



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95118629.9

[51]Int.Cl⁶

C07D333 / 56

[43]公开日 1996年7月24日

[22]申请日 95.9.18

[30]优先权

[32]94.9.19 [33]US[31]308325

[32]95.4.26 [33]US[31]427914

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 E·S·拉贝尔 W·D·路克

J·M·麦基尔

R·S·米勒

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 14 页 说明书 42 页 附图页数 0 页

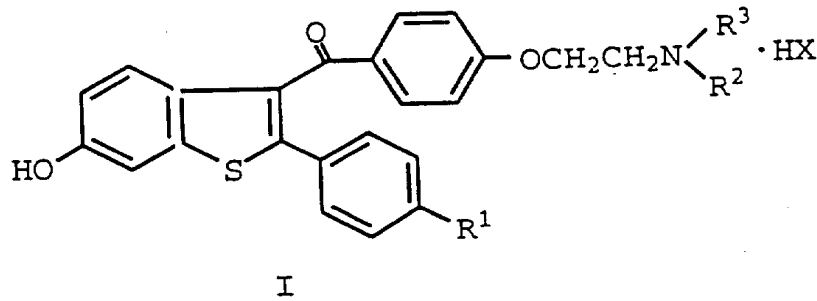
[54]发明名称 3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]-2-芳基
-6-羟基苯并[b]噻吩的合成

[57]摘要

本发明针对制备 2-芳基-6-羟基-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩的新的化学方法。本发明也针对 6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的结晶溶剂化物。

权利要求书

1. 制备下式化合物结晶溶剂化物的方法,



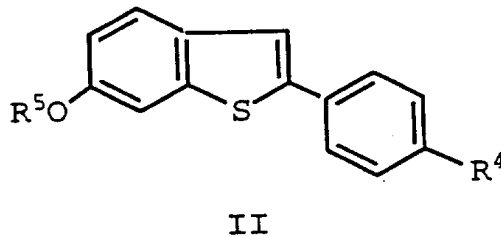
其中: R^1 是氢或羟基;

R^2 和 R^3 分别是 C_1-C_4 烷基, 或 R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成选自吡咯烷-1-基, 哌啶子基, 六亚甲基亚氨基和吗啉代的杂环;

HX是HCl或HBr;

该方法包括

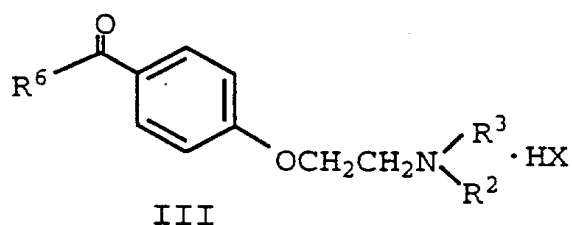
(a) 将下式苯并噻吩酰化,



其中：R⁴是氢或C₁-C₄烷基；

R⁵是C₁-C₄烷基；

所用酰化剂是下式化合物，



其中，R⁶是氯、溴或羟基；

HX、R²和R³与上面定义相同

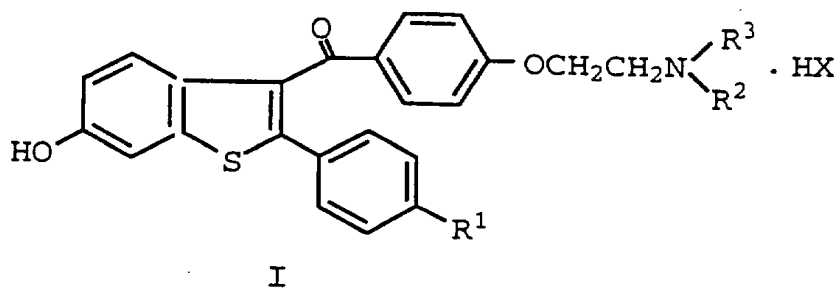
该反应是在BX'₃存在下进行的，其中X'是氯或溴；

(b)通过再加入BX'₃ (其中X'定义同上)将步骤(a)的酰化产物的一个或多个酚羟基脱烷基；

(c)分离出结晶溶剂化物。

2. 权利要求1的制备方法，其中R¹是羟基、R₂和R₃与其相邻氮原子一起形成哌啶子基、R₄是甲氧基、R⁵是甲基、R₆是氯；HX是HCl，而X'是氯。

3. 制备下式化合物结晶溶剂化物的方法，



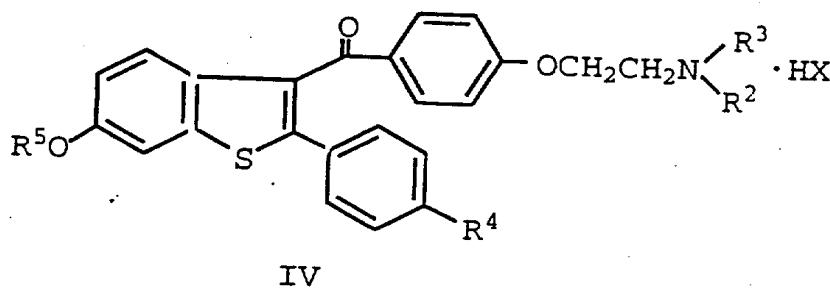
其中：R₁是氢或羟基；

R₂和R₃分别是C₁-C₄烷基、或R²和R³与其相邻的氮原子一起形成选自吡啶烷-1-基，哌啶子基、六亚甲基亚氨基，和吗啉代的杂环；

HX是HCl或HBr；

该方法包括：

(a) 将下式化合物的一个或多个酚羟基脱烷基，即将下式化合物与BX'₃ (其中X'是氯或溴) 反应，



其中：R⁴是氢或C₁-C₄烷氧基；

R⁵是C₁-C₄烷基；

HX、 R^2 和 R^3 与上面定义相同；

(b)分离出该结晶溶剂化物。

4. 权利要求3的制备方法，其中 R^1 是羟基、 R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成吡啶子基、 R^4 是甲氧基、 R^5 是甲基、HX是HCl，而 X' 是氧。

5. 显示出下述X射线衍射图(以铜辐射获得)的6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的结晶溶剂化物：

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
10.4311	22.64
8.9173	10.73
8.4765	5.31
8.0095	50.39
7.3068	4.23
6.6094	79.23
5.6196	22.34
5.4223	89.86
5.1959	11.81
5.0746	74.90
4.8017	100.00
4.7262	57.97
4.6569	53.35
4.5378	96.75
4.4376	10.83

d-行间距
(埃)

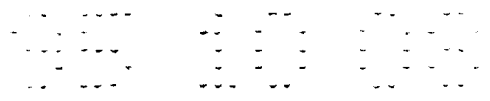
I/I₀
(×100)

4.3397	56.89
4.2782	48.23
4.2129	40.94
4.1037	12.80
3.9880	14.76
3.8863	8.17
3.7999	42.13
3.7662	57.09
3.6738	38.58
3.5701	18.50
3.5393	19.00
3.4622	39.57
3.3867	5.02
3.3321	4.33
3.2686	6.79
3.1535	14.86
3.0450	13.58
2.9028	12.30
2.8302	19.59
2.7544	12.30
2.6366	6.89

6. 权利要求5的结晶溶剂化物, 是1, 2-二氯乙烷溶剂化物或1, 2, 3-三氯丙烷溶剂化物。

7. 显示如下X射线衍射图(由铜辐射而得)的6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的结晶溶剂化物:

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
16.1265	3.80
10.3744	8.63
8.3746	5.29
7.9883	36.71
7.2701	5.06
6.5567	70.77
6.2531	6.79
5.5616	24.05
5.3879	100.00
5.0471	89.64
4.7391	85.96
4.6777	39.36
4.6332	62.60
4.5191	77.56
4.2867	36.82
4.2365	41.66
4.1816	49.60
4.0900	11.28
3.9496	11.85
3.7869	36.25
3.7577	56.16
3.6509	40.62
3.5751	15.65
3.5181	21.52
3.4964	18.53
3.4361	33.60
3.3610	6.21



d-行间距

(埃)

3.3115
3.2564
3.2002
3.1199
3.0347
2.8744
2.8174
2.7363

I/I₀

(×100)

4.95
7.36
3.80
15.77
14.84
9.67
10.82
11.51

8. 权利要求7的结晶溶剂化物，是1, 2-二氯乙烷溶剂化物。
9. 基本上显示出下述X射线衍射图(由铜辐射而得)的非溶剂化结晶6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的制备方法:

d-行间距 (埃)	I/I° (×100)
13.3864	71.31
9.3598	33.16
8.4625	2.08
7.3888	7.57
6.9907	5.80
6.6346	51.04
6.1717	29.57
5.9975	5.67
5.9135	9.87
5.6467	38.47
5.4773	10.54
5.2994	4.74
4.8680	4.03

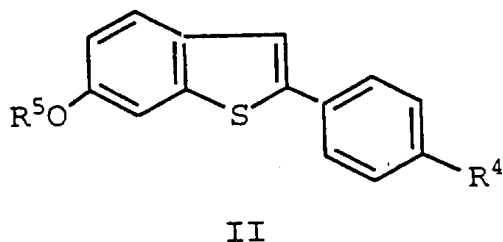
d-行间距
(埃)

I/I₀
(×100)

