



①



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 691 594 A5

⑤① Int. Cl.⁷: C 07 D 409/10
C 07 D 333/56
A 61 K 031/38
A 61 P 015/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

②① Gesuchsnummer: 01780/00

⑥② Teilgesuch: 02629951

②② Anmeldungsdatum: 18.09.1995

③① Priorität: 19.09.1994 US 08/308,325
26.04.1995 US 08/427,914

②④ Patent erteilt: 31.08.2001

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.2001⑦③ Inhaber:
Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center,
Indianapolis (IN 46285) (US)⑦② Erfinder:
Elizabeth LaBell-Smith, 127 Detchon Court,
Lafayette, Indiana 47905 (US)
Wayne Douglas Luke, 208 Jennings Street,
West Lafayette, Indiana 47906 (US)
John McNeill McGill, III, 4428 Yale Drive,
Lafayette, Indiana 47905 (US)
Randal Scot Miller, 4623 Brighton Court,
Lafayette, Indiana 47905 (US)⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co. Patentanwälte, Vorderberg 11,
8044 Zürich (CH)⑤④ **Kristalline Solvate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo-
[b]thiophen-hydrochlorid.**⑤⑦ Die vorliegende Erfindung ist auf neue kristalline Sol-
vate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pipe-
ridinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenhydrochlorid gerich-
tet.

Beschreibung

Diese Erfindung ist auf neue Solvate von 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen, insbesondere kristalline Solvate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, gerichtet.

Die Synthesemöglichkeiten für aromatische Ketone wurde durch Gore in Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Band 3, Teil 1, Kapitel XXXI (1964) zusammengestellt. Im Allgemeinen werden zur Herstellung aromatischer Ketone eine Acylkomponente und ein aromatisches Substrat in Gegenwart eines Lewisäure-Katalysators zur Reaktion gebracht. Geeignete Lewisäure-Katalysatoren für diese Reaktionsart schliessen Metallhalogenide wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Eisen(III)-Chlorid, Eisen(III)-Bromid und Bortrifluorid ein. Vergleiche Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Band 1, Kapitel II, III und IV (1963).

Die Verbindungsklasse, die gemäss dem hierin beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, wurde erstmals in US-Patent Nr. 4 133 814 beschrieben. Dieses Patent beschreibt eine Anzahl von Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, einschliesslich die Acylierung von auf geeignete Weise geschützten 2-Arylbenzothiophenen. Dieses Patent lehrt die Verwendung von Phenacyl-, Halophenacyl- und Alkylschutzgruppen für die phenolischen Hydroxylgruppen. Die Alkylschutzgruppen werden durch Behandlung der phenolischen Ether mit Pyridinhydrochlorid entfernt. Dieses Patent lehrt auch, dass die phenolischen Methylether durch Reaktion mit Bortribromid gespalten werden können, ohne die 3-Aroylalkoxy-Gruppe zu beeinträchtigen; die Ausbeute an 3-Aroylalkoxy-substituierter Verbindung war jedoch gering.

Das in US-Patent Nr. 4 358 593 beschriebene Verfahren verwendete speziell vorteilhafte Schutzgruppen für die Herstellung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen. Diese vorteilhaften Schutzgruppen sind Acetyl-, substituiertes Acetyl-, Benzoyl-, Alkylsulfonyl- und Arylsulfonyl-Gruppen. Dieses Patent lehrt die Verwendung klassischer Friedel-Crafts-Katalysatoren bei der Acylierung des geschützten 2-(4-Hydroxyphenyl)-6-hydroxybenzo[b]thiophens, einschliesslich Metallhalogeniden, wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Zinkchlorid, Bortrifluorid, Bortribromid, Titanetetrachlorid, Titanetetrabromid, Zinntetrachlorid, Zinntetrabromid, Bismuthtrichlorid und Eisen(III)-chlorid. Nachfolgend auf die Acylierung wurde die Schutzgruppe im Allgemeinen unter basischen Bedingungen entfernt.

Eine speziell nützliche Verbindung aus diesen Serien von 2-Aryl-3-[4-(2-Aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen ist 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. Diese Verbindung sowie Verfahren für ihre Herstellung wurden erstmals in US-Patent Nr. 4 418 068 beschrieben. Diese Verbindung ist ein nichtsteroides Antiöstrogen, das für die Linderung östrogenabhängiger pathologischer Zustände eines endokrinen Zielorgans nützlich ist.

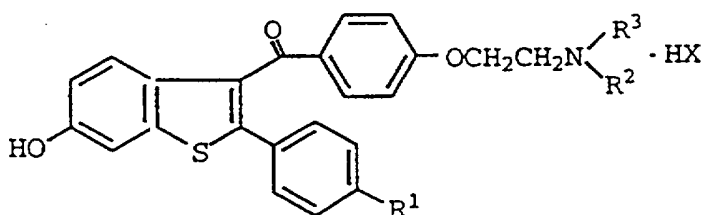
Ein verbessertes Verfahren für die Herstellung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen wurde in US-Patent Nr. 4 380 635 beschrieben. Diese Verbindungen wurden mittels Friedel-Crafts-Acylierung eines di-O-Methyl-geschützten Benzo[b]thiophens unter Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator hergestellt. Das Acylierungszwischenprodukt wurde durch Behandlung der Acylierungsreaktionsmischung mit einer Schwefelverbindung wie Methanthiol, Ethanthal, Diethylsulfid und Methionin demethyliert. Unglücklicherweise enthielt das Produkt dieser Reaktion eine Anzahl unerwünschter Verunreinigungen, welche schwer aus dem Benzothiophen zu entfernen sind. Diese Verunreinigungen schliessen Aluminiumsalze und verschiedene Thioesternebenprodukte ein, sind aber nicht auf diese beschränkt. Zudem weist das Produkt einen unangenehmen auf restliches Thiol oder Sulfid zurückzuführenden Geruch auf.

Borhalogenide wie Bortrichlorid und Bortribromid sind für die Spaltung von Arylmethylethern brauchbar. Vergleiche Baht und Kulkarni, Synthesis, 249-282 (1983). Bortribromid wurde bereits zuvor verwendet, um Arylmethylether in Benzothiophen-Verbindungen zu spalten. Vergleiche die deutsche Hinterlegung Publikations-Nr. DE 4 117 512 A1.

Die Anmelder haben ein neues Verfahren für die Herstellung von kristallinen Solvaten von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid entwickelt, das aber nicht Gegenstand dieser Anmeldung ist. Dieses Verfahren hat gegenüber den Verfahren des Stands der Technik, die in der Literatur beschrieben sind, mehrere Vorteile. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet Bortribromid oder Bortrichlorid als Acylierungskatalysator anstelle von Aluminiumchlorid. Aluminiumchlorid ist schwer zu handhaben, insbesondere im kommerziellen Massstab. Zudem wird für die Acylierung und Dealkylierung eine grosse Menge Aluminiumchlorid benötigt, typischerweise sechs Äquivalente. Aus Aluminiumchlorid resultiert eine grosse Menge von Aluminiumnebenprodukten, welche in den Aufarbeitungslösungsmitteln unlöslich und aus den pharmazeutisch aktiven 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen schwer zu entfernen sind. Die Aluminiumchlorid-katalysierten Reaktionen sind im Allgemeinen heterogene Mischungen. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist typischerweise homogen und die Bornebenprodukte sind in den Aufarbeitungslösungsmitteln löslich. Zudem bedingt die Aluminiumchlorid-katalysierte Dealkylierung die Zugabe eines Mercaptans oder Sulfids für die Spaltung der Alkylarylether, wodurch Dialkylsulfide gebildet werden, die widerwärtige Gerüche entfalten. Diese Mercaptane oder Sulfide sind mittels Umkristallisation entfernbar; dabei wird jedoch Umkristallisierungslösungsmittel gebildet, welches die stinkenden Verunreinigungen enthält. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung eliminiert die Verwendung von Aluminium und die Verwendung

unangenehm riechender Mercaptane und Sulfide. Typischerweise lieferten die Verfahren des Stands der Technik einen hohen Anteil verwandter Substanzen und grosse Mengen von Restaluminiumsalzen im Endprodukt. Typische verwandte Substanzen schliessen 6-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 2-(Hydroxyphenyl)-6-methoxy-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-3-(4-hydroxybenzoyl)-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen, 4-(2-piperidinoethoxy)thiobenzoessäure-propylester, 4-(2-piperidinoethoxy)benzoessäure-methylester, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(piperidinoethoxy)benzoyl]-5-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen und 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-7-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen ein. Die Bornebenprodukte werden aus dem Endprodukt leicht entfernt. Das hier beschriebene Verfahren vermeidet auch die Entsorgung von Aluminiumabfall. Wenn die Reaktion in 1,2 Dichlor-ethan durchgeführt wird, sind die Reaktionen homogen, was die Verwendung höherer Konzentrationen erlaubt, und sie ergeben kristalline Solvate, welche leicht isoliert werden können.

