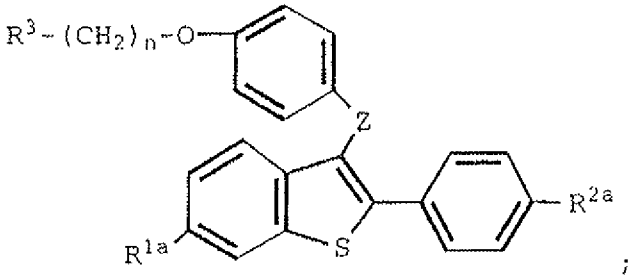
jossa R^{12} on -OH tai -SH;

c) pelkistetään vaiheen b) tuote, yhdiste, jolla on kaava XVI



XVI

antamaan yhdiste, jolla on kaava



;

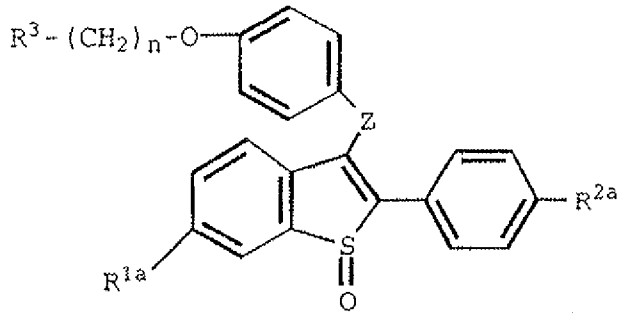
d) valinnaisesti poistetaan R^{1a} ja/tai R^{2a} hydroksisuojaryhmät, mikäli läsnä, vaiheen c) tuotteesta; ja

e) valinnaisesti muodostetaan vaiheen c) tai vaiheen d) tuotteen suola.

18. Menetelmä kaavan I yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, kuten missä tahansa patenttivaatimuksessa 1 - 8 on esitetty, t u n n e t t u siitä, että

a)

(A) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava XVI



XVI

jossa

R^{1a} on -H tai $-OR^{7a}$, jossa R^{7a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

R^{2a} on -H, halogeeni tai $-OR^{8a}$, jossa R^{8a} on -H tai hydroksisuojaryhmä;

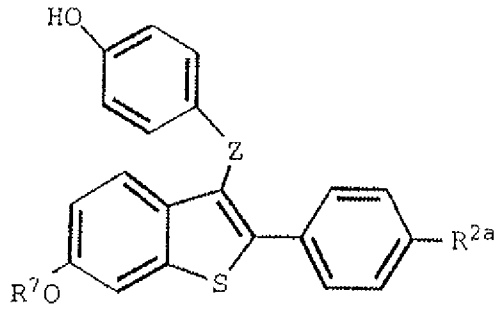
R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidino, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidino, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola;

(B) saatetaan yhdiste, jolla on kaava IIb



IIb

jossa

R^7 on hydroksisuojaryhmä; ja

R^{2a} ja Z ovat kuten edellä on määritetty;

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

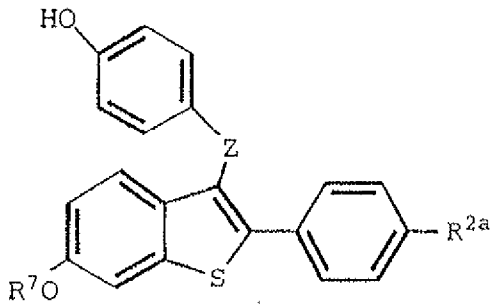
$$R^3 - (CH_2)_n - Q \qquad V$$

jossa

Q on jättävä ryhmä; ja

R^3 on kuten edellä on määritetty;

C) saatetaan yhdiste, jolla om kaava IIb



IIb

jossa

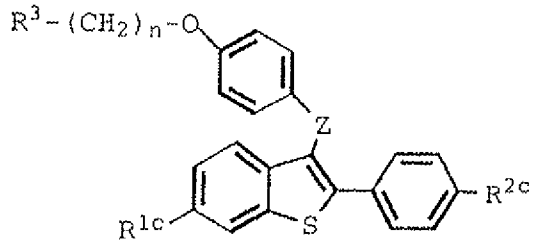
R^{2a}, R^7 ja Z ovat kuten edellä on määritetty, reagoimaan alkyloivan aineen kanssa, jolla on kaava

$$Q-(CH_2)_n-Q'$$

jossa Q ja Q' ovat samoja tai erilaisia jättäviä ryhmiä, joiden tuote saatetaan sitten reagoimaan 1-piperidiinin, 1-pyrrolidiinin, metyyli-1-pyrrolidiinin, dimetyyli-1-pyrrolidiinin, 4-morfoliinin, dimetyyliamiinin, dietyyliamiinin, di-isopropyyliamiinin tai 1-heksametyleeni-imiinin kanssa; tai

(D) kaavan I yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tai R^2 on -H ja toinen R^1 tai R^2 substituentti on -OH,

i) muodostetaan hydroksiryhmän triflaatti yhdisteestä, jolla on kaava



jossa

R^{1c} on -OH tai -O-(C_{1-4}-alkyyli); ja

R^{2c} on -OH tai -O-(C_{1-4}-alkyyli);

edellyttäen, että kun R^{1c} on -OH, R^{2c} on -O-(C_{1-4}-alkyyli), ja kun R^{1c} on -O-(C_{1-4}-alkyyli), R^{2c} on -OH;

R^3 on 1-piperidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, metyyli-1-pyrrolidinyyli, dimetyyli-1-pyrrolidinyyli, 4-morfolino, dimetyyliamino, dietyyliamino, di-isopropyyliamino tai 1-heksametyleeni-imino;

n on 2 tai 3; ja

Z on -O- tai -S-;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, ja

ii) pelkistetään saatu triflaattiryhmä;

b) valinnaisesti poistetaan jäljellejäänyt hydroksisuojaryhmä tai -ryhmät; ja

c) valinnaisesti muodostetaan vaiheen a) tai vaiheen b) tuotteen suola.

19. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen kaavan I yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sitä käytetään vaihdevuosien jälkeisen oireyhtymän oireiden helpottamiseksi.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mainittu vaihdevuosien jälkeinen oireyhtymä on osteoporoosi, sydän-verisuonisairaus, hyperlipidemia tai hormonista johtuva syöpä.

21. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen kaavan I yhdiste käytettäväksi aineena kohdun fibroidisairauden, endometrioosin, aortan sileän lihassoluproliferaation tai restenosiksen inhiboimiseksi.