



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 26 513 T2** 2004.09.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 827 959 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 26 513.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 306 546.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **27.08.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.03.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.12.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.09.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 333/56**

**C07D 409/12, A61K 31/38, A61K 31/44,  
A61K 31/445**

(30) Unionspriorität:

**25124 P                      29.08.1996                      US**

(73) Patentinhaber:

**Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US**

(74) Vertreter:

**Spott & Weinmiller, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Palkowitz, Alan David, Carmel, Indiana 46032, US**

(54) Bezeichnung: **Benzo[B]thiophenverbindungen,Zwischenprodukte,Verfahren,Zusammensetzungen und Metho-  
de**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

### Beschreibung

[0001] Osteoporose beschreibt eine Krankheitsgruppe, die aus unterschiedlichen Ätiologien hervorgeht, die aber durch den Nettoverlust an Knochenmasse pro Volumeneinheit gekennzeichnet ist. Die Konsequenz dieses Verlusts an Knochenmasse und die daraus resultierende Knochenfraktur ist das Versagen des Skeletts, eine angemessene Unterstützung für den Körper bereitzustellen. Einer der bekanntesten Typen der Osteoporose ist der, der mit der Menopause zusammenhängt. Die meisten Frauen verlieren etwa 20% bis etwa 60% der Knochenmasse im Trabekelkompartiment des Knochens innerhalb von 3 bis 6 Jahren nach dem Einstellen der Menstruation. Dieser rapide Verlust geht im allgemeinen mit einer Erhöhung der Knochenresorption und Bildung einher. Jedoch ist der resorptive Zyklus dominanter und das Ergebnis ist ein Nettoverlust an Knochenmasse. Osteoporose ist eine bekannte und ernste Erkrankung bei postmenopausalen Frauen.

[0002] Es gibt alleine in den Vereinigten Staaten geschätzte 25 Millionen Frauen, die von dieser Erkrankung betroffen sind. Die Folgen von Osteoporose sind für die Person schwerwiegend und sind für einen großen ökonomischen Verlust aufgrund ihrer chronischen Erscheinung und dem Bedarf für eine ausgiebige und langanhaltende Versorgung (Krankenhausaufenthalt und Heimpflege) dieser Krankheitsfolgen verantwortlich. Dies trifft insbesondere für ältere Patienten zu. Dazu kommt, obwohl Osteoporose im allgemeinen nicht als lebensbedrohender Zustand angesehen wird, daß die Sterblichkeitsrate von 20% bis 30% mit Hüftfrakturen bei älteren Frauen zusammenhängt. Ein großer Prozentsatz dieser Sterblichkeitsrate kann direkt mit postmenopausaler Osteoporose zusammenhängen.

[0003] Das anfälligste Gewebe im Knochen für die Wirkungen der postmenopausalen Osteoporose ist der Trabekelknochen. Dieses Gewebe wird oft als spongiöser oder schwammiger Knochen bezeichnet und konzentriert sich insbesondere an den Enden des Knochens (nahe den Gelenken) und in der Wirbelsäule. Das Trabekelgewebe ist durch kleine Osteoidstrukturen gekennzeichnet, die miteinander verbunden sind, wie auch durch das festere und dichtere cortikale Gewebe, das die äußere Oberfläche und den zentralen Schaft des Knochens aufbaut. Dieses untereinander verbundene Netzwerk an Trabekeln vermittelt eine laterale Unterstützung für die äußere cortikale Struktur und ist für die biomechanische Stärke der Gesamtstruktur entscheidend. Bei der postmenopausalen Osteoporose ist es primär die Nettoresorption und der Verlust der Trabekel, die zum Versagen und zur Fraktur des Knochens führen. In Anbetracht des Verlusts der Trabekel bei postmenopausalen Frauen ist es nicht überraschend, daß die meisten herkömmlichen Frakturen die sind, die bei Knochen vorkommen, welche stark von der Trabekelunterstützung abhängen, beispielsweise die Wirbel, der Hals der gewichttragenden Knochen, wie der Oberschenkel und der Unterarm. Tatsächlich sind Hüftfraktur, Schenkelhalsfrakturen und Wirbelbruchfrakturen Merkmale der postmenopausalen Osteoporose.

[0004] Die am allgemeinsten akzeptierte Methode zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist die Östrogenersatztherapie. Obwohl die Therapie allgemein erfolgreich ist, ist die Patientenakzeptanz der Therapie gering, da die Östrogenbehandlung häufig unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft. Eine zusätzliche Behandlungsmethode wäre die Verabreichung einer Bisphosphonatverbindung, beispielsweise Fosamax® (Merck & Co., Inc.).

[0005] Vor der Menopause weisen die meisten Frauen eine geringere Häufigkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen auf, als gleichaltrige Männer. Nach der Menopause erhöht sich jedoch langsam die Rate der kardiovaskulären Erkrankung bei Frauen, um die beim Mann beobachtete zu erreichen. Dieser Schutzverlust wurde dem Verlust an Östrogen und insbesondere dem Verlust der Fähigkeit des Östrogens zugeschrieben, die Serumlipidspiegel zu regulieren. Die Art der Fähigkeit des Östrogens, die Serumlipidspiegel zu regulieren, ist nicht gut verstanden, aber Erkenntnisse deuten darauf hin, daß Östrogen die Rezeptoren für Lipid niedriger Dichte (LDL) in der Leber hochregulieren kann, um überschüssiges Cholesterin zu entfernen. Zusätzlich scheint Östrogen eine Wirkung auf die Biosynthese von Cholesterin und andere nützliche Effekte auf die kardiovaskuläre Gesundheit zu haben.