Dieses Verfahren umfasst die Acylierung einer geeignet geschützten Ausgangsverbindung und die Dealkylierung der geschützten phenolischen Gruppe resp. Gruppen, um das gewünschte Produkt zu erhalten. In Übereinstimmung mit dem bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung werden die Acylierungs- und Dealkylierungsschritte aufeinanderfolgend in einem einzigen Reaktionsgefäss durchgeführt. Das Verfahren ist geeignet zur Herstellung eines erfindungsgemässen kristallinen Solvats, einer Verbindung der Formel



I

worin:

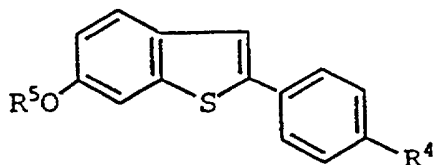
R¹ Hydroxyl ist;

R² und R³ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Piperidinogruppe bilden und

HX HCl oder HBr ist.

Das für die Herstellung der erfindungsgemässen Produkte geeignete Verfahren umfasst die folgenden Schritte:

(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



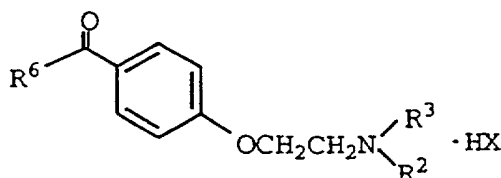
II

worin:

R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkoxy und

R⁵ C₁-C₄-Alkyl ist

mit einem Acylierungsmittel der Formel



III

worin

R⁶ Chlor Brom oder Hydroxyl ist und

HX, R² und R³ wie oben definiert sind,

in Anwesenheit von BX₃, worin X' Chlor oder Brom ist;

- 5 (b) Dealkylieren einer oder mehrerer phenolischer Gruppen durch zur Reaktion bringen mit zusätzlichem BX₃, worin X' wie oben definiert ist; und

(c) Isolieren des kristallinen Solvates.

- 10 Mittels dieses Verfahrens können die kristallinen Solvate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-Hydrochlorid, welche die Produkte der vorliegenden Erfindung sind, hergestellt werden.

In einem bevorzugten Verfahren, das nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist, sind die Variablen der oben beschriebenen Verfahren wie folgt definiert: R⁴ ist Methoxy, R⁵ ist Methyl, R⁶ ist Chlor, HX ist HCl, BX₃ ist BCl₃, das aliphatische Kohlenwasserstofflösungsmittel ist Hexan oder Heptan und die Base ist Natriumhydroxid.

- 15 In der obigen Formel bedeutet der Begriff «C₁-C₄-Alkyl» eine vorzugsweise gerade Alkylkette mit von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Typischerweise schliessen C₁-C₄-Alkylgruppen Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl ein. Der Begriff «C₁-C₄-Alkoxy» bedeutet Gruppen wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und n-Butoxy. Die bevorzugte C₁-C₄-Alkoxygruppe ist Methoxy.

- 20 Der Begriff «molare Äquivalente», wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf die Anzahl Mole Bortrihalogenid-Reagens in Bezug auf die Anzahl Mole Benzothiophen-Ausgangsverbindung. Beispielsweise würden drei Millimol Bortrichlorid, die mit einem Millimol Benzothiophenverbindung zur Reaktion gebracht werden, drei molare Äquivalente Bortrichlorid bedeuten.

- 25 Der Begriff «Solvat» bedeutet ein Aggregat, das eines oder mehrere Moleküle des gelösten Stoffes, wie eine Verbindung der Formel I, mit einem Molekül Lösungsmittel enthält. Repräsentative Solvate werden mit Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und 1,2,3-Trichlorpropan gebildet.

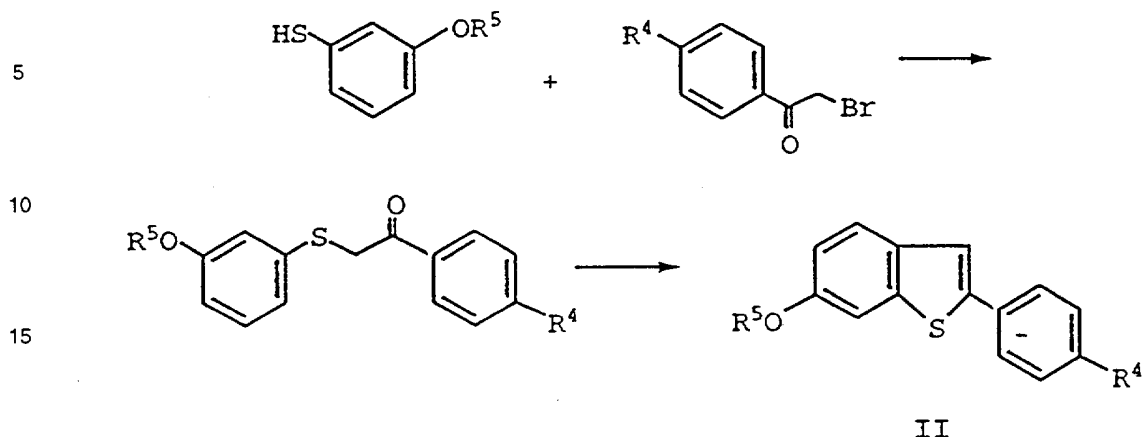
Das oben beschriebene Verfahren ist nützlich für die Synthese einer Reihe von Verbindungen mit antiöstrogener und antiandrogener Aktivität. Vergleiche US-Patente Nrn. 4 418 068 und 4 133 814.

- 30 Repräsentative Verbindungen der Formel I, welche Produkte des Verfahrens dieser Erfindung sind, schliessen die folgenden Verbindungen ein: 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-di-n-butylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-di-n-butylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-morpholinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-morpholinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen.

- 40 Das bevorzugte Produkt der obigen Verfahren ist die Verbindung der Formel I, in der R¹ Hydroxyl ist und R² und R³ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Piperidino-Gruppe bilden. Dieses ganz speziell bevorzugte Produkt ist 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen.

Die Verbindungen der Formeln II und III, die Ausgangsmaterialien der vorliegenden Erfindung, können unter Verwendung von Standardverfahren der organischen Synthese hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen der Formel II können mittels einer Synthese, die unten als Präparation I erläutert und in Schema I skizziert ist, leicht erhalten werden.

Schema I



25

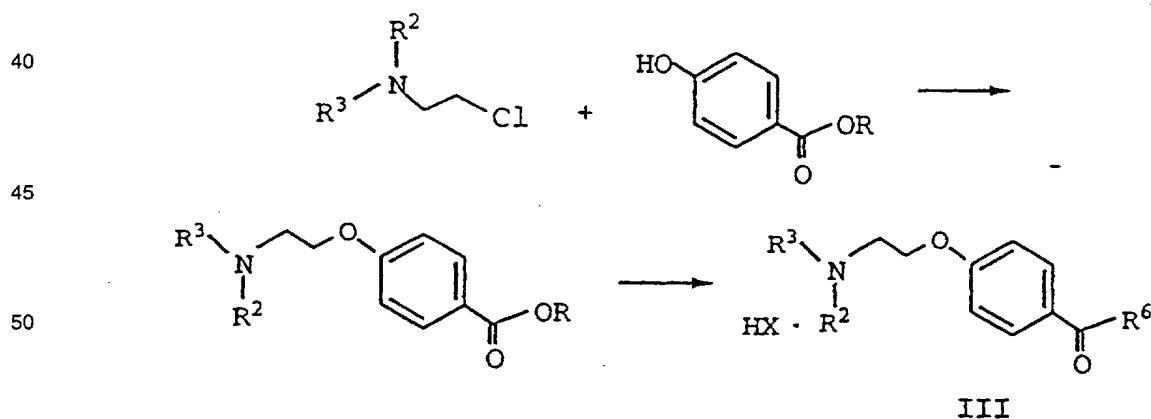
30

Die Verbindungen der Formel II, in denen R^4 und R^5 wie oben definiert sind, können dadurch hergestellt werden, dass zuerst ein 3-Alkoxybenzothiol mit Phenacyl oder 4-Alkoxyphenacylbromid in Gegenwart einer starken Base zur Reaktion gebracht wird. Geeignete Basen für diese Transformation schliessen die folgenden ein, sind aber nicht auf diese beschränkt: Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid. Die Reaktion wird typischerweise in Ethanol oder einer Mischung aus Wasser und Ethanol bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 50°C durchgeführt. Der nächste Schritt ist die Zyklisierung des Arylphenacylsulfids. Die Zyklisierung wird auf geeignete Weise durchgeführt durch Erhitzen des Arylphenacylsulfids in Polyphosphorsäure. Die Zyklisierung wird typischerweise bei einer Temperatur von etwa 80°C bis etwa 120°C , vorzugsweise zwischen 85°C und 90°C durchgeführt. Das Benzothiophen der Formel II wird typischerweise mittels Umkristallisation gereinigt. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel II, bei der R^4 Methoxy und R^5 Methyl ist, aus Ethylacetat umkristallisiert werden.