4.7910	5.98
4.6614	57.50
4.5052	5.75
4.3701	9.03
4.2516	69.99
4.2059	57.64
4.1740	65.07
4.0819	12.44
3.9673	22.53
3.9318	100.00
3.8775	9.07
3.7096	33.38
3.6561	21.65
3.5576	3.36
3.5037	7.97
3.4522	18.02
3.4138	4.65
3.2738	10.23
3.1857	8.90
3.1333	6.24
3.0831	9.43
3.0025	12.13
2.9437	4.96
2.8642	7.70
2.7904	11.95
2.7246	3.05
2.6652	3.32
2.5882	7.30

该方法包括:

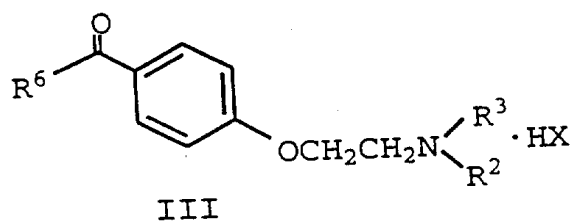
(a) 将下式苯并噻吩酰化,



其中: R_4 是 C_1-C_4 烷氧基;

R_5 是 C_1-C_4 烷基;

所用酰化剂为下式化合物,



其中: R^6 是氯、溴或羟基;

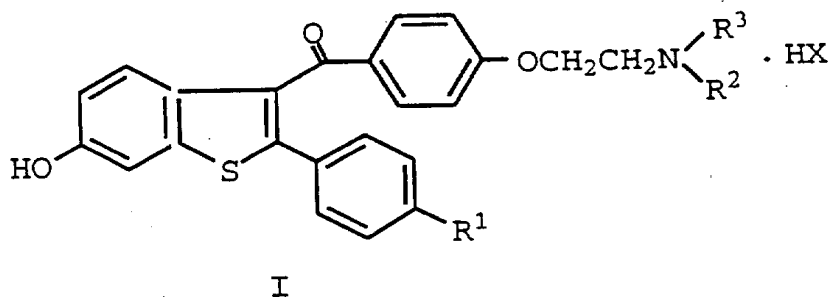
HX 是 HCl 或 HBr;

R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成哌啶子基;

该酰化反应是在 BX'_3 存在下进行的, 其中 X' 是氯或溴;

(b) 通过再与 BX'_3 (其中 X' 定义同上) 反应, 将步骤 (a) 的酰化产物之酚羟基脱烷基;

(c) 分离出下式化合物的结晶溶剂化物,



其中：R¹是羟基；

HX、R²和R³定义同上；

(d) 在甲醇或甲醇与水的混合物中将该结晶溶剂化物与约1当量碱反应；

(e) 用脂肪烃溶剂任意提取步骤(d)的溶液；

(f) 步骤(d)或(e)的甲醇溶液中加入约1当量盐酸；

(g) 分离出该非溶剂化结晶化合物。

10. 权利要求9的方法，其中R⁴是甲氧基、R⁵是甲基、R⁶是氯、HX是HCl、BX₃'是BCl₃，脂肪烃溶剂是己烷或庚烷、碱是氢氧化钠。

11. 基本上显示出下述X射线衍射图(由铜辐射而得)的非溶剂化结晶6-羟基-2-(4-(羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并(b)噻吩盐酸盐的制备方法：

d-行间距

I/I₀

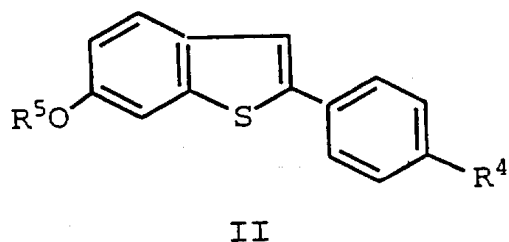
(埃)

(×100)

13.3864	71.31
9.3598	33.16
8.4625	2.08
7.3888	7.57
6.9907	5.80
6.6346	51.04
6.1717	29.57
5.9975	5.67
5.9135	9.87
5.6467	38.47
5.4773	10.54
5.2994	4.74
4.8680	4.03
4.7910	5.98
4.6614	57.50
4.5052	5.75
4.3701	9.03
4.2516	69.99
4.2059	57.64
4.1740	65.07
4.0819	12.44
3.9673	22.53
3.9318	100.00
3.8775	9.07
3.7096	33.38
3.6561	21.65
3.5576	3.36
3.5037	7.97
3.4522	18.02
3.4138	4.65
3.2738	10.23
3.1857	8.90
3.1333	6.24
3.0831	9.43
3.0025	12.13
2.9437	4.96
2.8642	7.70
2.7904	11.95
2.7246	3.05
2.6652	3.32
2.5882	7.30

该方法包括下述步骤:

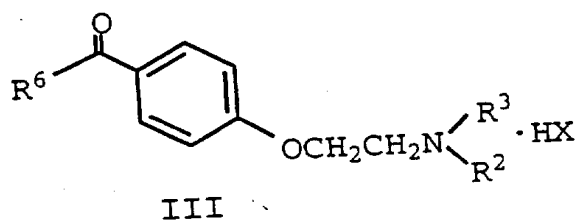
(a) 将下式苯并噻吩酰化,



其中: R^4 是 C_1-C_4 烷氧基;

R^5 是 C_1-C_4 烷基;

所用酰化剂用下式化合物;



其中: R^6 是氯、溴或羟基

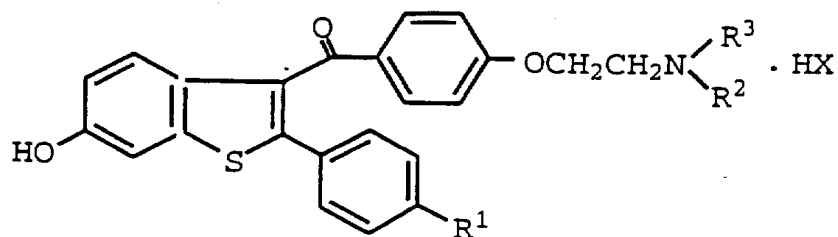
HX 是 HCl 或 HBr

R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成哌啶子基,

该反应在 BX'_3 存在下进行, 其中 X' 是氯或溴;

(b) 再与 BX'_3 (其中 X' 定义同上) 反应, 使步骤 (a) 的酰化产物之酚羟基上脱烷基;

(c) 分离出下式化合物的结晶溶剂化物,



I

其中：R' 是羟基；

HX、R²和R³定义同上；

(d) 将所述结晶溶剂化物溶于含甲醇和水的热溶液中；

(e) 将步骤(d)的溶液任意过滤；

(f) 蒸馏将步骤(d)或(e)的溶液浓缩。

(g) 分离出该非溶剂化结晶化合物。

12. 权利要求11的方法，其中R⁴是甲氧基、R⁵是甲基、R⁶是氯、HX是HCl，而BX'₃是BCl₃。

说明书

3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基-2-芳基-6-羟基苯并[b]噻吩的合成

本发明针对制备2-芳基-6-羟基-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩的新的化学方法。

有关芳香酮的合成，由Gore, 在Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Volume 3, Part 1, Chapter XXXI (1964)一文中有所综述。一般来说，将酰基成份和芳香底物在Lewis酸催化剂存在下进行反应，产生芳香酮。用于此类反应的适宜的Lewis酸催化剂包括金属卤化物，例如氯化铝、溴化铝、氯化铁、溴化铁和三氯化硼，参见Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Volume 1, Chapter II III 和 IV (1963)。

用本发明方法制备的该类化合物首先由美国专利No. 4133814描述过。该专利描述了制备该化合物的多种方法，包括将适宜的经保护过的2-芳基苯并噻吩酰化。该专利披露了酚羟基苯甲酰甲基、卤代苯甲酰甲基，和烷基保护基的使用。用盐酸吡啶处理酚醚则除去该烷基保护基。该专利也披露，若与三溴化硼反应，可将酚甲基醚裂解，而不影响3-芳酰基烷氧基基团，然而该3-芳酰基烷氧基取代化合物的产率却很低。

美国专利No. 4358593所述方法，使用了对制备6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩特别有

利的保护基。这些有利的保护基是乙酰基、取代的乙酰基、苯甲酰基、烷基磺酰基和芳基磺酰基。该专利披露了在酰化经保护的2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩时，经典的Friedel-Crafts催化剂的应用，包括金属卤化物，例如氧化铝、溴化铝、氯化锌、三氯化硼、三溴化硼、四氯化钛、四溴化钛、氯化锡、溴化锡、三氯化铋、和氯化铁。酰化之后，一般在碱性条件下除去保持基。

这一系列2-芳基-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩类化合物中，特别有用的是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩。该化合物及其制备方法，首先公开在美国专利No. 4418068中。该化合物属非类固醇抗雌激素，用于减轻内分泌靶器官的雌激素依赖性病理学症状。

美国专利4380635描述了合成6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩的改进方法。这些化合物采用Friedel-Crafts酰化法，使用氯化铝作催化剂、将二-0-甲基保护的苯并[b]噻吩进行酰化而制得。用硫化合物，例如甲硫醇、乙硫醇、乙硫醚和蛋氨酸处理酰化反应混合物，可将酰化中间产物脱甲基化。遗憾的是该反应产物含有很多不需要的杂质，这些杂质很难从苯并噻吩中除去，这些杂质包括(但不限于)铝盐及各种硫酯付产物，并且产物还带有残余硫醇或硫化物的难闻气味。