[0006] Es wurde in der Literatur berichtet, daß die Serumlipidkonzentrationen bei postmenopausalen Frauen mit einer Östrogenersatztherapie auf die Konzentrationen des prämenopausalen Zustands zurückkehren. Daher scheint Östrogen eine sinnvolle Behandlung für diesen Zustand zu sein. Jedoch sind die Nebenwirkungen der Östrogenersatztherapie nicht für jede Frau akzeptabel, was die Verwendung dieser Therapie limitiert. Eine ideale Therapie für diesen Zustand wäre ein Mittel, das die Serumlipidspiegel auf eine ähnliche Weise reguliert, wie dies Östrogen tut, dem aber die Nebenwirkungen und Risiken fehlen, die mit einer Östrogentherapie zusammenhängen.

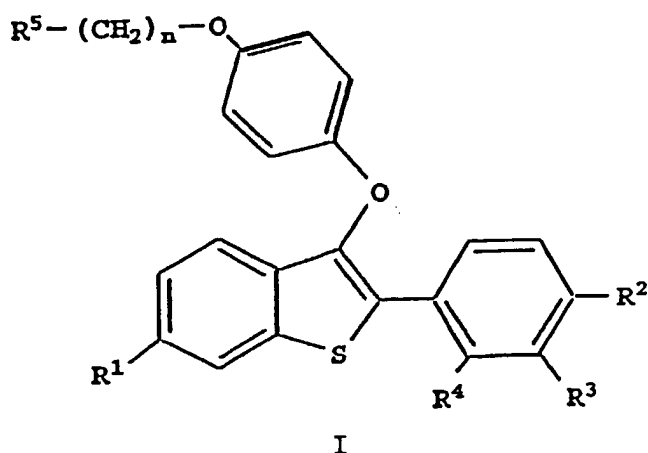
[0007] Die EP 0 731 100 A, EP 0 652 005 A, EP 0 605 193 A, EP 0 617 030 A, EP 0 584 952 A, US 5 492 922 A und US 5 484 798 A beschreiben jeweils Benzothiophenverbindungen mit einer Aminoalkoxyphenylgruppe, die über eine Linkergruppe an die Position 3 des Benzothiophenrings gebunden ist und die ferner eine 4-substituierte oder unsubstituierte an der Position 2 des Benzothiophenrings gebundene Phenylgruppe aufweisen. Die Verbindungen sind unterschiedlich zur Behandlung von Zuständen indiziert, die mit dem postmenopausalen Syndrom, der Endometriose, der Hypercholesterinämie, der Osteoporose und der Restenose assoziiert sind.

[0008] Die US 5 474 962 A betrifft Benzothiophenverbindungen mit einer Aminoalkoxyphenylgruppe, die über eine Linkergruppe an die Position 3 des Benzothiophenrings gebunden ist und die ferner an der Position 2 des Benzothiophenrings durch ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine wahlweise substituierte Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe substituiert sind. Die Verbindungen sind zur Behandlung der Östrogen-abhängigen Erkrankungen indiziert.

[0009] Als Reaktion auf den klaren Bedarf für neue pharmazeutische Mittel, die zur Linderung der Symptome unter anderem des postmenopausalen Syndroms fähig sind, liefert die vorliegende Erfindung Benzo[b]thiophenverbindungen, pharmazeutische Formulierungen hiervon und Verfahren zur Verwendung solcher Verbindungen zur Behandlung des postmenopausalen Syndroms und anderer mit Östrogen zusammenhängender pathologischer Zustände, wie die später erwähnten.

[0010] Daher wäre ein signifikanter Beitrag in der Technik die Bereitstellung von neuen Benzo[b]thiophenverbindungen, die beispielsweise zur Hemmung, Behandlung oder Prävention der Erkrankungszustände brauchbar sind, wie dies hierin angegeben ist.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R<sup>1</sup> für -H, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -OCOAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -O(CO)OAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl), -O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) oder -OSO<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) steht,

R<sup>2</sup> für -H, -F, -Cl, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -OCOAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -O(CO)OAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) oder -OSO<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig für -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -OCOAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -O(CO)OAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl), -O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) oder -OSO<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) steht, mit der Maßgabe, daß R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> nicht beide für Wasserstoff stehen,

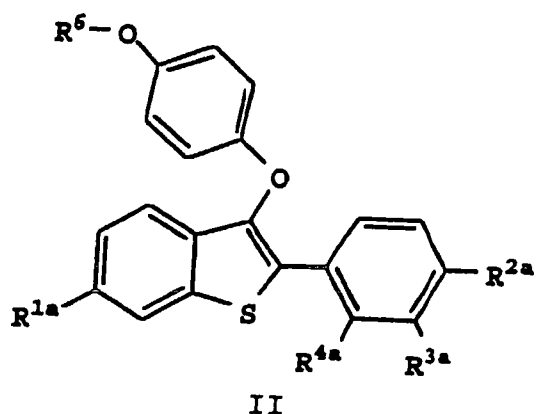
n für 2 oder 3 steht, und

R<sup>5</sup> für 1-Piperidinyl, 1-Pyrrolidinyl, Methyl-1-pyrrolidinyl, Dimethyl-1-pyrrolidinyl, 4-Morpholino, Dimethylamino, Diethylamino oder 1-Hexamethylenimino steht,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon.