35

Das Acylierungsmittel des vorliegenden Verfahrens, eine Verbindung der Formel III, kann wie in Schema II gezeigt, hergestellt werden, wobei die Variablen R^2 , R^3 , R^6 und HX wie oben definiert sind und R ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ist.

Schema II



60

65

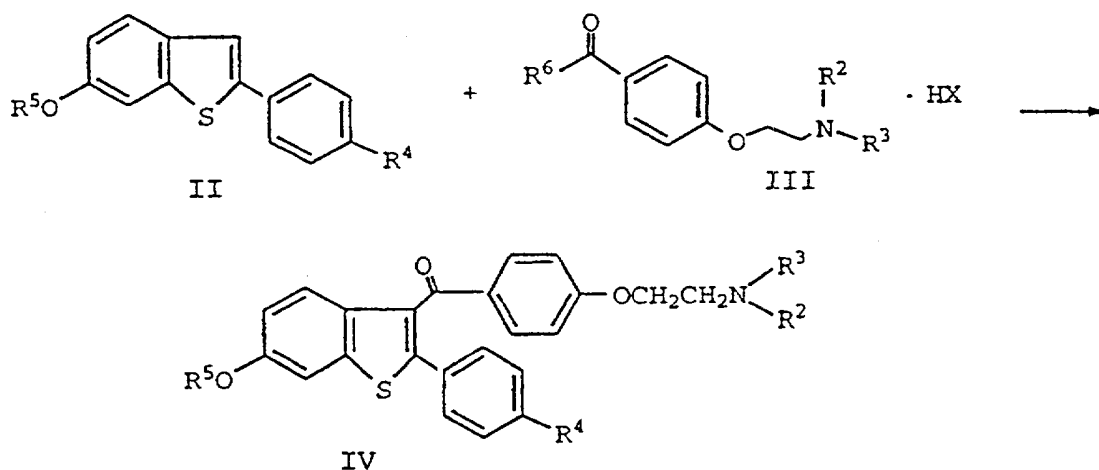
Im Allgemeinen wird ein 4-Hydroxybenzoesäure- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylester mit einem Chloretethylamin in Anwesenheit einer anorganischen Base alkyliert und die Estergruppe hydrolisiert, um Verbindungen der Formel III zu ergeben, in denen R^6 Hydroxyl ist. Beispiele von Chloretethylaminen, die für die Herstellung von Verbindungen der Formel I brauchbar sind, sind 1-(2-Chloretethyl)piperidin, 4-(2-Chloretethyl)morpholin und 1-(2-Chloretethyl)pyrrolidin. Geeignete anorganische Basen für diese Alkylierung schliessen Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat ein. Geeignete Lösungsmittel für diese Alkylierung sind nichtreaktive polare organische Lösungsmittel wie Methyläthylketon und Dimethylformamid. Der Ester wird unter Verwendung von synthetischen Standardverfahren hydrolisiert, wie z.B. durch Reaktion des alkylierten Zwischenprodukts mit einer wässrigen Säure oder Base. Beispielsweise wird der Ethylester durch Reaktion

mit 5N Natriumhydroxid mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol, leicht hydrolysiert. Ansäuern der Reaktion mit konzentrierter Salzsäure liefert die Verbindung der Formel III, worin R⁶ Hydroxyl ist, als das Hydrochloridsalz.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R⁶ Chlor oder Brom ist, können durch Halogenieren der Verbindungen der Formel II hergestellt werden, in denen R⁶ Hydroxyl ist. Geeignete Halogenierungsmittel schliessen Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortribromid, Triphosgen und Phosgen ein. Vorzugsweise ist R⁶ Chlor. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion schliessen Methylenchlorid, 1,2-Dichlorbenzol und 1,2-Dichlorethan ein. Vorzugsweise wird die Halogenierungsreaktion im gleichen Lösungsmittel durchgeführt, wie die nachfolgende Acylierungsreaktion. Eine katalytische Menge Dimethylformamid von etwa 0,05 bis etwa 0,25 Äquivalenten wird zur Chlorierungsreaktion zugegeben. Wenn die Reaktion in 1,2-Dichlorethan durchgeführt wird, ist die Reaktion nach etwa 2–5 Stunden bei etwa 47°C vollständig. Die Verbindungen der Formel III, in denen R⁶ Chlor ist, können als Feststoff oder als eine Lösung oder Mischung in Methylenchlorid, Chlorbenzol, 1,2-Dichlorbenzol oder 1,2-Dichlorethan gelagert werden. Vorzugsweise werden die Chlorierungsreaktion und die Acylierungsreaktion aufeinanderfolgend im gleichen Reaktionsgefäß ausgeführt.

Die 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophene können mittels Acylierung und nachfolgende Dealkylierung der phenolischen Gruppe in zwei voneinander getrennten Schritten oder aufeinanderfolgen in einer «Eintopf»-Reaktion hergestellt werden. Die schrittweise Synthese wird in den folgenden Abschnitten beschrieben. Das acylierte Benzothiophen-Zwischenprodukt, eine Verbindung der Formel IV, wird hergestellt wie in Schema III gezeigt, indem R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und HX wie oben definiert sind.

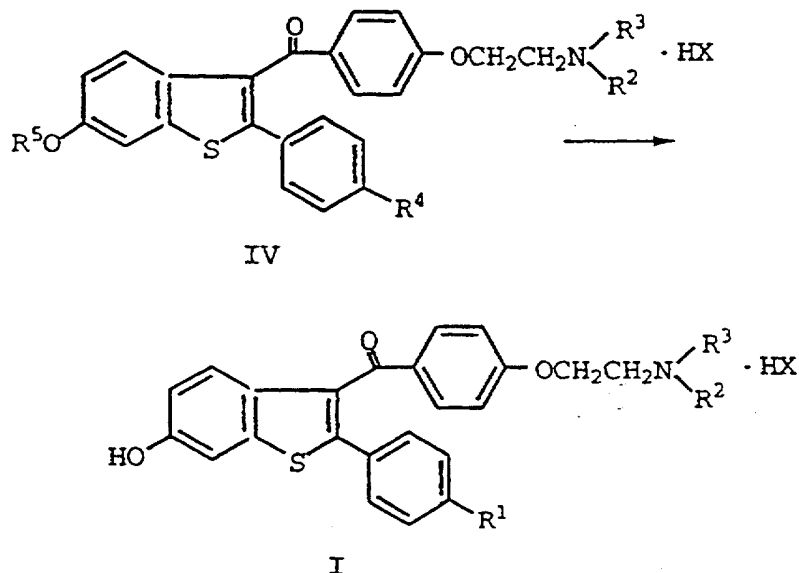
Schema III



Im Allgemeinen wird ein Benzothiophen-Zwischenprodukt II mit einer Verbindung der Formel III, unter Verwendung von Bortrichlorid oder Bortribromid als Acylierungskatalysator, acyliert. Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorbenzol, Brombenzol, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan und Fluorbenzol durchgeführt. Vorzugsweise wird die Acylierung in Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan durchgeführt. Speziell bevorzugt wird der Acylierungsschritt in Methylenchlorid durchgeführt. Die Geschwindigkeit der Acylierung der Verbindung der Formel II und die Geschwindigkeit der Dealkylierung der phenolischen Ether der Verbindungen der Formeln II und IV variiert mit der Wahl des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und der Wahl des Bortrihalogenids. Da die Verbindungen der Formel II, die eine oder mehrere ungeschützte phenolische Gruppen haben, unter diesen Bedingungen nicht leicht acylieren, muss das Ausmass der Dealkylierung minimiert werden. Weil Bortribromid für die Dealkylierung phenolischer Ether am meisten bevorzugt ist, ist das bevorzugte Bortrihalogenid für die Katalysierung der Acylierung Bortrichlorid. Für Bortrichlorid-katalysierte Reaktionen in Methylenchlorid kann die Acylierungsreaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden, mit minimaler Dealkylierung der Verbindungen der Formeln II und IV. In anderen Lösungsmitteln wird die Acylierungsreaktion bei tieferen Temperaturen wie -10°C bis 10°C durchgeführt, um die Menge der Dealkylierung des Reaktionsausgangsmaterials und des Produkts minimal zu halten. Wenn R⁶ Chlor ist, werden für die Acylierung mindestens zwei molare Äquivalente Bortrihalogenid-Reagens benötigt. Wenn die Benzoesäure als Acylierungsmittel verwendet wird (R⁶ = OH), werden typischerweise fünf Äquivalente Bortrihalogenid eingesetzt. Die Verbindung der Formel IV kann als das Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalz isoliert werden oder als die freie Base.

Im schrittweisen Verfahren wird das acylierte Zwischenprodukt (Verbindung der Formel IV) dealkyliert, um eine Verbindung der Formel I herzustellen, wie dies in Schema IV gezeigt ist, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und HX wie oben definiert sind.