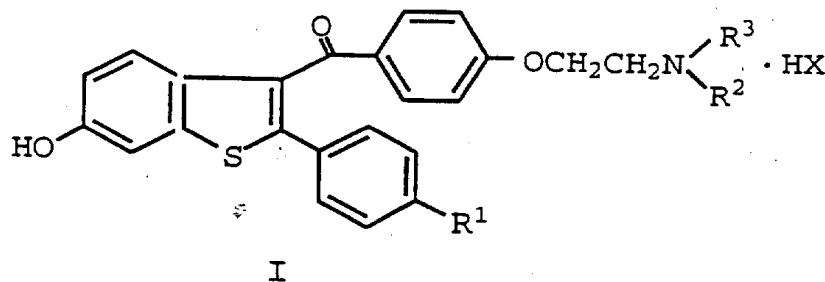
卤化硼，例如三氯化硼和三溴化硼，被用于裂解芳甲基醚，参见Bahtt和Kulkarni的Synthesis 249-282 (1983)。三溴化硼从前用于裂解苯并噻吩化合物中的芳基甲基醚，参见德国专利No. DE 4117512 A1。

根据本发明，申请人公开了一种新的制备2-芳基-6-羟基-3

-4- (2-氨基乙氧基) 苯甲酰基] 苯并 [b] 噻吩的方法。本发明的方法与文献中所述现有技术的方法相比有多项优点。本发明的方法，使用三溴化硼或三氯化硼作为酰化催化剂来代替难于处理的 (特别是工业规模生产中) 氯化铝，同时，需加入大量的氯化铝 (一般是6当量) 来进行酰化反应和脱烷基反应。氯化铝产生大量的铝付产物，它不溶于操作溶剂，并难于从药理学活性物 2-芳基-6-羟基-3-[4-(2-氨基乙氧基) 苯甲酰基] 苯并 [b] 噻吩中除掉。氯化铝催化反应物一般是多相混合物。本发明的方法则是典型的均相，硼付产物溶于操作溶剂中。而且氯化铝催化脱烷基化反应需要加入硫醇或硫化物来裂解烷基芳基醚，结果产生二烷基硫化物，该物带难闻气味。这些硫醇或硫化物通过重结晶可以除去，但要产生带有臭味杂质的重结晶溶剂。本发明的方法避免使用铝和臭味硫醇及硫化物。一般来说，现有技术的方法其终产物中产生大量相应物质及高水平残留铝盐。代表性的相应物质包括 6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酰基] 苯并 [b] 噻吩，2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酰基] 苯并 [b] 噻吩、6-羟基-3-(4-羟基苯甲酰基)-2-(4-羟基苯基) 苯并 [b] 噻吩、4-(2-哌啶子基乙氧基) 硫代苯甲酸丙酯、4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酸甲酯、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酰基]-5-(4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酰基] 苯并 [b] 噻吩、和 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酰基]-7-(4-(2-哌啶子基乙氧基) 苯甲酰基) 苯并 [b] 噻吩。硼付产物容易从最终产物中除去，同时本发明的方法也避免了铝废物的处理问题。当反应在 1, 2-二氯乙烷中进行时，反应物是均相，允许

使用较高浓度，产生容易分离的结晶溶剂化物。

本发明针对2-芳基-6-羟基-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩的改进合成法，该方法包括将适当的加以保护的原料化合物酰化，并将经保护的酚基团脱烷基，提供所需产物。根据本发明的优选方案，酰化和脱烷基化步骤依次在单独的反应器中进行。更具体说来，本发明针对制备下式化合物的结晶溶剂化物的方法。



其中：

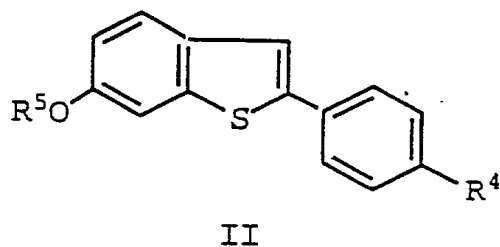
R^1 是氢或羟基；

R^2 和 R^3 独立地是 C_1 - C_4 烷基，或者 R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成选自由吡咯烷-1-基，哌啶子基、六亚甲基亚氨基及吗啉代组成的杂环；

HX是HCl或HBr；

该方法包括下述步骤：

(a) 将下式苯并噻吩酰化，

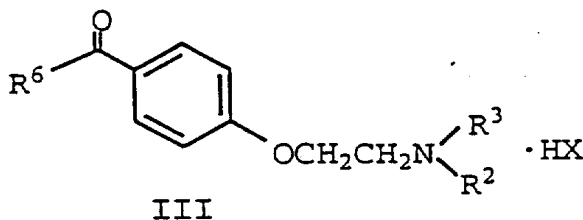


其中：

R^4 是氢或 C_1-C_4 烷氧基；

R^5 是 C_1-C_4 烷基；

所用酰化剂为下式化合物：



其中：

R^6 是氯、溴或羟基，

HX, R^2 和 R^3 与上面定义相同，

该酰化反应在 BX'_3 存在下进行，其中 X' 是氯或溴；

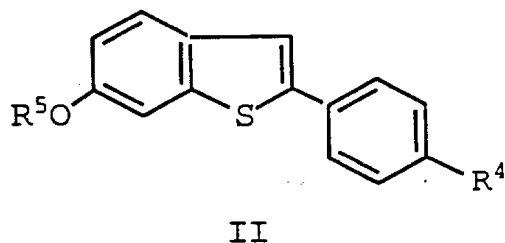
(b) 通过与再加入的 BX'_3 (其中 X' 定义与上面相同) 反应，将一个或多个酚羟基团脱烷基；

(c) 分离结晶溶剂化物。

本发明的另一方面是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的结晶溶剂化物，它是本发明方法所得新的产物。

本发明也针对制备6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的非溶剂化结晶形式的新方法，包括下述步骤：

(a) 将下式苯并噻吩酰化，

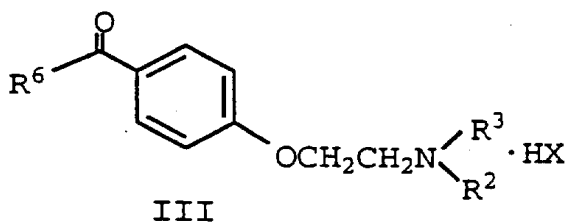


其中：

R^4 是 C_1-C_4 烷氧基；

R^5 是 C_1-C_4 烷基；

所用酰化剂为下式化合物：



其中:

R^6 是氯、溴或羟基

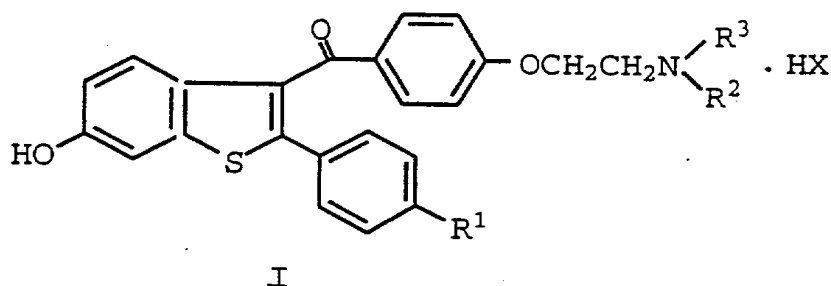
HX是HCl或HBr

R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成吡啶子基基团;

该反应在 BX'_3 存在下进行, 其中 X' 是氯或溴;

(b)通过再加入 BX'_3 (其中 X' 同上), 将步骤(a)的酰化产物的酚基团脱烷基;

(c)分离下式化合物的结晶溶剂化合物,



其中:

R^1 是羟基;

HX、 R^2 和 R^3 定义同上,

(d)在甲醇或甲醇与水的混合物中, 将所述结晶溶剂化合物与约1当量的碱反应,

(e)用脂肪烃类溶剂, 将步骤(d)的溶液任意提取,

(f)加入一当量盐酸到步骤(d)或(e)的甲醇溶液中,

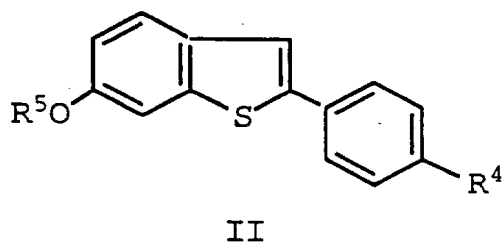
(g)分离出非溶剂化结晶化合物。

在本发明的优选方案中, 上述方法的各可变基作如下定义: R^4

是甲氧基、R⁵是甲基、R⁶是氯、HX是HCl、BX'₃是BCl₃，脂肪烃溶剂是己烷或庚烷，碱是氢氧化钠。

本发明也针对制备6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的非溶剂化结晶形式的第二种方法，包括下述步骤：