[0012] Ebenfalls von der vorliegenden Erfindung werden Verfahren zur Verwendung der Verbindungen der Formel I, Formulierungen, die die Verbindungen der Formel I enthalten und Zwischenprodukte bereitstellt, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel I brauchbar sind.

[0013] Die vorliegende Erfindung liefert auch Zwischenproduktverbindungen der Formel II, die zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindungen brauchbar sind



worin

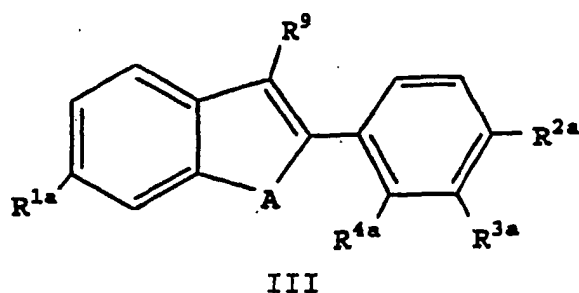
$R^{1a}$  für -H oder  $-OR^7$  steht,

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  unabhängig für -H, -F, -Cl, oder  $-OR^7$  stehen, mit der Maßgabe, daß  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen,

$R^6$  für -H oder  $-R^8$  steht, und

$R^7$  und  $R^8$  für Hydroxyschutzgruppen stehen, die selektiv in Gegenwart voneinander entfernt werden können.

[0014] Die vorliegende Erfindung liefert auch Zwischenproduktverbindungen der Formel III, die zur Herstellung der pharmazeutisch wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung brauchbar sind



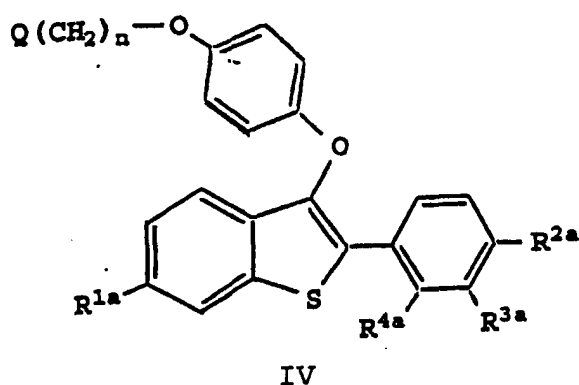
worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$  und  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen,

A für Schwefel oder Sulfoxid steht, und

$R^9$  für Halogen steht.

[0015] Die vorliegende Erfindung liefert auch Zwischenproduktverbindungen der Formel IV, die zur Synthese der pharmazeutisch wirksamen Verbindungen der Formel I brauchbar sind



worin  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$  und  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$  und n die vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen, und

Q für eine Abgangsgruppe steht.

[0016] Die vorliegende Erfindung liefert ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen der Formel I und wahlweise eine wirksame Menge eines zusätzlichen therapeutischen Mittels enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Östrogen, Progestin, Bisphosphonat, PTH und Unterkombinationen hiervon, und die Verwendung solcher Verbindungen und/oder Unterkombinationen zumindest zur Hemmung des Knochenverlusts oder der Knochenresorption, insbesondere Osteoporose, der kardiovaskulären patholo-

gischen Zustände, einschließlich Hyperlipidämie, und der verwandten kardiovaskulären Pathologien.

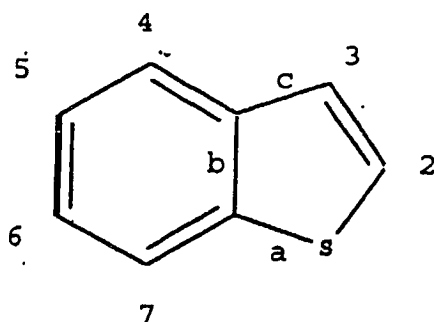
[0017] Allgemeine Ausdrücke, die in der Beschreibung der hierin beschriebenen Verbindungen verwendet werden, haben ihre gewöhnlichen Bedeutungen. Beispielsweise steht "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl" für gerade oder verzweigte aliphatische Ketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einschließlich Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl und dergleichen. Ähnlich steht der Ausdruck "-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl)" für eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkylgruppe, die über ein Sauerstoffatom gebunden ist, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und dergleichen. Von diesen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkoxygruppen ist Methoxy bevorzugt.

[0018] Der Ausdruck "substituiertes Phenyl" bezieht sich auf eine Phenylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Chlor, Fluor, Trichlor- oder Trifluormethyl und dergleichen. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkoxy" bezieht sich auf eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke gebunden ist, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und dergleichen. Von diesen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkoxygruppen ist Methoxy sehr bevorzugt.

[0019] Der Ausdruck "hemmen" umfaßt die allgemein anerkannte Bedeutung, die die Verhinderung, Vermeidung, Unterdrückung und Verlangsamung, das Anhalten oder die Umkehr des Fortschreitens oder der Schwere, oder die Linderung eines entstehenden Symptoms oder Effekts umfaßt.