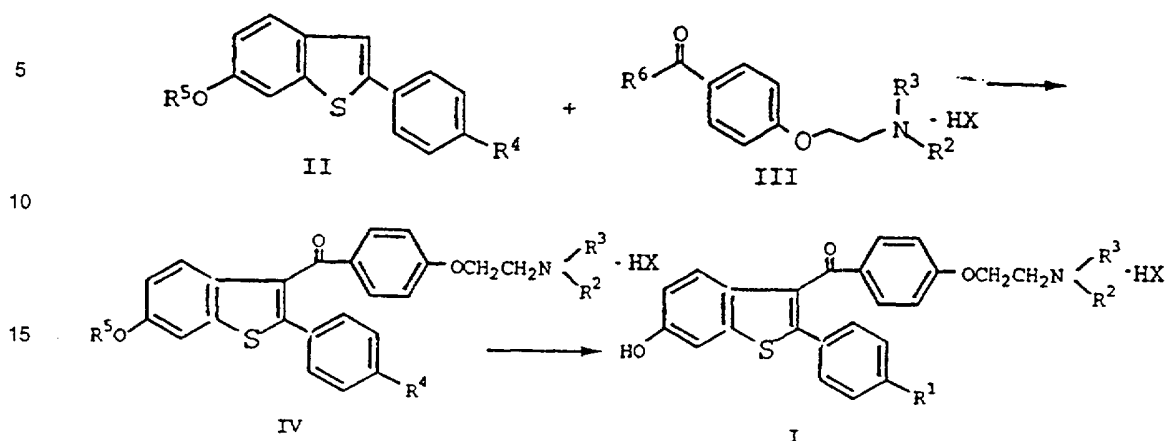
Schema IV



Die Verbindung der Formel I kann durch zur Reaktion bringen des Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalzes der Verbindung der Formel IV mit Bortribromid oder Bortrichlorid hergestellt werden. Das bevorzugte Bortrihalogenid für die Dealkylierung ist Bortribromid. Diese Dealkylierungsreaktion kann in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,2-Dichlorbenzol und Fluorbenzol durchgeführt werden. Das bevorzugte Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan. Wenn das Säureadditionssalz als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird die Menge an Nebenprodukt, das aus der Dealkylierung der Aminoethylgruppe stammt, auf ein Mindestmass verringert. Wenn als Lösungsmittel Methylenchlorid verwendet wird und das Borreagens Bortrichlorid ist, dann wird die Reaktion im Allgemeinen bei einer Temperatur von etwa 55°C bis etwa 75°C durchgeführt, wobei die Verbindung der Formel I ohne detektierbare Spaltung der Aminoethylgruppe hergestellt wird. In anderen Lösungsmitteln wie Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorbenzol und Fluorbenzol läuft die Dealkylierung leicht bei Umgebungstemperaturen ab. Beispielsweise wird die Reaktion mit 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel im Allgemeinen bei 25°C bis 35°C ausgeführt, ohne detektierbare Spaltung der Aminoethylgruppe. Mindestens vier Äquivalente des Bortrihalogenidreagens werden typischerweise verwendet, damit die Reaktion innerhalb sinnvoller Zeit vollständig ist.

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

Schema V



Die Benzothiophen-Verbindung der Formel II wird mit der Verbindung der Formel III in Anwesenheit von Bortrichlorid oder Bortribromid acyliert; Bortrichlorid ist im «Eintopf»-Verfahren bevorzugt. Die Reaktion kann in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel durchgeführt werden, wie Chloroform, Methylchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorbenzol und Fluorbenzol. Das bevorzugte Lösungsmittel für diese Synthese ist 1,2-Dichlorethan. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa -10°C bis etwa 25°C , vorzugsweise bei 0°C durchgeführt. Die Reaktion wird am Besten bei einer Konzentration der Benzothiophenverbindung der Formel II von etwa 0,2 M bis etwa 1,0 M durchgeführt. Die Acylierungsreaktion ist üblicherweise nach etwa zwei Stunden bis etwa 8 Stunden vollständig.

Das acylierte Benzothiophen, die Verbindung der Formel IV, wird ohne Isolieren in eine Verbindung der Formel I umgewandelt. Diese Umwandlung wird durch Zugabe zusätzlichen Bortrihalogenids und Erhitzen der Reaktionsmischung durchgeführt. Vorzugsweise werden zwei bis fünf molare Äquivalente Bortrichlorid zur Reaktionsmischung zugegeben, speziell bevorzugt drei molare Äquivalente. Diese Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa 25°C bis etwa 40°C , vorzugsweise bei 35°C , durchgeführt. Die Reaktion ist im Allgemeinen nach etwa 4 bis 48 Stunden vollständig. Die Acylierungs-/Dealkylierungs-Reaktion wird mit einem Alkohol oder einer Mischung von Alkoholen abgeschreckt. Geeignete Alkohole zur Verwendung bei der Unterdrückung der Reaktion schliessen Methanol, Ethanol und Isopropanol ein. Vorzugsweise wird die Alkylierungs-/Dealkylierungs-Reaktionsmischung zu einer 95:5-Mischung aus Ethanol und Methanol (3A) zugegeben. Das 3A Ethanol kann bei Raumtemperatur oder zum Rückfluss erhitzt sein, vorzugsweise bei Rückfluss. Wenn das Abstoppen derart durchgeführt worden ist, kristallisiert die Verbindung der Formel I in geeigneter Weise aus der gebildeten alkoholischen Mischung. Üblicherweise werden 1,25 bis 3,75 ml Alkohol pro Millimol Benzothiophen-Ausgangsmaterial verwendet.

Das kristalline Produkt dieses «Eintopf»-Verfahrens wird, falls BCl_3 verwendet wird, als das Solvat des Hydrochloridsalzes isoliert. Diese kristallinen Solvate werden unter einer Vielzahl von Bedingungen erhalten. Die Herstellung eines Solvats der Verbindung der Formel I, in der R^1 Hydroxyl und HX HCl ist, und in der R^2 und R^3 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Piperidinogruppe bilden, wurde zuvor beschrieben. Jones et al., J. Med. Chem., 27, 1057 (1984). Üblicherweise wird die Form des Produkts des vorliegenden Verfahrens durch die Wahl des Acylierungs-/Dealkylierungs-Lösungsmittels, des Bortrihalogenids und der Aufarbeitungsbedingungen bestimmt.

Ein speziell nützliches Solvat der Verbindung der Formel I ist das 1,2-Dichlorethansolvat. Dieses Solvat wird dadurch hergestellt, dass das «Eintopf»-Acylierungs-/Dealkylierungs-Verfahren in 1,2-Dichlorethan durchgeführt wird. Wenn R^1 Hydroxyl ist, R^2 und R^3 zusammen mit dem benachbarten Stickstoff eine Piperidinogruppe bilden und HX HCl ist, dann kann das 1,2-Dichlorethansolvat in zwei voneinander verschiedenen Formen vorliegen. Eine kristalline Solvatform, die als Kristallform I bezeichnet wird, wird durch Abschrecken der Bortrichlorid-katalysierten Acylierungs/Dealkylierungs-Reaktion mit Ethanol hergestellt. Vorzugsweise wird für die Herstellung dieser Kristallform eine Mischung aus Ethanol und Methanol (95:5) verwendet. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 1 gezeigte Röntgendiffraktionsmuster charakterisiert.

Tabelle 1. Röntgendiffraktionsmuster der Kristallform I

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

60 Die im kristallinen Material vorhandene Menge an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidino-ethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid beträgt etwa 87,1%, wie mittels des unten beschriebenen Hochauflösungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)-Tests bestimmt wurde. Die Menge des im kristallinen Material vorhandenen 1,2-Dichlorethans beträgt etwa 0,55 molare Äquivalente wie mittels Protonen-Kernresonanzspektroskopie (1H-NMR) ermittelt wurde.

65 Ein grosser, analytisch reiner Einkristall des 1,2-Dichlorethan-Solvats der Formel I für die Einkristall-

Röntgenanalyse wurde hergestellt. Dieser Einkristall wurde hergestellt indem eine gesättigte methanolische Lösung an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenhydrochlorid in eine mit 1,2-Dichlorethan gesättigte Atmosphäre gegeben wurde (vergleiche Beispiel 8). Eine Gesamtzahl von 8419 Reflexionen mit 2 θ weniger als 116° wurden gesammelt und zur Lösung der Struktur verwendet. Die Röntgenstruktur zeigt klar, dass das kristalline Material ein 1,2-Dichlorethansolvat mit einem 1:2-Verhältnis von Lösungsmittel zu gelösten Molekülen ist. Das theoretische Röntgendiffraktionsmusterspektrum des Pulvers, das aus den Einkristall-Röntgenwerten berechnet wurde, ist identisch mit demjenigen, welches in Tabelle 1 aufgeführt ist, was anzeigt, dass beide Solvate identisch sind.