(a) 将下式化合物酰化

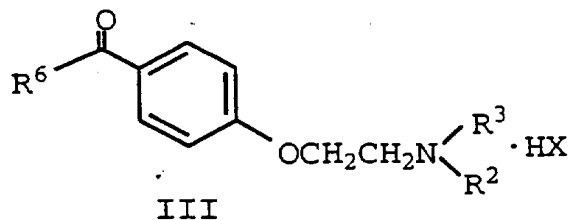


其中：

R⁴是C₁-C₄烷氧基；

R⁵是C₁-C₄烷基；

所用酰化剂为下式化合物：



其中：

R^6 是氯、溴或羟基；

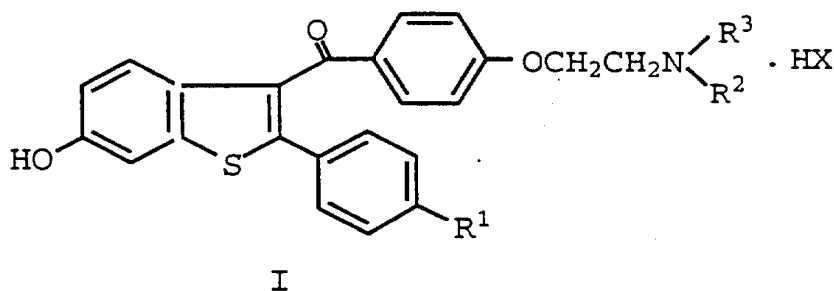
HX是HCl或HBr；

R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成吡啶子基基团；

该反应在 BX'_3 存在下进行，其中 X' 是氯或溴；

(b)通过再加入 BX'_3 (其中 X' 同上)，将步骤(a)酰化产物的酚基脱烷基；

(c)分离下式化合物的结晶溶剂化物



其中

R^1 为羟基；而

HX, R^2 , 和 R^3 如前定义；

(d) 将所述结晶溶剂化合物溶于含甲醇和水的热溶液中；

(e) 任意将步骤(d)的溶液过滤；

(f) 将步骤(d)或(e)的溶液通式蒸馏浓缩

(g) 分离出非溶剂化结晶化合物。

本发明的优选方案中，上述方法中的可变基定义如下： R^4 是甲氧基， R^5 是甲基， R^6 是氯，HX是HCl，而 BX'_3 是 BCl_3 。

上述分子式中，术语“C₁-C₄烷基”表示具有1-4个碳原子的直链烷基。典型的C₁-C₄烷基包括甲基、乙基、正丙基和正丁基。术语“C₁-C₄烷氧基”代表甲氧基、乙氧基、正丙氧基和正丁氧基之类的基团，优选的C₁-C₄烷氧基是甲氧基。

本文中所用术语“摩尔当量”，指相对于原料苯并噻吩化合物的摩尔数而言，三卤化硼试剂的摩尔数。例如3毫摩尔三氯化硼与1毫摩尔苯并噻吩化合物反应，则代表三氯化硼的3摩尔当量。

术语“溶剂化物”表示1分子或多分子溶质(例如式I化合物)与1分子溶剂的结合物。代表性的溶剂化物是与二氯甲烷，1、2-二氯乙烷、氯仿及1、2、3-三氯丙烷形成的。

本发明的方法用于合成一系列具抗雌激素和抗雄激素活性的化合物。参见美国专利No. 4418068及4133814。具代表性的式I化合物，即本发明方法的产物包括下述化合物：6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩，6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-二异丙基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-二异丙基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-二正丁基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-二正丁基氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基

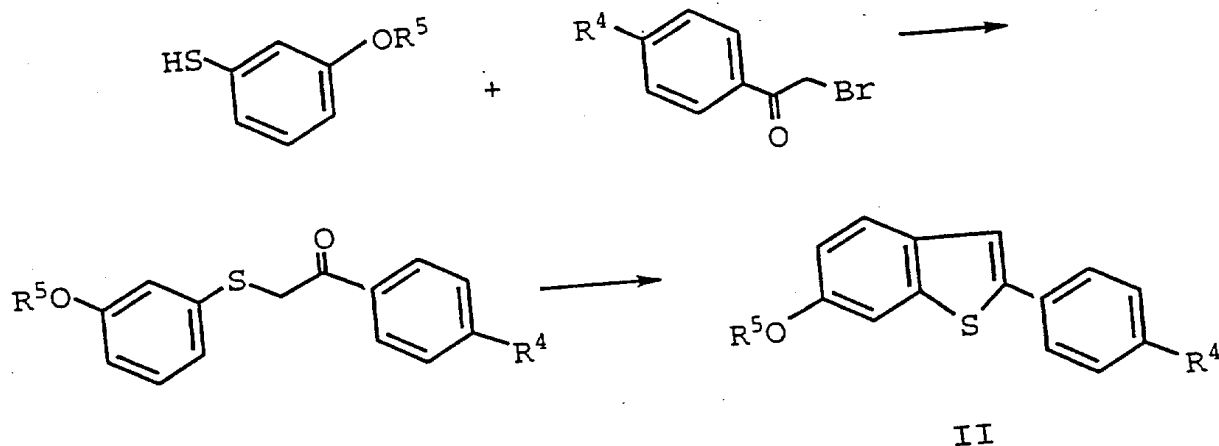
苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-六亚甲基亚氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-六亚甲基亚氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-苯基-3-[4-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩。

权利要求的方法的优选产物是其中 R^1 是羟基， R^2 和 R^3 与相邻的氮原子一起形成吡咯烷-1-基、哌啶子基或六亚甲基亚氨基基团的式I化合物。由这些优选基团形成的代表性产物包括6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩、及6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-六亚甲基亚氨基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩。更优选的本发明产物是 R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子形成吡咯烷-1-基或哌啶子基基团的式I化合物。这些更加优选的代表性产物是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩和6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩。最优选的本发明产物是其中 R^1 是羟基、 R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成哌啶子基基团的式I化合物。该最优选的产物是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩。

本发明的原料、式II和III化合物，使用标准有机合成方法来制备。式II原料化合物、可用下面制备I所举例说明的合成方法容

易地获得，并以下述“方案I”简述之：

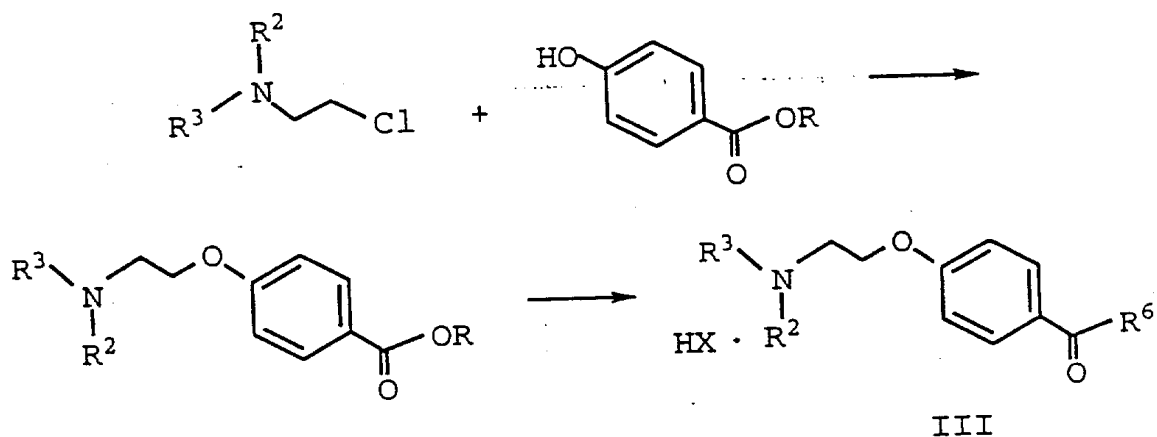
方案I



式II化合物(其中 R^4 和 R^5 如上定义)可首先将3-烷氧基苯硫酚与苯甲酰甲基溴或4'-烷氧基苯甲酰甲基溴在强碱存在下反应来制备。适宜于该反应的碱包括(但不限于)氢氧化钾和氢氧化钠。该反应一般在乙醇或水和乙醇混合物中,于 0°C - 50°C 温度下进行。下一步是将芳基苯甲酰甲基硫醚环化,该环化反应于多聚磷酸存在下,将芳基苯甲酰甲基硫醚加热很易进行,该环化反应一般于 80°C - 120°C ,优选 85°C - 90°C 之间进行。式II苯并噻吩一般经重结晶提纯,例如,当 R^4 是甲氧基和 R^5 是甲基时,该式II化合物可从乙酸乙酯中重结晶。