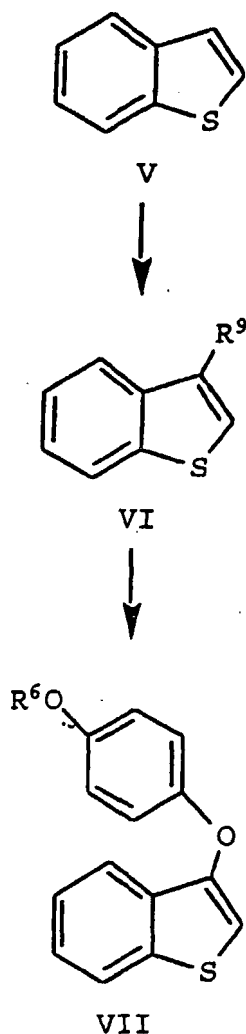
[0020] Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxybenzo[b]thiophenhydrochlorid, worin beispielsweise R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen, R<sup>3</sup> für Methoxy steht, n für 2 steht, R<sup>5</sup> für Piperidinyl steht und das Hydrochloridsalz hiervon, 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxybenzo[b]thiophenhydrochlorid, worin beispielsweise R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen, R<sup>3</sup> für Hydroxy steht, n für 2 steht, R<sup>5</sup> für Piperidinyl steht und das Hydrochloridsalz hiervon, 2-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxybenzo[b]thiophenhydrochlorid, worin R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen, R<sup>2</sup> für Methoxy steht, R<sup>3</sup> für Fluor steht, n für 2 steht, R<sup>5</sup> für Piperidinyl steht und das Hydrochloridsalz hiervon und 2-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxybenzo[b]thiophenhydrochlorid, worin beispielsweise R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen, R<sup>2</sup> für Hydroxy steht, R<sup>3</sup> für Fluor steht, n für 2 steht, R<sup>5</sup> für Piperidinyl steht und das Hydrochloridsalz hiervon.

[0021] Die Verbindungen der Formel I sind Derivate von Benzo[b]thiophen, das gemäß dem Ring Index, The American Chemical Society folgendermaßen nummeriert ist:



[0022] Die Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> für -H steht, werden durch den im folgenden in Schema I gezeigte Syntheseweg hergestellt. Unter Verwendung dieses Wegs wird eine Abgangsgruppe, nämlich R<sup>9</sup> (worin R<sup>9</sup> typischerweise für ein Halogen steht) an die Position 3 von im Handel erhältlichem Thianaphthalin (Formel V) unter Bildung einer Verbindung der Formel VI angebracht, die dann mit einem 4-(geschütztes Hydroxy)-Phenol unter Bildung der Verbindungen der Formel VII gekuppelt wird.

Schema I



worin  $R^6$  für eine Hydroxyschutzgruppe ( $R^8$ ) steht, die selektiv entfernt werden kann, und  $R^9$  für ein Halogen steht.

[0023] Die Verbindung der Formel V ist im Handel erhältlich. Im ersten Schritt von Schema I wird eine geeignete Abgangsgruppe an die Position 3 des Ausgangsmaterials der Formel V durch Standardverfahren selektiv angebracht. Geeignete  $R^9$  Abgangsgruppen sind unter anderem Sulfonate, wie Methansulfonat, 4-Brombenzolsulfonat, Toluolsulfonat, Ethansulfonat, Isopropansulfonat, 4-Methoxybenzolsulfonat, 4-Nitrobenzolsulfonat, 2-Chlorbenzolsulfonat, Triflat und dergleichen, Halogene, wie Brom, Chlor und Iod und andere verwandte Abgangsgruppen. Um jedoch die richtige Platzierung der Abgangsgruppe sicherzustellen, sind die angegebenen Halogene bevorzugt und Brom ist besonders bevorzugt.

[0024] Die vorliegende Umsetzung wird mittels Standardverfahren ausgeführt. Wenn beispielsweise die bevorzugten Halogenierungsmittel verwendet werden, wird ein Äquivalent eines solchen Halogenierungsmittels, vorzugsweise Brom, mit einem Äquivalent des Substrats der Formel V in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels umgesetzt, wie Chloroform oder Essigsäure. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von etwa 40°C bis etwa 80°C ausgeführt. Die Umsetzung kann durch herkömmliche Verfahren, wie beispielsweise Dünnschichtchromatographie, verfolgt werden, um die Vollständigkeit der Reaktion zu bestimmen, die typischerweise innerhalb von 6 bis 48 Stunden vollständig ist.

[0025] Das Reaktionsprodukt aus dem obigen Verfahrensschritt, eine Verbindung der Formel VI, wird dann mit einem 4-(geschütztes Hydroxy)-Phenol unter Bildung der Verbindungen der Formel VII umgesetzt, worin  $R^6$  eine selektiv entfernbare Hydroxyschutzgruppe ( $R^8$ ) ist. Im allgemeinen kann die 4-Hydroxyschutzgruppe des Phenols jede bekannte Schutzgruppe sein, die selektiv ohne Entfernung des  $R^7$  Rests einer Verbindung der Formel IIa entfernt werden kann, wenn dieser vorhanden ist. Bevorzugte  $R^6$  Schutzgruppen umfassen Methoxymethyl, 4-Methoxybenzyl und Benzyl. Von diesen ist Benzyl besonders bevorzugt. Die 4-(geschütztes Hydroxy)-Phenolreaktanden sind im Handel erhältlich oder können durch Standardverfahren hergestellt werden.

[0026] Diese Kupplungsreaktion zur Bildung der Verbindungen der Formel VII ist in der Technik als Ullman-Reaktion bekannt und sie wird gemäß Standardverfahren ausgeführt. [Siehe beispielsweise Advanced

Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4. Ausgabe, 3–16 (J. March, Herausgeber John Wiley & Sons Inc. 1992), C. D. Jones, J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, 4: 407 (1992)].