Eine zweite kristalline Solvatform, bezeichnet als Kristallform II, ist ähnlich der Kristallform I. Diese zweite Form wird durch Abschrecken der Bortrichlorid katalysierten Acylierungs/Dealkylierungs-Reaktion, die in 1,2-Dichlorethan durchgeführt wurde, mit Methanol, hergestellt. Alternativ ergibt die Bortrichlorid-katalysierte Acylierungs/Dealkylierungs-Reaktion bei Verwendung von 1,2,3-Trichlorpropan als Lösungsmittel, ein 1,2,3-Trichlorpropansolvat dieser Form. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 2 gezeigte Röntgendiffraktionsmuster charakterisiert.

Tabelle 2. Röntgendiffraktionsmuster der Kristallform II

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
20	10.4311	22.64
	8.9173	10.73
	8.4765	5.31
25	8.0095	50.39
	7.3068	4.23
	6.6094	79.23
30	5.6196	22.34
	5.4223	89.86
	5.1959	11.81
35	5.0746	74.90
	4.8017	100.00
	4.7262	57.97
	4.6569	53.35
40	4.5378	96.75
	4.4376	10.83
	4.3397	56.89
45	4.2782	48.23
	4.2129	40.94
	4.1037	12.80
50	3.9880	14.76
	3.8863	8.17
	3.7999	42.13
	3.7662	57.09
55	3.6738	38.58
	3.5701	18.50
	3.5393	19.00
60	3.4622	39.57
	3.3867	5.02
	3.3321	4.33
65	3.2686	6.79

Tabelle 2. Röntgendiffraktionsmuster der Kristallform II

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	3.1535	14.86
	3.0450	13.58
	2.9028	12.30
10	2.8302	19.59
	2.7544	12.30
	2.6366	6.89

- 15 Die Menge des im kristallinen Material anwesenden 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorids beträgt etwa 86,8%. Die Menge des im kristallinen Material anwesenden 1,2-Dichlorethans beträgt etwa 6,5%, wie mittels Gaschromatographie bestimmt wurde.
- Eine andere kristalline solvatisierte Form wird als Kristallform III bezeichnet. Diese spezielle Form wurde mittels des Bortrichlorid-katalysierten Acylierungs-/Dealkylierungs-Verfahrens unter Verwendung von Methylenchlorid oder Chloroform als Lösungsmittel hergestellt. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 3 gezeigte Röntgendiffraktionsmuster charakterisiert.
- 20

Tabelle 3. Röntgendiffraktionsmuster der Kristallform III

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
25	10.3696	14.40
	8.9032	10.19
30	8.3125	7.61
	7.9818	41.03
	7.2036	7.3
	6.5411	74.18
35	6.2367	6.39
	5.5539	20.11
	5.3689	100.00
40	5.0272	95.92
	4.7085	89.13
	4.6406	73.37
45	4.6199	77.58
	4.5347	69.70
	4.4818	49.86
	4.2589	47.69
50	4.2067	44.43
	4.1659	44.16
	4.0957	11.96
55	3.9347	11.28
	3.7818	40.90
	3.7614	53.53
60	3.6375	36.68
	3.5773	20.11
	3.5037	25.14
65	3.4409	32.34

Tabelle 3. Röntgendiffraktionsmuster der Kristallform III

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	3.4270	39.54
	3.3088	12.64
	3.2611	9.65
10	3.1046	12.77
	3.0263	17.53
	2.8536	8.29
	2.8131	12.09
15	2.7309	8.97

Die im kristallinen Material anwesende Menge an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid beträgt etwa 80,4%, wie mittels HPLC-Analyse ermittelt wurde. Die Menge an Chloroform, die im kristallinen Material anwesend ist, beträgt etwa 0,42 molare Äquivalente, wie mittels Protonenkernelnresonanzspektroskopie (¹H-NMR) bestimmt wurde.

Diese kristallinen Solvate sind insbesondere geeignet zur Herstellung einer bevorzugten kristallinen Form von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, die nicht-solvatisiert ist. Diese nicht-solvatisierte Form ist wegen der Abwesenheit von Lösungsmitteln, das den Patienten beeinträchtigen könnte, für die Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen bevorzugt. Diese spezielle Kristallform kann durch Umkristallisieren des solvatisierten Hydrochloridsalzes, das mittels des Bortrichlorid-katalysierten Acylierungs-/Dealkylierungs-Verfahrens hergestellt wurde, erzeugt werden. Eine bevorzugte Verwendung der erfindungsgemässen Solvate ist in einem Umkristallisierungsverfahren, in dem das solvatisierte Hydrochloridsalz zu einer Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol oder einer Mischung aus Methanol und Wasser zugegeben wird. Mindestens ein Äquivalent Base wird für die Auflösung verwendet und um sicherzustellen, dass das Hydrochloridsalz in die freie Base umgewandelt wird. Gegebenenfalls wird zur gebildeten Lösung Aktivkohle zugegeben, um die Entfernung von Verunreinigungen zu erleichtern. Die Mischung wird gegebenenfalls filtriert, um die Aktivkohle, falls anwesend, und irgendwelche unlöslichen Verunreinigungen zu entfernen. Das Filtrat wird gegebenenfalls mit einem aliphatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel wie Hexan oder Heptan extrahiert, um das organische Lösungsmittel, welches in der Acylierungs-/Dealkylierungs-Reaktion verwendet wurde, zu entfernen. Der Extraktionsschritt ist erforderlich, wenn die Acylierungs-/Dealkylierungs-Reaktion in aromatischen Lösungsmitteln wie Fluorbenzol, Brombenzol und o-Dichlorbenzol durchgeführt wurde. Die Methanol-Lösung wird mit Salzsäure, wie gasförmige oder wässrige Salzsäure, angesäuert, wodurch Kristallisation von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen als nicht-solvatisiertes Hydrochloridsalz bewirkt wird. Die gebildete kristalline Aufschlämmung wird vorzugsweise bei Umgebungstemperatur während etwa einer bis etwa zwei Stunden gerührt, um vollständige Kristallisation sicherzustellen. Die nicht-solvatisierte kristalline Form wird mittels Filtration isoliert, gefolgt durch Trocknen im Vakuum. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 4 gezeigte Röntgendiffraktionsmuster charakterisiert.

Tabelle 4. Röntgendiffraktionsmuster der nicht-solvatisierten Kristallform

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
50	13.3864	71.31
	9.3598	33.16
	8.4625	2.08
55	7.3888	7.57
	6.9907	5.80
	6.6346	51.04
60	6.1717	29.57
	5.9975	5.67
	5.9135	9.87
65	5.6467	38.47

Tabelle 4. Röntgendiffraktionsmuster der nicht-solvatisierten Kristallform

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	5.4773	10.54
	5.2994	4.74
	4.8680	4.03
10	4.7910	5.98
	4.6614	57.50
	4.5052	5.75
	4.3701	9.03
15	4.2516	69.99
	4.2059	57.64
	4.1740	65.07
20	4.0819	12.44
	3.9673	22.53
	3.9318	100.00
25	3.8775	9.07
	3.7096	33.38
	3.6561	21.65
	3.5576	3.36
30	3.5037	7.97
	3.4522	18.02
	3.4138	4.65
35	3.2738	10.23
	3.1857	8.90
	3.1333	6.24
40	3.0831	9.43
	3.0025	12.13
	2.9437	4.96
	2.8642	7.70
45	2.7904	11.95
	2.7246	3.05
	2.6652	3.32
50	2.5882	7.30

Die im kristallinen Material anwesende Menge 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid beträgt mindestens 95%.

Ein zweites Verfahren für die Herstellung nicht-solvatisierten kristallinen Materials ist die Kristallisation gewisser solvatisierter Formen von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid. Im Allgemeinen wird das solvatisierte Hydrochloridsalz in einer heissen Lösung von etwa 50°C bis etwa der Rückflusstemperatur, die Methanol und Wasser enthält, wobei das Wasser etwa drei Volumenprozent bis etwa zehn Volumenprozent ausmacht, aufgelöst. Die gebildete Lösung kann filtriert werden, um unlösliche Verunreinigungen zu entfernen. Die Lösung oder das Filtrat wird mittels Destillation des Lösungsmittels konzentriert, wobei das nicht-solvatisierte kristalline Material gebildet wird. Dieses nicht-solvatisierte kristalline Material wird unter Verwendung von Standardtechniken wie Filtration und Trocknen isoliert. Dieses Kristallisationsverfahren aus heissem Methanol/Wasser kann für die Herstellung der nicht-solvatisierten Kristallform aus gewissen kristallinen Solvaten, in denen der Siedepunkt des Lösungsmittels im Solvat weniger als etwa 85°C beträgt, verwendet werden.

Das nicht-solvatisierte kristalline Material ist reiner als das Material, welches in den Verfahren gebildet wird, die in den Patenten beschrieben sind, auf die oben Bezug genommen wurde. Das vorliegende Material ist frei von Aluminiumverunreinigungen sowie von chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoff-

5 lösungsmitteln und aromatischen Lösungsmitteln. Diese nichtsolvatisierte Kristallform ist speziell bevorzugt für die Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen.