本发明方法的酰化试剂、式III化合物可按“方案II”所示制备,其中可变基 R^2 、 R^3 、 R^6 和HX定义同上,而R是 C_1 - C_4 烷基。

方案 II



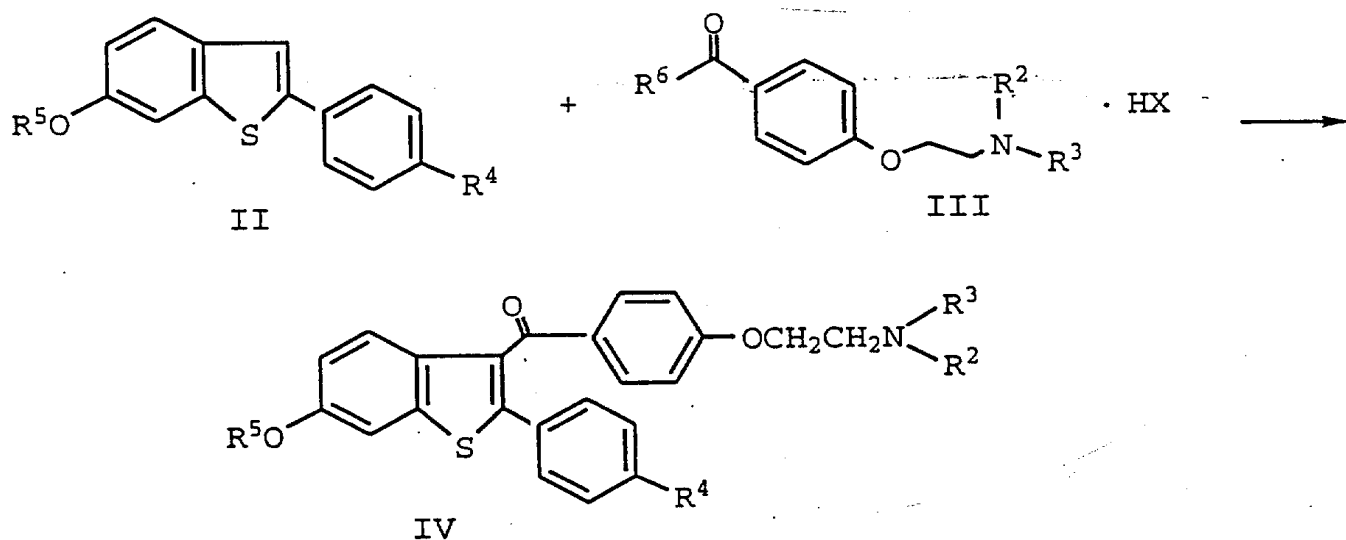
总的来说，在无机碱存在下，用氯化乙基胺类将4-羟基苯甲酸C₁-C₄烷基酯烷基化，并将酯基水解，产生式III化合物(其中R⁶是羟基)，用于制备式I化合物的氯代乙基胺类的典型例是1-(2-氯代乙基)哌啶、4-(2-氯代乙基吗啉、和1-(2-氯代乙基)吡咯烷。适宜的用于烷基化的无机碱包括碳酸钾或碳酸钠。适宜于该烷基化反应的溶剂是甲乙酮和二甲基甲酰胺之类的情性极性有机溶剂。使用标准合成方法将该酯水解，例如将该烷基化的中间体与酸和碱的水溶液反应。例如在水可混溶有机溶剂中(例如甲醇)与5N 氢氧化钠反应，乙基酯很容易被水解。将该反应物用浓盐酸酸化便得到式III化合物(其中R⁶是羟基)，为其盐酸盐。

R⁶是氯或溴的式III化合物，可通过卤化R⁶是羟基的式III化合物来制备。适宜的卤化剂包括草酰氯，亚硫酸氯、亚硫酸溴、三溴化磷、三碳酰氯、碳酰氯。优选R⁶是氯。适宜于该反应的溶

剂包括二氯甲烷、1, 2-二氯苯及1, 2-二氯乙烷。优选卤化反应在与随后的酰化反应相同的溶剂中进行。氯化反应中加入催化量的二甲基甲酰胺, 约0.05-0.25当量。当该反应在1, 2-二氯乙烷中进行时, 反应在约2-5小时、约47°C下完成。R⁶是氯的式III化合物, 可作为固体存贮, 或者在二氯甲烷、氯苯、1, 2-二氯苯或1, 2-二氯甲烷中作为溶剂或混合物存贮。优选氯化反应和酰化反应在同一反应器中依次进行。

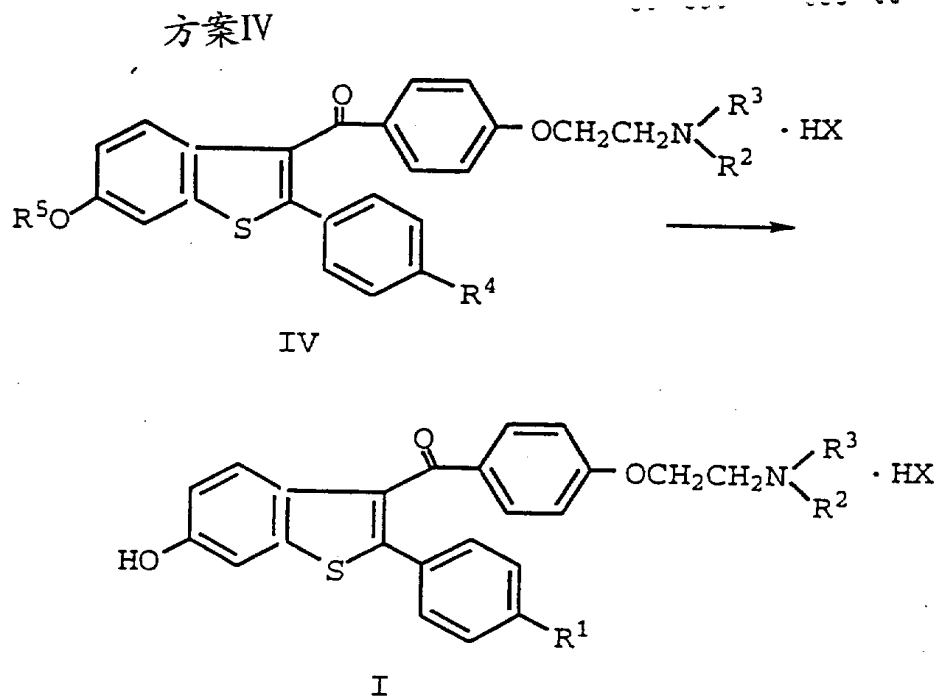
2-芳基-6-羟基-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯甲酰基]噻吩可以按两个不同的步骤、酰化和随后的酚基脱烷基来制备, 或者在“一锅”反应中顺序进行。分步合成在下面叙述。酰化后的苯并噻吩中间体, 即式IV化合物, 按“方案III”所示制备, 其中R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和HX定义同上。

方案III



总的来说，将苯并噻吩中间体II用式III化合物酰化、使用三氯化硼或溴化硼作酰化催化剂。该反应在有机溶剂，例如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二氯苯、溴苯、氯仿、1, 1, 2, 2-四氯乙烷、1, 2, 3-三氯丙烷和氟苯中进行。优选该酰化反应在二氯甲烷、或1, 2-二氯乙烷中进行，最优选在二氯甲烷中进行。式II化合物的酰化速度及式II和式IV化合物酚醚的脱烷基速度，随所选择的溶剂、反应温度和选择的三卤化硼不同而异。因为若有一个或多个未保护酚羟基的式II化合物在这些条件下不易酰化，因此脱烷基反应的量必需减至最小。因为三溴化硼对酚醚脱烷基化是最为优选的，那么催化酰化反应优选的三卤化硼便是三氯化硼。对于在二氯甲烷中的三氯化硼催化反应，酰化反应可在室温进行，伴随式II和式IV化合物的最小脱烷基化反应。在其它溶剂中、酰化反应在较低温度下进行，例如-10°C至10°C，可使反应原料和产物的脱烷基量减至最少。若R⁶是氯，酰化反应所需的三卤化硼试剂至少为2摩尔当量。当使用苯甲酸作酰化剂(R⁶=OH)、则一般需5当量三卤化硼。式IV化合物可作为盐酸盐、氢溴酸盐或作为游离碱被分离出来。

在分步方法中，按“方案IV”所示、将酰化中间体(式IV化合物)脱烷基产生式I化合物，其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和HX定义同上。

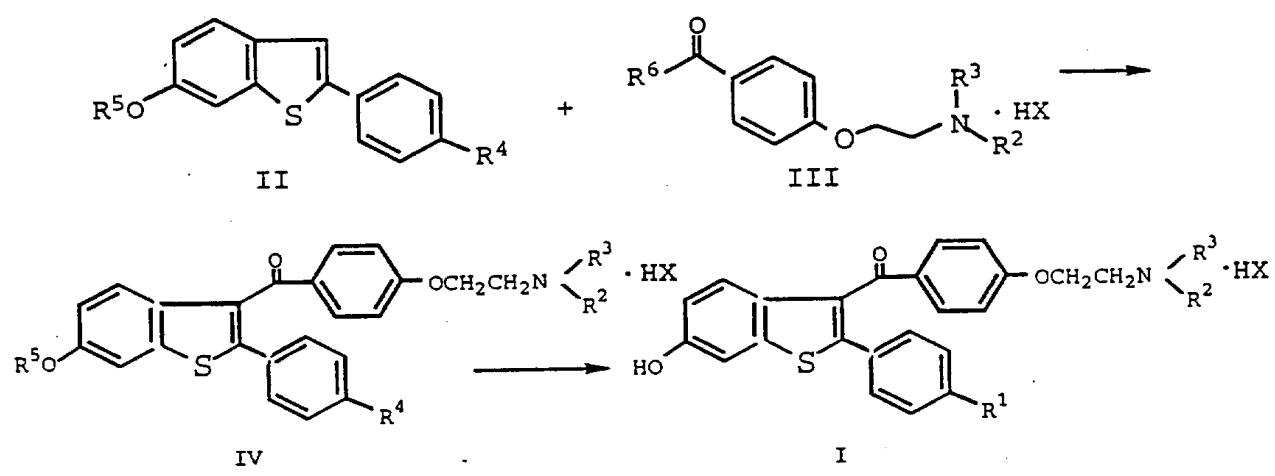


将式IV 化合物的盐酸盐或氢溴酸盐与三溴化硼或三氯化硼反应可产生式I化合物。优选的脱烷基化用的三卤化硼是三溴化硼。该脱烷基化反应可在不同的有机溶剂，例如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷，氯仿，1, 1, 2, 2-四氯乙烷、1, 2, 3-三氯丙烷，1, 2-二氯苯及氟苯中进行，优选溶剂是1, 2-二氯乙烷。若用其酸加成盐作原料，则由氨基乙基基团脱烷基化产生的付产物量降至最少。若用二氯甲烷作溶剂、而硼试剂是三氯化硼，反应一般于约55°C-75°C进行，则得到的式I 化合物不含可检测出的氨基乙基基团裂解产物。在其它溶剂中，例如氯仿、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二氯苯及氟苯中，则在室温下容易出现脱烷基化反应。例如，当用1, 2-二氯乙烷作溶剂时，反应一般于25°-35°C进行，则不含可检测出