[0027] Im allgemeinen werden äquivalente Mengen der zwei Arylsubstrate in Gegenwart von bis zu einer äquimolaren Menge eines Kupfer-(I)-oxid-Katalysators und einem geeigneten Lösemittel, bis zum Rückfluß unter einer inerten Atmosphäre erhitzt. Vorzugsweise wird ein Äquivalent einer Verbindung der Formel VI, worin R<sup>9</sup> für Brom steht, mit einer äquivalenten Menge an 4-Benzoyloxyphenylol in Gegenwart eines Äquivalents an Kupfer-(I)-oxid umgesetzt.

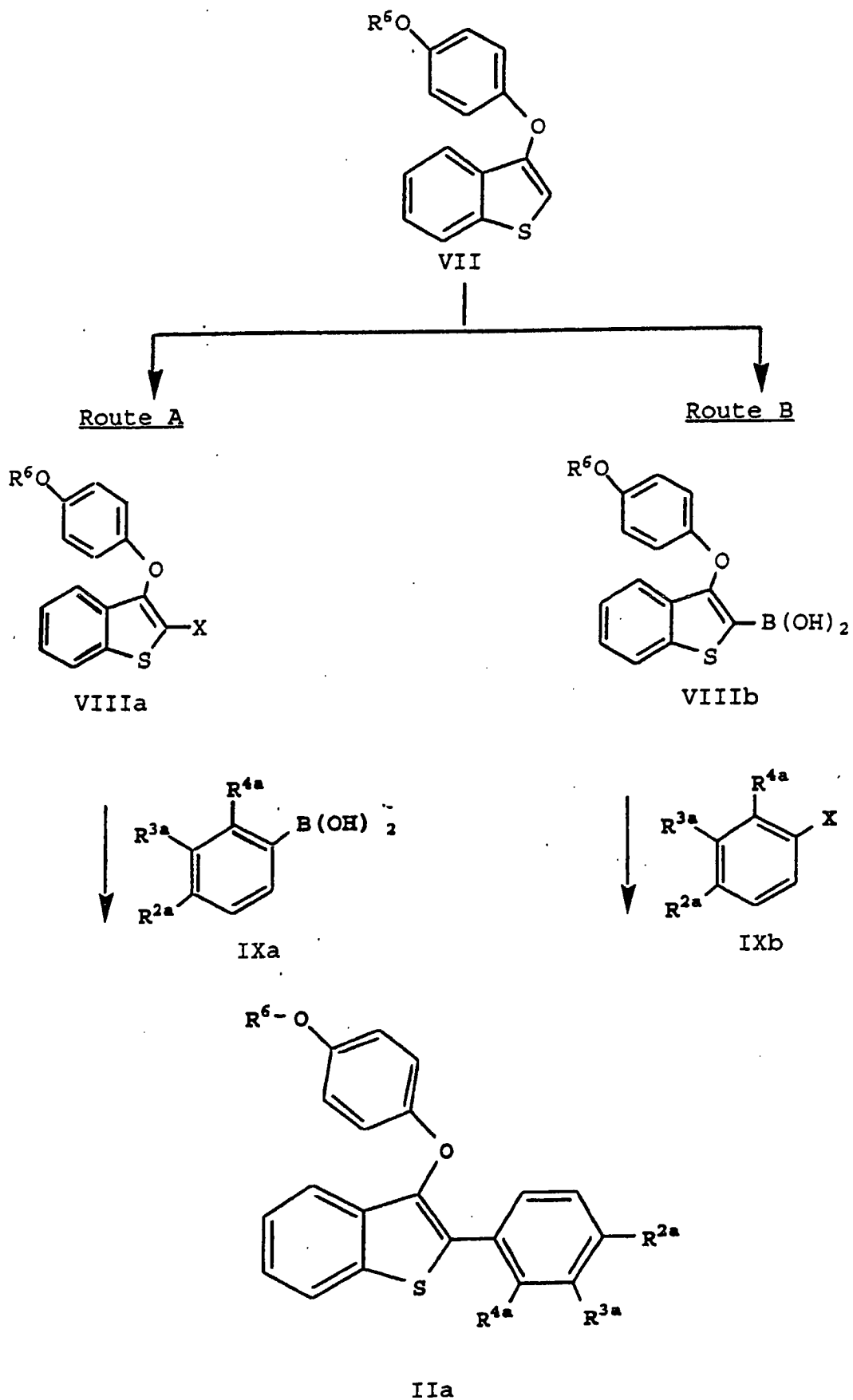
[0028] Geeignete Lösemittel für diese Umsetzung sind die Lösemittel oder Lösemittelgemische, die während der Umsetzung inert bleiben. Typischerweise sind organische Basen, insbesondere eine sterisch gehinderte Base, wie beispielsweise 2,4,6-Collidin, bevorzugte Lösemittel.

[0029] Die in diesem Schritt verwendete Temperatur sollte ausreichend sein, um die Vervollständigung dieser Kupplungsreaktion zu bewirken und beeinflusst die Zeitdauer, die hierfür erforderlich ist. Wenn das Reaktionsgemisch unter einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff bis zum Rückfluß erhitzt wird, ist die Umsetzung gewöhnlich in 20 bis 60 Stunden vollständig.