Die folgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung weiter. Die Beispiele sind aber nicht dazu gedacht, den Umfang der Erfindung in irgend einer Weise zu beschränken und sollten nicht so ausgelegt werden. Alle Experimente wurden unter positivem Druck trockenen Stickstoffs durchgeführt. Alle Lösungsmittel und Reagenzien wurden wie erhalten verwendet. Die Prozentangaben wurden üblicherweise auf Gewichtsbasis (w/w) berechnet; ausgenommen die HPLC-Lösungsmittel, welche auf einer

10 Volumenbasis (v/v) berechnet wurden. Protonenkernresonanz (¹H-NMR)-Spektren wurden auf einem Bruker AC-300 FTNMR-Spektrometer bei 300,135 MHz erhalten. Schmelzpunkte wurden mittels Differenzial-Scanning-Calorimetry (DSC) in einem TA-Instrument DCS 2920 unter Verwendung geschlossener Zellen und einer Heizgeschwindigkeit von 2°C/Minute bestimmt. Die Röntgenpulverdiffraktionsspektren wurden in einem Siemens D5000 Röntgenpulverdiffraktometer unter Verwendung von Kupferstrahlung und einem Si(Li)-Detektor erhalten.

Die Reaktionen wurden im Allgemeinen unter Verwendung von Hochauflösungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) auf Vollständigkeit überprüft. Die Reaktion, mittels der das Säurechlorid, die Verbindung der Formel III, in der R⁶ Chlor ist, hergestellt wird, wurde unter Verwendung einer Zorbax RX-C8 Säule (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm-Teilchen) überwacht, wobei mittels einer Mischung aus 60 mM Phosphat (KH₂PO₄) und 10 mM Oktansulfonat (pH 2,0)/ Acetonitril (60:40) eluiert wurde. Die Verbindung der Formel III wurde mit Methanol derivatisiert und unter Verwendung eines Methylester-Referenzstandards analysiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von etwa 0,3 ml der Säurechloridlösung zu 1 ml Methanol von HPLC-Qualität überwacht. Die gebildete Mischung wurde stark geschüttelt und es wurde ihr gestattet zu derivatisieren. Nach dreissig Minuten wurde Acetonitril (6 ml) zugegeben, gefolgt von Verdünnen auf 100 ml mit den oben beschriebenen Eluierungsmitteln.

Die Acylierungs-, Dealkylierungs- oder Acylierungs-/Dealkylierungs-Reaktionen wurden ebenfalls mittels HPLC auf Vollständigkeit überwacht. Eine Probe der Reaktionsmischung wurde unter Verwendung einer Zorbax RX-C8 Säule (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm-Teilchen) getestet, wobei mit einem Gradienten, wie unten gezeigt, eluiert wurde:

Lösungsmittel-System mit Gradient

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

A: 0,05 M HClO₄ (pH 2,0)

B: Acetonitril

Die Reaktionsmischung wurde analysiert, indem eine 0,1 ml bis 0,2 ml Probe mit einer 60:40-Mischung aus A/B auf 50 ml verdünnt wurde. Auf ähnliche Weise wurde eine Probe aus der Mutterlösung der Umkristallisation hergestellt.

Die Menge (Prozentangaben) an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid im kristallinen Material (Reinheit) wurde mittels des folgenden Verfahrens bestimmt. Eine Probe des kristallinen Feststoffs (5 mg) wurde in einen 100 ml Masskolben eingewogen und in einer 70/30 (v/v) Mischung an 75 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 2,0) und Acetonitril gelöst. Eine Teilmenge dieser Lösung (10 µl) wurde mittels Hochauflösungsflüssigkeitschromatographie unter Verwendung einer Zorbax RX-C8 Säule (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm Teilchen) und UV-Detektion (280 nm) geprüft. Das folgende Lösungsmittelsystem mit Gradient wurde verwendet:

Lösungsmittel-System mit Gradient (Reinheit)

	Zeit (Min.)	A (%)	B(%)
5	0	70	30
	12	70	30
	14	25	75
10	16	70	30
	25	70	30

A: 75 mM KH₂PO₄ Puffer (pH 2,0)

B: Acetonitril

Der Prozentanteil 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenhydrochlorid in der Probe wurde unter Verwendung der Peakfläche, der Steigung (m) und des Abschnitts (b) der Kalibrierungskurve nach der folgenden Gleichung berechnet:

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

Die Menge (Prozentanteil) Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder 1,2 Dichlorethan, welches im kristallinen Material anwesend ist, kann mittels Gaschromatographie bestimmt werden. Eine Probe des kristallinen Feststoffs (50 mg) wurde in einen 10 ml Messkolben gewogen und in einer Lösung aus 2-Butanol (0,025 mg/ml) in Dimethylsulfoxid gelöst. Eine Probe dieser Lösung wurde auf einem Gaschromatographen analysiert, unter Verwendung einer DB Wax Säule (30 m × 0,53 mm ID, 1 µm Teilchen) mit einem Säulenfluss von 10 ml/Min. und Flammenionisationsdetektion. Die Säulentemperatur wurde von 35°C während einer 12 Minuten-Zeitspanne auf 230°C erhitzt. Die Menge Lösungsmittel wurde durch Vergleich mit einem internen Standard (2-Butanol) bestimmt, wobei die folgende Formel verwendet wurde:

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

40 worin:

C = Verhältnis des Lösungsmittels in der Probe

D = mittleres Verhältnis des Standards für spezifische Lösungsmittel

E = mittleres Gewicht des Standards

F = Gewicht der Probe (mg)

45 G = Volumen der Probe (10 ml)

H = Volumen des Standards (10 000 ml)

I = Reinheit des Standards (%)

Präparation 1

50 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen

Eine Lösung von 3-Methoxybenzothiol (100 g) und Kaliumhydroxid (39,1 g) in Wasser (300 ml) wurde zu denaturiertem Ethanol (750 ml) zugegeben und die resultierende Mischung wurde auf 0°C abgekühlt. Die gekühlte Mischung wurde mit 4'-Methoxyphenacylbromid (164 g) in mehreren kleinen Portionen behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung während weiteren zehn Minuten gekühlt, dann wurde ihr gestattet, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Nach drei Stunden wurde die Mischung im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde mit Wasser (200 ml) behandelt. Die gebildete Mischung wurde mit Ethylacetat behandelt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2×), Natriumbicarbonatlösung (2×) und Natriumchloridlösung (2×) gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum zur Trockne eingedampft, was 202 g α-(3-Methoxyphenylthio)-4-methoxyacetophenon ergab. Dieses Rohprodukt wurde aus Methanol kristallisiert und mit Hexan gewaschen, was 158 g ergab. Schmelzpunkt 53°C.

60 Polyphosphorsäure (930 g) wurde auf 85°C erhitzt und mit dem obigen Zwischenprodukt (124 g) in kleinen Portionen während 30 Minuten behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde die gebildete Mischung bei 90°C gerührt. Nach weiteren 45 Minuten wurde es der Reaktionsmischung gestattet, auf

Raumtemperatur abzukühlen. Diese Mischung wurde mit zerstoßenem Eis behandelt, während die Mischung in einem Eisbad gekühlt wurde. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser (100 ml) behandelt, was eine schwach rosa Ausfällung bewirkte. Die Ausfällung wurde mittels Filtration isoliert, mit Wasser und Methanol gewaschen und unter Vakuum bei 40°C getrocknet, was 119 g 6-Methoxy-2-(methoxyphenyl)benzo[b]thiophen ergab. Dieses Rohprodukt wurde in heissem Methanol aufgeschlämmt, filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das gebildete feste Material wurde aus Ethylacetat (4 Liter) umkristallisiert, filtriert, mit Hexan gewaschen und unter Vakuum auf 68 g der Titelverbindung getrocknet. Der Schmelzpunkt betrug 187–190,5°C.