的氨基乙基基团裂解产物。为使在合理的时间内完成反应，一般至少需要使用4当量三卤化硼试剂。

优选式I化合物由式II和式III化合物经“一锅”法合成，正如“方案V”所示，其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和HX与上述定义相同。

方案V



在三氯化硼或三溴化硼存在下，以式III化合物将苯并噻吩式II化合物酰化，该“一锅”法反应中三氯化硼为优选。反应可以在各种有机溶剂，例如氯仿，二氯甲烷，1, 2-二氯乙烷，1, 2, 3-三氯丙烷，1, 1, 2, 2-四氢乙烷，1, 2-二氯苯和氟苯中进行。该合成优选溶剂为1, 2-二氯乙烷。该反应在温度约-10°C-约25°C进行，优选0°C。该反应最好在式II苯并噻吩化合物浓度为0.2M-约1.0M时进行，该酰化反应一般在放2-8小时之后完成。

不需分离，可将酰化的苯并噻吩，即式IV化合物转化为式I化合物。通过再加入三卤化硼并加热反应混合物，该转化可完成。

优选加入2-5摩尔当量三氯化硼于反应混合物中，最好加入3 摩尔当量。该反应于约25°-40°C(优选35°C)温度范围内进行，一般于4-48小时后完成。该酰化/脱烷基化反应物用醇或醇混合物淬灭，适用于淬灭的醇包括甲醇、乙醇和丙醇。优选将酰化/脱烷基化反应混合物加入到乙醇和甲醇的95:5混合物(3A)中。该3A 乙醇可于室温或加热回流使用，优选回流。当淬灭以此种方式进行时，则式I化合物很容易从所生成的醇混合物中结晶出。一般每毫摩尔苯并噻吩原料用1.25-3.75ml醇。

当 BCl_3 被使用时，该“一锅”法结晶产物作为盐酸盐的溶剂化物分离出。这些结晶溶剂化物在各种不同条件下获得。其中 R^1 是羟基、HX是HCl， R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成吡啶基的式I化合物的溶剂化物的制备已在从前被叙述过，见Jones等人 J. Med. Chem., 27. 1057(1984)。总的说来，本发明方法产物的形成，由酰化/脱烷基化溶剂、三卤化硼、操作条件等的选择来决定。

式I化合物的特别有用的溶剂化物是1, 2-二氯乙烷溶剂化物。这些溶剂化物，通过在1, 2-二氯乙烷中进行“一锅”法酰化/脱烷基化而制备出。若 R^1 是羟基、 R^2 和 R^3 与其相邻的氮原子一起形成吡啶子基基团，而HX是HCl时，1, 2-二氯乙烷溶剂化物可以以两种不同形式存在。一种称之为“I型晶体”的结晶溶剂化物形式，

通过以乙醇将三氯化硼催化酰化/脱烷基化反应物淬灭而得。优选在该结晶形制备中采用乙醇和甲醇(95:5)混合物。该特别晶型由表1所示的X射线衍射图来加以表征：

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
4.6777	39.36
4.6332	62.60
4.5191	77.56
4.2867	36.82
4.2365	41.66
4.1816	49.60
4.0900	11.28
3.9496	11.85
3.7869	36.25
3.7577	56.16
3.6509	40.62
3.5751	15.65
3.5181	21.52
3.4964	18.53
3.4361	33.60
3.3610	6.21
3.3115	4.95
3.2564	7.36
3.2002	3.80
3.1199	15.77
3.0347	14.84
2.8744	9.67
2.8174	10.82
2.7363	11.51

该结晶物中存在的6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐量约为87.1%，正如下面所述采用高效液相色谱(HPLC)检测所测定的值。该结晶物中存在的1,2-二氯乙烷量约0.55摩尔当量，正如由质子核磁共振光谱所测定的值。

大的分析纯的形I单晶1,2-二氯乙烷溶剂化物为单晶X射线分析而制备。该单晶通过将6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的饱和甲醇溶液放置于饱和1,2-二氯乙烷的大气中而制得(见实施例8)。收集到 2θ 小于 116°C 时的总共8419种反射，用以解析该结构。该X射线结构很清楚地表示出该结晶物是溶剂与溶质分子之比为1:2的1,2-二氯乙烷溶剂化物。从该单晶X射线数据计算出的理论X射线粉末衍射图谱与列于表1的相同，表明该二者是同一的。

称之为“II型晶体”的第二种结晶溶剂化物形式与I型晶体相似。该第二种形式是将三氯化硼催化的，在1,2-二氯乙烷中进行的酰化脱烷基化反应物用甲醇淬灭而制得。此外，使用1,2,3-三氯丙烷作为溶剂的三氯化硼催化的酰化/脱烷基化反应产生该形式的1,2,3-三氯丙烷溶剂化物。该特殊晶体形由表2所示X射线衍射图表征：

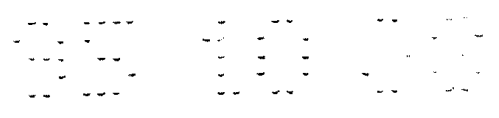


表2 II型晶体的X射线衍射图

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
10.4311	22.64
8.9173	10.73
8.4765	5.31
8.0095	50.39
7.3068	4.23
6.6094	79.23
5.6196	22.34
5.4223	89.86

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
5.1959	11.81
5.0746	74.90
4.8017	100.00
4.7262	57.97
4.6569	53.35
4.5378	96.75
4.4376	10.83
4.3397	56.89
4.2782	48.23
4.2129	40.94
4.1037	12.80
3.9880	14.76
3.8863	8.17
3.7999	42.13
3.7662	57.09
3.6738	38.58
3.5701	18.50
3.5393	19.00
3.4622	39.57
3.3867	5.02
3.3321	4.33
3.2686	6.79
3.1535	14.86
3.0450	13.58
2.9028	12.30
2.8302	19.59
2.7544	12.30
2.6366	6.89

在该结晶物中、6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-吡啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的量约为86.8%。而该结晶物中存在的1,2-二氯乙烷量约占6.5%，正如由气相色谱所测值。

另一种结晶溶剂化物形式称之为“III型晶体”。该特殊形式由使用二氯甲烷或氯仿作溶剂，通过三氯化硼催化乙酰化/脱烷基化法而制得。用示于表3的X射线衍射图来表征该特殊晶体形：

表3 III型晶体的X射线的衍射图

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
10.3696	14.40
8.9032	10.19
8.3125	7.61
7.9818	41.03
7.2036	7.34
6.5411	74.18
6.2367	6.39
5.5539	20.11
5.3689	100.00
5.0272	95.92
4.7085	89.13
4.6406	73.37
4.6199	77.58
4.5347	69.70
4.4818	49.86
4.2589	47.69
4.2067	44.43
4.1659	44.16
4.0957	11.96
3.9347	11.28
3.7818	40.90
3.7614	53.53
3.6375	36.68
3.5773	20.11
3.5037	25.14
3.4409	32.34

d-行间距 (埃)	I/I ₀ (×100)
3.4270	39.54
3.3088	12.64
3.2611	9.65
3.1046	12.77
3.0263	17.53
2.8536	8.29
2.8131	12.09
2.7309	8.97

该结晶物中，6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的量占约80.4%(由HPLC分析测定)。该结晶物中氯仿的量占约0.42摩尔当量(由质子核磁共振光谱测定)。

优选的6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐结晶形是非溶剂化晶体形。因为其不含可能影响患者的溶剂，该特殊晶形用作配制药物制剂。该特殊晶体形可通过将三氯化硼催化酰化/脱烷基化法所产生的溶剂化盐酸盐进行重结晶而制得。优选的重结晶法是将溶剂化的盐酸盐加入到甲醇或甲醇与水混合物中的氢氧化钠溶液中进行。当溶解和保证盐酸盐转换为游离碱，至少需1当量碱。为除去杂质可任意加入活性碳到所得溶液中。任意过滤混合物除去活性炭及任何不溶性杂质(假如存在的话)。将滤液用脂肪烃溶剂，例如己烷或庚烷任意提取，除去在酰化/脱烷基化反应中使用的有机溶剂。当酰化/脱烷基化反应在芳香族溶剂、例如氟苯、溴苯及邻二氯苯中进行时，该提取步骤是必要的。用盐酸(如气态或盐酸水溶液)将甲醇溶液酸化，使6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩作为非溶剂化盐酸盐而结晶。优选将所得该晶体浆液于室温下搅拌约1-2小时，保证其结晶完全。过滤分离出该非溶剂化结晶形，接着于真空干燥。由于4所示X射线衍射图表征该特殊晶体形；