[0030] Die Verbindungen der Formel VII werden an der Position 2 über eine Suzuki-Kupplung aryliert [siehe beispielsweise A. Suzuki, Pure and Appl. Chem., 6(2): 213–222 (1994)]. Mittels einer Suzuki-Kupplungsoption wird eine Verbindung der Formel VII selektiv an der Position 2 (VIIIa) halogeniert und dann mit einer Arylborsäureverbindung der Formel IXa (Schema II, Route A) gekuppelt.

[0031] Vorzugsweise wird jedoch eine Arylborsäure der Formel VIIIb aus einer Verbindung der Formel VII gebildet und dann mit einem Halogenaren der Formel IXb unter Bildung der Zwischenprodukte der Formel IIa umgesetzt (Schema II, Route B). Solche Zwischenprodukte (IIa) sind zur Herstellung der pharmazeutisch wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung (Verbindungen der Formel I) brauchbar.

Schema II



worin

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$  und  $R^6$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen, und

X für Halogen steht.

[0032] Der erste Schritt von Route A in Schema II ist die Iodierung oder Bromierung einer Verbindung der Formel VII an der Position 2 mittels Standardverfahren. Im allgemeinen wird eine Verbindung der Formel VII mit einem leichten Überschuss an n-Butyllithium in Hexan in einem geeigneten Lösemittel und unter einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe eines leichten Überschusses des gewünschten Halogenierungsmittels in einem geeigneten Lösemittel umgesetzt. Vorzugsweise ist das Halogenierungsmittel für diesen Schritt Iod. Jedoch ist die Verwendung von Brom, wie beispielsweise N-Bromsuccinimid, ausreichend.

[0033] Geeignete Lösemittel umfassen ein inertes Lösemittel oder Lösemittelgemisch, wie beispielsweise Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF). Von diesen ist Tetrahydrofuran, insbesondere wasserfreies THF, bevorzugt.

[0034] Die vorliegende selektive Halogenierung an der Position 2 wird wahlweise bei Temperaturen von etwa  $-75^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $85^{\circ}\text{C}$  ausgeführt.

[0035] Das Produkt der obigen Reaktion, ein Halogenaren der Formel VIIIa, wird dann mit einer Arylborsäure der Formel IXa durch Suzuki-Standardkupplungsverfahren unter Bildung der Verbindungen der Formel IIa gekuppelt. Die Verbindungen der Formel IXa, worin  $\text{R}^6$  für  $-\text{OR}^8$  steht ( $\text{R}^8$  steht für eine Hydroxyschutzgruppe, wie sie oben definiert ist) werden aus im Handel erhältlichen Verbindungen durch dem Fachmann gut bekannte Verfahren abgeleitet (siehe beispielsweise J. March und A. Suzuki, obige Literaturstelle).

[0036] In der vorliegenden Kupplungsreaktion wird ein leichter Überschuss einer Verbindung der Formel IXa mit einem Äquivalent einer Verbindung der Formel VIIIa in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer geeigneten Base in einem inerten Lösemittel, wie Toluol umgesetzt.

[0037] Obwohl verschiedene Palladiumkatalysatoren die Suzuki-Kupplungsreaktionen treiben, ist der ausgewählte Katalysator gewöhnlich reaktionsspezifisch. Die Verwendung eines Tetrakis(triphenylphosphin)palladiumkatalysators in der vorliegenden Reaktion ist bevorzugt.

[0038] Ähnlich können verschiedene Basen in der vorliegenden Kupplungsreaktion verwendet werden. Es ist jedoch bevorzugt ein Alkalimetallcarbonat zu verwenden, wobei 2 N Natriumcarbonat besonders bevorzugt ist.

[0039] Die in diesem Schritt verwendete Temperatur sollte ausreichend sein, um die Vollständigkeit der Kupplungsreaktion zu bewirken. Typischerweise ist das Erhitzen des Reaktionsgemisches auf Rückfluss für einen Zeitraum von etwa 2 bis etwa 4 Stunden ausreichend.

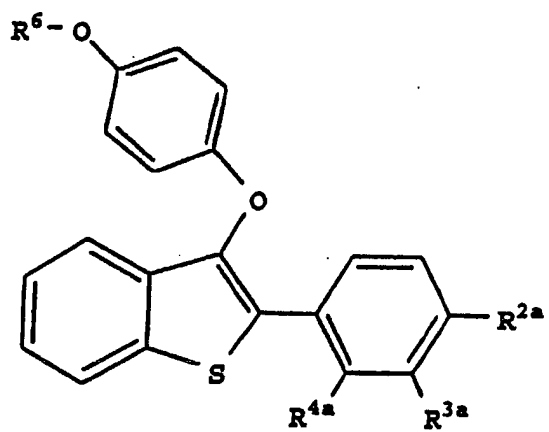
[0040] In Route B von Schema II wird eine Arylborsäure an der Position 2 der Formel VIIIb mittels gut bekannter Verfahren hergestellt. Im allgemeinen wird eine Verbindung der Formel VII mit einem leichten Überschuss an n-Butyllithium in Hexan in einem geeigneten Lösemittel und unter einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe eines geeigneten Trialkylborats behandelt.

[0041] Geeignete Lösemittel umfassen ein inertes Lösemittel oder Lösemittelgemisch, wie beispielsweise Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF). THF, insbesondere wasserfreies THF, ist bevorzugt. Das bevorzugte Trialkylborat, das in der vorliegenden Reaktion verwendet wird, ist Triisopropylborat.