10 Präparation 2

Ethyl-4-(2-piperidinoethoxy)benzoat

Eine Mischung aus Ethyl-4-hydroxybenzoat (8,31 g), 1-(2-Chlorethyl)piperidin-monohydrochlorid (10,13 g), Kaliumcarbonat (16,59 g) und Methylethylketon (60 ml) wurde auf 80°C erhitzt. Nach einer Stunde wurde die Mischung auf etwa 55°C abgekühlt und mit zusätzlichem 1-(2-Chlorethyl)piperidin-monohydrochlorid (0,92 g) behandelt. Die resultierende Mischung wurde auf 80°C erhitzt. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (TLC) überwacht, wobei Silicagel-Platten und Ethylacetat/Acetonitril/Triethylamin (10:6:1, v/v) verwendet wurden. Zusätzliche Teile 1-(2-Chlorethyl)piperidinhydrochlorid wurden zugegeben, bis der 4-Hydroxybenzoatester, von dem ausgegangen worden war, verbraucht war. Nachdem die Reaktion vollständig war, wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (60 ml) behandelt, und es wurde ihr gestattet, auf Raumtemperatur abzukühlen. Die wässrige Schicht wurde verworfen und die organische Schicht unter Vakuum bei 40°C und 40 ml Quecksilber konzentriert. Das gebildete Öl wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

25 Präparation 3

4-(2-piperidinoethoxy)benzoesäure-hydrochlorid

Eine Lösung der wie in Präparation 2 beschriebenen hergestellten Verbindung (etwa 13,87 g) in Methanol (30 ml) wurde mit 5 N Natriumhydroxid (15 ml) behandelt und auf 40°C erhitzt. Nach 4½ Stunden wurde Wasser (40 ml) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 5–10°C gekühlt, und es wurde langsam konzentrierte Salzsäure (18 ml) zugegeben. Die Titelverbindung kristallisierte während des Ansäuerns. Dieses kristalline Produkt wurde mittels Filtration gesammelt und unter Vakuum bei 40–50°C getrocknet, was 83% Ausbeute an Titelverbindung ergab. Der Schmelzpunkt betrug 270–271°C.

35 Präparation 4

4-(2-Piperidinoethoxy)benzoylchlorid-hydrochlorid

Eine Lösung der wie in Präparation 3 beschriebenen hergestellten Verbindung (30,01 g) und Dimethylformamid (2 ml) in Methylenchlorid (500 ml) wurden mit Oxalylchlorid (10,5 ml) während eines Zeitraums von 30–35 Minuten behandelt. Nach Rühren während etwa 18 Stunden wurde die Reaktion mittels HPLC-Analyse auf Vollständigkeit untersucht. Zusätzliches Oxalylchlorid kann der Reaktion zugegeben werden, falls noch Carbonsäure vorhanden ist, von der ausgegangen wurde. Nach Vollständigkeit wurde die Reaktionslösung unter Vakuum zur Trockenheit eingedampft. Der Rest wurde in Methylenchlorid (200 ml) aufgelöst und die gebildete Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Dieses Auflösungs-/Verdampfungsverfahren wurde wiederholt, um die Titelverbindung als Feststoff zu erhalten. Die Titelverbindung kann als Feststoff oder als eine 0,2 M Lösung in Methylenchlorid (500 ml) gelagert werden.

Beispiel 1

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

Eine Mischung der Verbindung, die wie in Präparation 1 beschrieben hergestellt worden war, (8,46 g) und des Säurechlorids, das wie in Präparation 4 beschrieben hergestellt worden war, (10,0 g) in Methylenchlorid (350 ml) wurde auf etwa 20–25°C gekühlt. Die gekühlte Mischung wurde mit Bortrichlorid (2,6 ml) behandelt und die gebildete Mischung wurde mechanisch gerührt. Die Reaktion wurde mittels HPLC unter Verwendung des oben beschriebenen Tests überwacht. Nach 85 Minuten betrug die in situ HPLC-Ausbeute, basierend auf einem 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-Standard 88%.

Beispiel 2

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

Eine Lösung an 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid (2,0 g) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) wurde mit Bortrichlorid (2,0 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei 35°C während etwa 18 Stunden gerührt. Eine Mischung aus Ethanol und Me-

thanol (10 ml, 95:5, 3A) wurde mit der Reaktionsmischung von oben behandelt, was bewirkte, dass die alkoholische Mischung rückflussierte. Nachdem die Zugabe vollständig war, wurde die gebildete kristalline Aufschlammung bei 25°C gerührt. Nach einer Stunde wurde das kristalline Produkt filtriert, mit kaltem Ethanol (10 ml) gewaschen und bei 40°C unter Vakuum getrocknet, um 1,78 g der Titelverbindung zu ergeben. Das Röntgenpulverdiffraktionsmuster ist identisch mit demjenigen, welches in Tabelle 1 gezeigt ist. Schmelzpunkt 255°C.

Reinheit: 80,2%

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

10 Beispiel 3

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-benzo[b]thiophen-hydrochlorid
Methylenchlorid-Solvat (Kristallform III)

Eine Mischung der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (7,54 g) in Methylenchlorid (10 ml) und das wie in Präparation 4 beschriebenen hergestellte Säurechlorid (140 ml, 0,21 M Lösung in Methylenchlorid) wurde in ein abgedichtetes Reaktionsgefäß (Hastalloy Parr) gegeben. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit Bortrichlorid (7,2 ml) behandelt. Die gebildete Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach drei Stunden wurde die Reaktion in einem Eisbad während 10 Minuten gekühlt. Ein zweiter Teil des Bortrichlorids (4,8 ml) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben und die Mischung wurde auf 75°C erhitzt. Nach 2,5 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf etwa 15°C abgekühlt. Die gekühlte Mischung wurde mit Tetrahydrofuran (15 ml) und Methanol (45 ml) behandelt. Diese Mischung wurde während etwa einer Stunde bei 18°C gerührt, was einen kristallinen Feststoff ergab. Der kristalline Feststoff wurde mittels Filtration entfernt, mit gekühltem Methanol gespült (45 ml) und unter Vakuum bei 40°C während 18 Stunden getrocknet, was 12,5 g der Titelverbindung ergab. Das Röntgenpulverdiffraktionsmuster ist identisch mit demjenigen von Tabelle 3. Schmelzpunkt 207°C.

Reinheit: 81,8%

Methylenchlorid: 0,4 molare Äquivalente (¹H NMR)

Beispiel 4

30 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4(piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid
1,2-Dichlorethan-Solvat (Kristallform I)

Eine Mischung der wie in Präparation 3 beschriebenen hergestellten Verbindung (15 g) und Dimethylformamid (0,2 ml) in 1,2-Dichlorethan (250 ml) wurde auf 0°C gekühlt. Phosgen (8,25 ml) wurde in einen kalten, verkleideten Zugabe-Trichter (-10°C) kondensiert und über einen Zeitraum von zwei Minuten zur kalten Mischung zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf etwa 47°C erhitzt. Nach etwa 2½ Stunden wurde die Reaktion mittels HPLC auf Vollständigkeit geprüft. Zusätzliches Phosgen kann zugegeben werden, um die Reaktion zur Vollständigkeit zu bringen. Überschussphosgen wurde mittels Vakuumdestillation bei 30–32°C und 105–110 mm Hg entfernt.

Nach etwa 3–4 Stunden wurde die Reaktionslösung mit der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (13,52 g) behandelt. Die gebildete Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Bortrichlorid (12,8 ml) wurde in einen kalibrierten Zylinder kondensiert und zur kalten Reaktionsmischung zugegeben. Nach acht Stunden bei 0°C wurde die Reaktionslösung mit zusätzlichem Bortrichlorid (12,8 ml) behandelt. Die resultierende Lösung wurde auf 30°C erwärmt. Nach 15 Stunden wurde die Reaktion mittels HPLC auf Vollständigkeit überprüft.

Eine Mischung aus Ethanol und Methanol (125 ml, 95:5, 3A) wurde zum Rückfluss erhitzt und mit der Reaktionslösung von oben während eines Zeitraums von 60 Minuten behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Acylierungs-/Demethylierungs-Reaktionskolben mit zusätzlichem 3A Alkohol (30 ml) gespült. Es wurde der gebildeten Aufschlammung gestattet, unter Rühren auf Raumtemperatur abzukühlen. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde das kristalline Produkt filtriert, mit 3A Ethanol (75 ml) gewaschen und bei 40°C unter Vakuum getrocknet, was 25,9 g der Titelverbindung ergab. Das Röntgenpulverdiffraktionsmuster ist in Tabelle 1 beschrieben. Schmelzpunkt 261°C.

Reinheit: 87,1%

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

55

Beispiel 5

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

Eine Mischung aus der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (2,92 g), der wie in Präparation 4 beschriebenen hergestellten Verbindung (3,45 g) und 1,2-Dichlorethan (52 ml) wurde auf etwa 0°C gekühlt. Bortrichloridgas wurde in einen kalten kalibrierten Zylinder (2,8 ml) kondensiert und zur kalten Mischung, die oben beschrieben wurde, zugegeben. Nach acht Stunden bei 0°C wurde die Reaktionsmischung mit zusätzlichem Bortrichlorid (2,8 ml) behandelt. Die gebildete Lösung wurde auf 35°C erwärmt. Nach 16 Stunden war die Reaktion vollständig.

Methanol (30 ml) wurde mit der Reaktionsmischung von oben während eines Zeitraums von 20 Minuten behandelt, was das Methanol zum Rückfließen brachte. Die gebildete Aufschlämmung wurde bei 25°C gerührt. Nach einer Stunde wurde das kristalline Produkt filtriert, mit kaltem Methanol (8 ml) gewaschen und bei 40°C unter Vakuum getrocknet, was 5,14 g der Titelverbindung ergab. Das Röntgenpulverdiffraktionsmuster ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Schmelzpunkt 225°C.