表4 非溶剂化晶体形的X射线衍射图

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

该结晶物中6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的量占至少95%

制备非溶剂化结晶物的第二种方法是将某些6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的溶剂化物形式结晶。一般是将溶剂化盐酸盐溶解于约50°C-约回流温度的，含甲醇和水(其中水约为3%-10%体积)的热溶液中。可将所得溶液过滤除去不溶杂质。蒸馏溶剂，将溶液，或者说滤液浓缩，得到非溶剂化结晶物。可用常规方法，将该非溶剂化结晶物分离出，例如过滤和干燥。该热甲醇/水结晶法，可使用于从溶剂化物中的溶剂沸点低于约85°C的某些结晶溶剂化物来制备相应非溶剂化晶体形。

该非溶剂化结晶物比起上述参考专利所述方法生产的物质更纯。本发明物质不含铝杂质，以及氯代脂肪烃溶剂和芳香溶剂。该非溶剂化结晶形特别优选用于制备药物组合物。

下述实施例进一步详述本发明。这些实施例不会造成对本发明范围的任何限制，也不应被如此理解。所有实验物质干燥氮气的正压下操作。所有的溶剂和试剂使用所获得的。百分数除HPLC溶剂按体积(V/V)计外，其余均以重量(W/W)计。质子核磁共振(¹H NMR)光谱在Bruker AC-300 FINMR分光计上，于300.135MHz获得。在TA Instrument DCS 2920中、使用封闭小室，按加热速度2°C/分，采用差示扫描量热法来测定熔点。X射线粉末衍射光谱在Siemens D5000 X射线粉末衍射仪上获得，使用铜辐射和Si(Li)检测仪。

一般使用高效液相色谱(HPLC)来监测反应是否完全。使用

Zorbax RX-C8柱(25cm×4.6mm IC, 5 μ 颗粒度), 洗脱液为 60mM 磷酸盐(KH₂PO₄)和10mM 辛基磺酸盐(PH2.0)/乙腈(60:40:混合物, 来监测反应产生的酰氯, 即R⁶是氯的式III化合物。将该式III 化合物与甲醇形成衍生物, 使用甲酯参照物来分析。通过将约0.3ml 该酰氯溶液加入到1ml HPLC 级甲醇未监测该反应。将所得混合物剧烈振荡使其衍生。30分钟之后加入乙腈(6ml), 接着以上述洗脱液洗脱至100ml。

酰化反应, 脱烷基反应或酰化/脱烷基化反应均可由HPLC来监测是否完全。使用Zorbax RX-C8柱 (25cm×4.6mm ID、5 μ 颗粒度)、洗脱液采用下面所示梯度液来测定反应混合物样品:

梯度溶剂体系

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

A: 0.05M HClO₄ (PH=2.0)

B: 乙腈

用60:40 A/B混合物将0.1ml - 0.2ml 样品稀释至50ml 来分析反应混合物，同样按相似方式将重结晶母液取样。

按下述方法测定结晶物中6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的百分含量(即纯度)。将结晶固体(5mg)样品称重放入100ml 容积烧瓶中，并溶解于75mM磷酸钾缓冲液(PH 2.0)和乙腈的70/30(V/V)混合物中，将该溶液等分样(10 μ l)用高效液相色谱检测，使用Zorbax RX- C8柱(25cm \times 4.6mm ID, 5 μ 颗粒度)和UV检测器(280nm)，使用下述梯度溶剂体系：

梯度 溶剂体系(纯度)

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

A: 75mM KH_2PO_4 后冲液(PH2.0)

B: 乙腈

按下述公式，使用峰面积、斜率(m)和截距(b)来计算出6-羟基-2-(4-羟基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐在样品中的百分含量：

$$\% \text{纯度} = \frac{\text{峰面积} - b}{m} \times \frac{\text{样品体积 (ml)}}{\text{样品重 (mg)}}$$

可用气相色谱测定溶剂、例如甲醇、乙醇或1, 2-二氯乙烷在结晶物中的含量(百分数)。将结晶固体样品称重(50mg)放入10ml容积烧瓶中、并溶解于2-丁醇(0.025mg/ml)的二甲基亚砷溶液中。将该溶液样品在气相色谱上、用DB Wax柱(30m×0.5mm ID、1 μl 颗粒)、柱流速10ml/min、火焰离子检测器进行分析。该柱浸在12分钟内从35°C升至230°C。通过与内标(2-丁醇)比较,使用下式公式、测定出溶剂量:

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

其中: C=样品中溶剂比例

D=内标特定溶剂的平均比例

E=内标的平均重量

F=样品重量(mg)

G=样品体积(10ml)

H=内标体积(10000ml)

I=内标纯度

制备例1

6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩

将3-甲氧基苯硫酚(100g)和氢氧化钾(39.1)的水(300ml)溶液加入到变性乙醇(750ml)中、将所得混合物冷却至约0°C。将冷却的混合物用4'-甲氧基苯甲酰甲基溴(164g),分成几小份来处理。一旦完全加入,则将混合物再冷却10分钟,随后升至室温。三小时之后,将混合物于真空浓缩,并用水(200ml)处理残留物。所得混合物用乙酸乙酯处理,并将各相分离、有机相依次用水(2X)碳酸氢钠溶液(2X)、和氯化钠(溶液(2X)洗涤。然后将有机相用硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发至干,得到202g α -(3-甲氧基苯硫基)-4-甲氧基苯乙酮。用甲醇结晶该粗产物,并用己烷洗涤、得到158g产物。熔点53°C。

将多聚磷酸(930g)加热到85°C,并与上述中间产物(124g)在30分钟内分小批反应,一旦完全加入,将新的混合物于90°C搅拌,45分钟之后,将反应混合物冷却至室温。将混合物一边用冰浴冷却、一边用碎冰处理。所得混合物用水(100ml)处理、产生浅粉色沉淀。过滤分离沉淀、用水和甲醇洗涤,并于40°C真空干燥,得到119g 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩。将粗产物于甲醇中形成浆液、过滤、并用冷甲醇洗涤。将所得固体物用乙酸乙酯(4l)重结晶、过滤、用己烷洗涤、真空干燥、得到68g标题化合物。熔点187-190.5°C。

制备例2

4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酸乙酯

将4-羟基苯甲酸乙酯(8.31g), 1-(2-氯乙基)哌啶一盐酸盐(10.13g)、碳酸钾(16.59g)、和甲乙酮(60ml)混合物一起加热至80°C。一小时之后, 将混合物冷却至约55°C并再用1-(2-氯乙基)哌啶一盐酸盐(0.92g)处理。将所得混合物加热至80°C。通过薄层色谱(TLC)、使用硅胶板和乙酸乙酯/乙腈/三乙胺(10:6:1 V/V)监测该反应。再加入其它几份1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐, 直至原料4-羟基苯甲酸酯消耗完为止。一旦反应完全, 便将反应混合物用水(60ml)处理、并使其冷却至室温、弃去水层, 将有机相于40°C, 40mm Hg真空浓缩, 不需提纯, 所得油状物供下一步使用。

制备例3

4(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酸盐酸盐

将按制备例2制得的化合物(约13.87g)的甲醇(30ml)溶液用5N氢氧化钠(15ml)处理、并加热至40°C。4 1/2小时后加入水(40ml)。所得混合物冷却至5-10°C, 慢慢加入浓盐酸(18ml)。酸化期间, 标题化合物便结晶出。过滤收集结晶产物, 40-50°C真空干燥, 得到83%产率的标题化合物。熔点270-271°C

制备例4

4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰氯盐酸盐、将按制备例3制备的化合物(30.01g)和二甲基甲酰氨(2ml)的二氯甲烷(50ml)溶液, 用草酰氯(10.5ml)在30-35分钟期间与之反应, 搅拌约18小时之后,

用HPLC分析检测反应是否完全。假如还存在羧酸原料，则再加入草酰氯于反应物中。当反应完成，即将反应溶液真空蒸发至干。将残留物溶于二氯甲烷(200ml)中，并将所得溶液蒸发至干。将该溶解/蒸发程序重复，得到固态标题化合物。该标题化合物可作为固态贮存，或可作为0.2M二氯甲烷(500ml)溶液贮存。

实施例1

6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐

将制备例1所制化合物(8.46g)和制备例4所制得的酰氯(10.0g)在二氯甲烷(350ml)中的混合物冷却至约20-25°C。将混合物与三氯化硼(2.6ml)反应，用机械搅拌该所得混合物。按上面所述的检测法、以HPLC监测该反应。85分钟之后，原位HPLC的产率根据6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩标准计为88%。

实施例2

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐1. 2-二氧乙烷溶剂化物(1型晶体)

将6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐(2.0g)的1. 2-二氧乙烷(20ml)溶液与三氯化硼(2.0ml)反应，所得混合物于35°C搅拌约18小时。将上述反应混合物与甲醇和乙醇混合物(10ml, 95:5, 3A)反应，使该醇混合物回流。当反应完成，即将所得结晶浆液于25°C搅拌，1小时