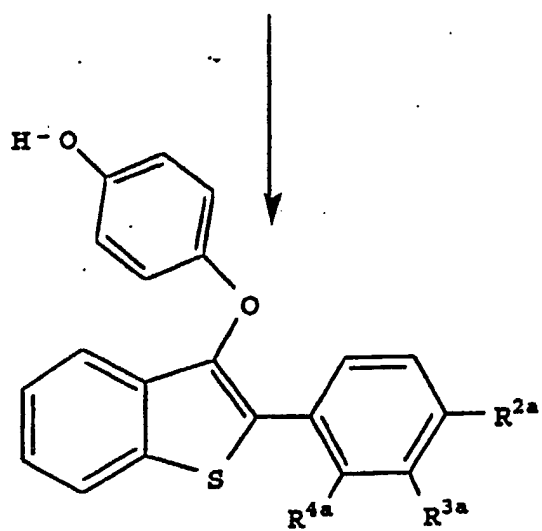
[0042] Das Produkt dieser Reaktion, eine Verbindung der Formel VIIIb, wird dann mit einem Arylhalogenid oder Aryltriflat der Formel IXb durch Suzuki-Standardkupplungsverfahren unter Bildung der Verbindungen der Formel IIa umgesetzt. Die bevorzugten Reaktionsbedingungen für die vorliegende Reaktion sind die, die für die Umsetzung der Verbindungen der Formeln VIIIa und IXa in Schema II beschrieben sind, die auch die Verbindungen der Formel IIa bereitstellen.

[0043] Die Verbindungen der Formel IIa können dann in die der Formel Ia' durch zwei mögliche Routen umgewandelt werden. In der ersten Route wird die Hydroxyschutzgruppe ( $\text{R}^8$ ) entfernt und das freie Phenol (IIa') wird mit einer Aminoalkylseitenkette (X) alkyliert, wie dies in Schema III gezeigt ist:

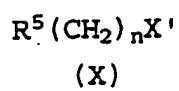
Schema III

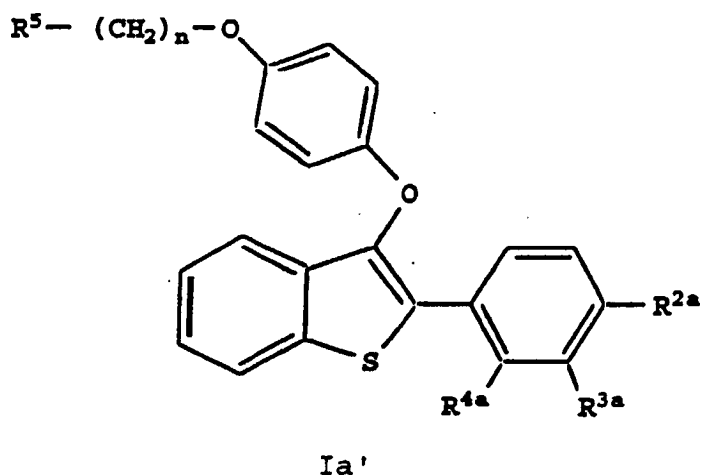


IIa



IIa'