Reinheit: 86,8%

1,2-Dichlorethan: 6,5% (Gaschromatographie)

Beispiel 6

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

Die wie in Beispiel 4 beschriebene hergestellte Verbindung (4,0 g) wurde in Methanol (30 ml) bei Raumtemperatur aufgeschlämmt. Die gebildete Mischung wurde mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (0,313 g) in Methanol (10 ml) behandelt. Nach vollständiger Auflösung wurde der Lösung Aktivkohle (0,4 g, Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Aufschlämmung durch Whatman #1 Filterpapier filtriert, welches mit Diatomeenerde (Hyflo Super Cel®, Aldrich Chem. Co.) vorbeschichtet worden war. Der Filterkuchen wurde mit Methanol (10 ml) gespült. Das kombinierte Filtrat wurde (tropfenweise) mit 2N Salzsäure (4 ml) behandelt. Die gebildete Aufschlämmung wurde während 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit kaltem Methanol (14 ml, 0°C) gespült und unter Vakuum bei 60°C während etwa 18 Stunden getrocknet, was 3,00 g eines schmutzig-weißen freifliessenden Pulvers ergab. Das Röntgenpulverdiffraktionsmuster war das gleiche, wie in Tabelle 4 gezeigt. Schmelzpunkt 262°C.

Reinheit: 99,1%

Verwandte Substanzen: 0,85%

Beispiel 7

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

Eine gesättigte Lösung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid wurde durch Rühren einer Aufschlämmung der wie in Beispiel 6 beschriebenen hergestellten Verbindung in Methanol bei Raumtemperatur über Nacht hergestellt. Diese Mischung wurde filtriert (Whatman #1 Filterpapier). Ein Teil des Filtrats (20–25 ml) wurde in einen 50 ml Erlenmeyer-Kolben gegeben. Dieser Kolben wurde innerhalb eines Glasgefäßes (8,0 cm × 10,2 cm resp. 3,5 Inch × 4 Inch) platziert, welches 1,2-Dichlorethan (etwa 10 ml) enthielt. Das Gefäß wurde versiegelt und die Kombination wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden waren Einzelkristalle aus der Methanollösung kristallisiert. Diese Kristalle wurden filtriert und unter Vakuum getrocknet. Schmelzpunkt 273°C. Die Kristallstruktur wurde mit einem Siemens R3m/V-automatisierten Vierringdiffraktometer mit monochromatischer Kupferstrahlung ($\lambda = 1,5417 \text{ \AA}$) ermittelt. Die Kristallstruktur wurde unter Verwendung der Direktverfahrensroutine TREF der SHELXTL PLUS Programmbibliothek gelöst. Die Hochauflösung der vollständigen Matrix wurde mittels anisotrophischer Temperaturfaktoren für alle Atome ausgeführt, mit Ausnahme der Wasserstoffatome, welche bei berechneten Positionen mit isotropen Temperaturfaktoren eingeschlossen wurden. Der letztendliche R-Faktor betrug 8,02%. Die Kristalldaten sind unten aufgeführt.

Kristalldaten

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

Die Röntgenstruktur zeigt klar, dass das kristalline Material ein 1,2-Dichlorethansolvat mit einem 1:2-Verhältnis der Moleküle von 1,2-Dichlorethan zu Molekülen von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid ist.

Beispiel 8

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

5 Eine Mischung der wie in Präparation 1 beschriebenen hergestellten Verbindung (2,70 g), der wie in
Präparation 4 beschriebenen hergestellten Verbindung (3,60 g) und 1,2,3-Trichlorpropan (50 ml) wurde mit
Bortrichlorid (2,6 ml) behandelt. Nach drei Stunden bei 20–25°C wurde die Reaktionsmischung mit zu-
sätzlichem Bortrichlorid (2,6 ml) behandelt. Nach etwa 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit
10 Tetrahydrofuran (15 ml) behandelt, gefolgt von der langsamen Zugabe von Methanol (15 ml). Nachdem
diese Zugaben vollständig waren, wurde die gebildete Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach ei-
ner Stunde wurde der kristalline Feststoff mittels Filtration gesammelt, mit kaltem Methanol (10 ml) ge-
waschen und bei 50°C unter Vakuum getrocknet, was 4,13 g der Titelverbindung ergab. Das Röntgen-
pulverdiffraktionsmuster war identisch demjenigen, welches in Tabelle 2 beschrieben ist. Schmelzpunkt
236°C.

15 Reinheit: 78,9%
1,2,3-Trichlorpropan: 0,5 molare Äquivalente (¹H NMR)

Beispiel 9

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid
20 Chloroform-Solvat (Kristallform III)

Die Titelverbindung (4,42 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens
hergestellt, mit der Ausnahme, dass das Lösungsmittel der Reaktion Chloroform (50 ml) war. Das Mus-
ter der Röntgenpulverdiffraktion war identisch mit demjenigen, das in Tabelle 3 berichtet wird. Schmelz-
25 punkt 258°C.

Reinheit: 80,4%
Chloroform: 0,42 molare Äquivalente (¹H NMR)

Beispiel 10

30 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid

Eine Lösung von Natriumhydroxid (0,313 g) in Methanol (10 ml) wurde mit zusätzlichem Methanol
(50 ml) verdünnt. Diese Lösung wurde mit der wie in Beispiel 5 beschriebenen hergestellten Verbindung
(4,0 g) behandelt. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert (Whatman #1 Filter-
35 papier) und das Filterpapier mit Methanol (3 ml) gespült. Das Filtrat wurde mit 2 N Salzsäure (4 ml) be-
handelt, was eine kristalline Aufschlämmung ergab. Nach 1½ Stunden wurde dieses kristalline Produkt
filtriert, mit Methanol (5 ml) gewaschen und bei 45–50°C unter Vakuum getrocknet, was 2,103 g der Ti-
telverbindung ergab. Das Muster der Röntgenpulverdiffraktion war das gleiche wie jenes, das in Tabelle
4 gezeigt wird. Schmelzpunkt 261°C.

40 Reinheit: 96,5%

Beispiel 11

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

45 Eine Mischung der wie in Beispiel 4 beschriebenen hergestellten Verbindung (50 g) in Methanol (1125 ml)
und Wasser (60 ml) wurde zum Rückfluss erhitzt, bis die Auflösung vollständig war. Die heisse Lösung
wurde filtriert (Whatman #1 Filterpapier) und der Rückstand wurde mit Methanol (200 ml) gewaschen.
Das kombinierte Filtrat wurde mittels Destillation konzentriert, wobei 1207 ml Destillat entfernt wurden.
Während der Destillation trat Kristallisation ein. Die gebildete Aufschlämmung wurde auf Raumtemperatur
50 abkühlen gelassen und dann filtriert. Das kristalline Material wurde mit kaltem (0°C) Methanol (170 ml)
gewaschen. Dieses Material wurde unter Vakuum bei 60°C während etwa 18 Stunden unter leichtem
Stickstoffstrom getrocknet, was 38,79 g eines bräunlichen, freifliessenden Feststoffs ergab. Das Röntgen-
diffraktionsmuster war das gleiche wie das in Tabelle 4 gezeigte. Schmelzpunkt 275,6°C.

Reinheit: 99,4%
55 Restmethanol: < 0,6% (GC)
Verwandte Substanzen: 0,51% (HPLC)

Patentansprüche

60 1. Kristallines Solvat von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thio-
phen-hydrochlorid.
2. Kristallines Solvat gemäss Anspruch 1, welches das folgende Röntgendiffraktionsmuster zeigt, das
mit Kupferstrahlung erhalten wurde:

65

	d-Linien-Abstand 10 ⁻¹⁰ m (Angstrom)	I/I ₀ (× 100)
5	10.4311	22.64
	8.9173	10.73
	8.4765	5.31
	8.0095	50.39
10	7.3068	4.23
	6.6094	79.23
	5.6196	22.34
15	5.4223	89.86
	5.1959	11.81
	5.0746	74.90
20	4.8017	100.00
	4.7262	57.97
	4.6569	53.35
	4.5378	96.75
25	4.4376	10.83
	4.3397	56.89
	4.2782	48.23
30	4.2129	40.94
	4.1037	12.80
	3.9880	14.76
35	3.8863	8.17
	3.7999	42.13
	3.7662	57.09
	3.6738	38.58
40	3.5701	18.50
	3.5393	19.00
	3.4622	39.57
45	3.3867	5.02
	3.3321	4.33
	3.2686	6.79
50	3.1535	14.86
	3.0450	13.58
	2.9028	12.30
	2.8302	19.59
55	2.7544	12.30
	2.6366	6.89

60 3. Kristallines Solvat gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es ein 1,2-Dichlorethan-Solvat oder ein 1,2,3-Trichlorpropan-Solvat ist.

4. Kristallines Solvat gemäss Anspruch 1, welches das folgende Röntgendiffraktionsmuster zeigt, welches mit Kupferstrahlung erhalten wurde:

65

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

5. Kristallines Solvat gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es ein 1,2-Dichlorethan-Sol-
 vat ist.

65