之后，将结晶产物过滤，用冷乙醇(10ml)洗涤，于40°C真空干燥，得到1.78g标题化合物。该X射线粉末衍射图与表1中所述相同。熔点255°C。

纯度：80.2%

1. 2-二氯乙烷：7.5% (气相色谱测得)

实施例3

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐二氯甲烷溶剂化物(III型晶体)

将二氯甲烷(10ml)中的制备例1所制得之化合物(7.54g)和制备例4所得酰氯(140ml，二氯甲烷中的0.21M溶液)的混合物放入密封的反应器(Hastalloy Parr)中，将该溶液冷却至0°C，并与三氯化硼(7.2ml)反应。所得反应混合物于室温搅拌。3小时之后，将反应物于冰浴中冷却10分钟。将第二份三氯化硼(4.8ml)加入到反应混合物中，该混合物加热至75°C。2小时之后，反应混合物冷却至约15°C。冷却后以混合物用四氢呋喃(15ml)和甲醇(45ml)处理。于18°C该混合物被搅拌约1小时，产生固体结晶。过滤取出结晶固体、用冷甲醇(45ml)漂洗、并于40°C真空干燥18小时，得到12.5g标题化合物。该X射线粉末衍射图与表3中所述相同。熔点：207°C。

纯度：81.8%

二氯甲烷：0.4摩尔当量(¹H NMR)

实施例4

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并
[b]噻吩盐酸盐1. 2-二氯乙烷溶剂化物(I型晶体)

将按制备例3所制的化合物(15g)和二甲基甲酰氨(0.2ml)于1. 2-二氯乙烷(250ml)中的混合物冷却至0°C。在一冷却的带夹套的漏斗(-10°C)中碳酰氯(8.25ml)被冷凝,并于2分钟的时间将其加入到冷却混合物中。将所得混合物加热至约47°C。约2.5小时之后,用HPLC检测反应完成与否。可再加入碳酰氯使反应完全。于30-32°C及105-110mmHg下、将过剩碳酰氯真空蒸馏除去。

约3-4小时之后,用制备例1所制之化合物(13.52g)与该反应溶液反应。所得溶液被冷却至0°C。在量筒中将三氯化硼(12.8ml)冷凝、并加入到该冷却的反应混合物中。置于0°C 8小时之后,将反应混合物再与三氯化硼(12.8ml)反应。所得溶液被加热至30°C。15小时之后,用HPLC监测反应完全与否。

将乙醇和甲醇混合物(125ml, 95:5, 3A)加热回流,在60分钟时间内用上述反应溶液处理。当加完之后,用另外一份 3A 乙醇(30ml)漂洗该酰化/脱甲基化反应烧瓶。搅拌下将所得浆液冷却至室温。置于室温1小时之后,将结晶产物过滤,用3A乙醇(75ml)洗涤、于40°C真空干燥,用3A乙醇(75ml)洗涤、于40°C真空干燥,得到25.9g标题化合物。该X射线粉末衍射图与表1所载相同。熔点: 261°C

纯度: 87.1%

1. 2-二氯乙烷: 0.55摩尔当量(¹H NMR)

实施例5

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并
[b]噻吩盐酸盐 1, 2-二氯乙烷溶剂化物(II型晶体)

将按制备例1所制之化合物(2.92g)、按制备例4制得之化合物(3.45g)和1, 2-二氯乙烷(52ml)的混合物冷却至约0°C。将三氯化硼气体加以冷凝装入冷却的量筒中(2.8ml), 并将其加入到上述冷却之混合物中。0°C放置8小时之后, 该反应混合物再用三氯化硼(2.8ml)反应。所得溶液被加热至35°C, 16小时之后, 反应完全。

将上述反应混合物, 在20分钟时间内处理甲醇, 使甲醇回流。所得浆液于25°C搅拌之。1小时之后, 过滤结晶产物, 并用冷甲醇(8ml)洗涤、并于40°真空干燥, 得到5.14g标题化合物。该X射线粉末衍射图与表2所载相一致。熔点: 225°C

纯度: 86.8%

1, 2-二氯乙烷: 6.5%(气相色谱测定)

实施例6

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并
[b]噻吩盐酸盐

于室温下, 将实施例4所制得之化合物(4.0g)在甲醇(30ml)中制成浆液。所得之混合物用氢氧化钠(0.313g)的甲醇(10ml)溶液处理。完全溶解之后, 将活性炭(0.4g, Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee WI)加入到溶液中。30分钟之后, 将该浆液用于涂有硅藻土的Whatman #1 滤纸(Hyflo Super Cel[®], Aldrich Chem. Co.)过滤。用甲醇(10ml)漂洗该滤饼。合

并滤液，用2N盐酸(4ml)处理(滴加)。在室温，将所得浆液搅拌60分钟。并过滤。用冷甲醇(14ml, 0°C)漂洗滤并，并于60°C真空干燥18小时、得到3.00g乳白色可自由流动的粉末。该X射线粉末衍射图与表4所载相同。熔点262°C。

纯度：99.1%

有关物质：0.85%

实施例7

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)-苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐1. 2-二氯乙烷溶剂化物(I型晶体)

将按实施例6所制得之化合物在甲醇中的浆液，于室温下搅拌过夜，产生6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐的饱和溶液。将该混合物过滤(Whatman # 1 滤纸)，将滤液(20-25ml)一份放入50ml三角烧瓶中。将该烧瓶放在含有1,2-二氯乙烷(约10ml)的玻璃广口瓶中。该广口瓶被密闭，该套装置于室温静置。24小时之后，有单晶从甲醇溶液中结晶出。将晶体过滤出并真空干燥。熔点273°C。用Siemens R³ m/v自动化四圆衍射仪，采用单色铜辐射($\lambda=1.54178\text{\AA}$)对晶体结构进行测定。采用SHELXTL PLUS 程序库的直接法常规TREF来解析该晶体结构。除氢原子外、对所有原子而言，纳入各向异性温度因子、引入满矩阵最小二乘法修正值、而氢被包括在带有各向同性温度因子的计算位置中。最终R-因子是8.02%，该晶体数据示于如下

空间组	C2/C
单元所有尺寸	a=20.720(7) Å
	b=9.492(2) Å
	c=28.711(4) Å
	$\beta=96.50(2)^\circ$
体积	5610(2) Å ³
密度(计算值)	1.409mg/m ³
吸收系数	3.951mm ⁻¹

该X射线结构清楚地表示该结晶物是1, 2-二氯乙烷分子与6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐分子之比为当1:2的1, 2-二氯乙烷溶剂化物。

实施例8

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩盐酸盐1, 2, 3-三氯丙烷溶剂化物(II型晶体)

制备例1所得之化合物(2.70g)、制备例4所得之化合物(3.60g)及1, 2, 3-三氯丙烷(50ml)与三氯化硼(2.6ml)反应。于20-25°C放置3小时之后, 再将反应混合物与三氯化硼(2.6ml)反应。放18小时之后, 用四氢呋喃(15ml)处理反应混合物, 接着慢慢加入甲醇(15ml)。加完之后, 所得混合物于室温下搅拌。1小时后, 过滤收集结晶固体, 用冷甲醇洗涤(10ml), 并于50°C真空干燥, 得到4.13g标题化合物。该X射线粉末衍射图与表2所载相同。熔点236°C。

纯度: 78.9%

1, 2, 3-三氯丙烷: 0.5摩尔当量(¹H NMR)

实施例9

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并
[b]噻吩盐酸盐氯仿溶剂化物(III型晶体)

采用实施例8所述方法制备该标题化合物4.42克,所不同的是反应溶剂是氯仿(50ml)。该X射线粉末衍射图与表3所载相同。熔点:
258°C。

纯度: 80.4%

氯仿: 0.42摩尔当量($^1\text{H NMR}$)

实施例10

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并
[b]噻吩盐酸盐

氢氧化钠(0.313g)的甲醇(10ml)溶液再用甲醇(50ml)稀释。该溶液与实施例5所制得之化合物(4.0g)反应。于室温反应45分钟之后,将该溶液过滤(Whatman # 11滤纸),用甲醇(3ml)漂洗该滤纸。用2N盐酸(4ml)处理该滤液,生成结晶浆液。一个半小时之后,将该结晶产物过滤,用甲醇(5ml)洗涤,并于45-50°C真空干燥,得到2.103g标题化合物。其X射线粉末衍射图与表4所载相同。熔点261°C

纯度: 96.5%

实施例11

6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并
[b]噻吩盐酸盐

将实施例4所制得之化合物(50g)的甲醇(1125ml)和水(60ml)的混合物加热回流,直至完全溶解。将该热溶液过滤(Whatman #1滤纸),并用甲醇(200ml)洗涤残留物。将合并的滤液蒸馏浓缩,除去1207ml馏出物。蒸馏期间,晶体便出现。将所得之浆液于室温冷却、并过滤。用冷甲醇(0°C, 170ml)洗涤结晶物。于60°C将该物真空干燥18小时,同时稍微通入些氮气,得到38.79g 棕褐色的自由流动之固体。该X射线粉末衍射图与表4所载相同。熔点: 275.6°C

纯度: 99.4%

残留甲醇: <0.6% (GC)

相关物质: 0.51% (HPLC)