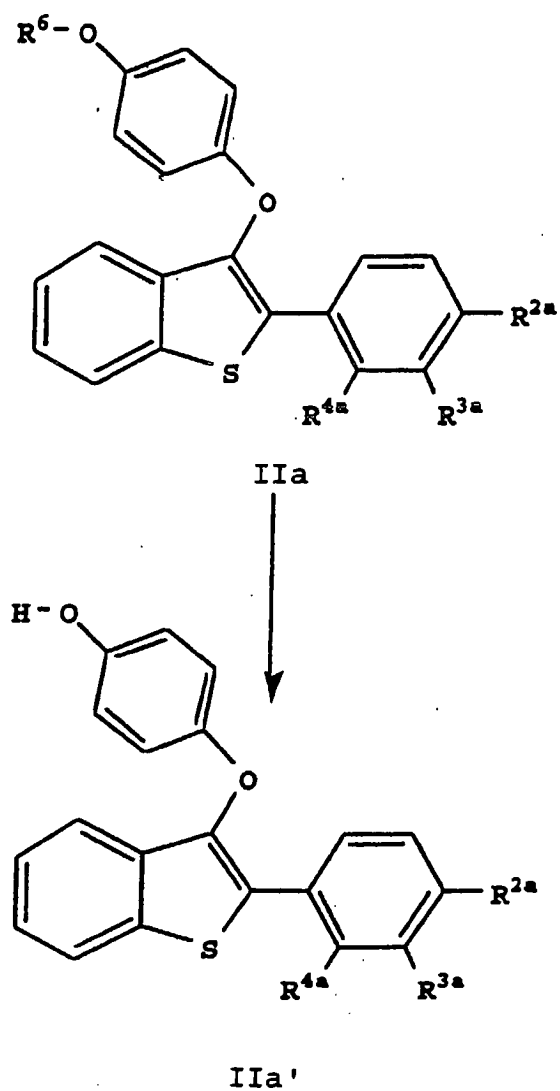


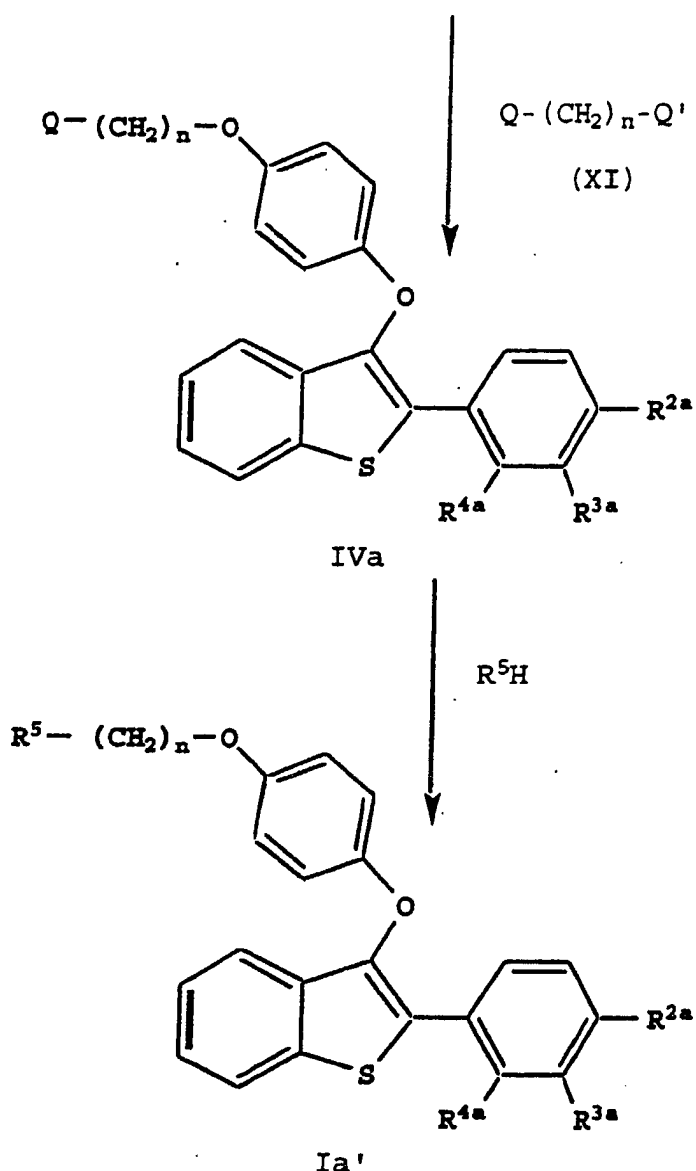


$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$  und  $R^6$  die vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen, und  $X'$  für ein Halogen steht.

[0044] Alternativ dazu wird die Hydroxygruppe ( $R^6$ ) entfernt und das freie Phenol (IIa') wird mit einer Alkylseitenkette (XI) alkyliert, die eine Abgangsgruppe Q trägt, um eine Verbindung der Formel IVa zu bilden. Anschließend wird Q mit einem Amin verdrängt, wobei eine Verbindung der Formel Ia' gebildet wird, wie dies in Schema IV gezeigt ist:

Schema IV





worin  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  und  $R^6$  und  $n$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen und  $Q$  und  $Q'$  beide für Abgangsgruppen stehen.

[0045] Nach der Kupplung, die eine Verbindung der Formel IIa bildet, werden die Verbindungen der Formel IIa' durch selektive Entfernung der  $R^8$  Hydroxyschutzgruppe einer Verbindung der Formel IIa durch gut bekannte Reduktionsverfahren hergestellt. Es ist vorausgesetzt, dass das ausgewählte Verfahren  $R^7$  nicht beeinflusst, wenn dies vorhanden ist (die Hydroxyschutzgruppen).

[0046] Wenn  $R^8$  für den bevorzugten Benzylrest steht und  $R^7$ , wenn es vorhanden ist, für Methyl steht, wird der vorliegende Verfahrensschritt durch Standardhydrogenolyseverfahren ausgeführt. Typischerweise wird das Substrat der Formel IIa zu einem geeigneten Lösemittel oder Lösemittelgemisch gegeben, wonach die Zugabe eines Protonendonors und eines geeigneten Hydrierungskatalysators erfolgt, um die Reaktion zu beschleunigen.

[0047] Geeignete Katalysatoren sind unter anderem Edelmetallkatalysatoren und Oxide hiervon, wie Palladium, Platin und Rhodiumoxid auf einem Träger, wie Kohle oder Calciumcarbonat. Von diesen ist Palladium auf Kohle, insbesondere 10% Palladium auf Kohle bevorzugt.

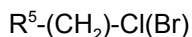
[0048] Lösemittel für diese Umsetzung sind die Lösemittel oder Lösemittelgemische, die während der Umsetzung inert bleiben. Typischerweise sind Ethylacetat und aliphatische  $C_1$ - $C_4$ Alkohole, insbesondere Ethanol, bevorzugt.

[0049] Für die vorliegende Umsetzung dient Chlorwasserstoffsäure als bevorzugter Protonendonator.

[0050] Die vorliegende Umsetzung wird typischerweise bei Umgebungstemperatur und bei einem Druck ausgeführt, der von etwa 30 psi bis etwa 50 psi reicht. Der Fortschritt der Reaktion kann durch Standardchromatographietechniken zusätzlich verfolgt werden, wie Dünnschichtchromatographie.

[0051] Im zweiten Schritt des in Schema III gezeigten Verfahrens wird die Alkylierung des 4-Phenols durch

Standardverfahren ausgeführt. Die Verbindungen der Formel X sind im Handel erhältlich oder können durch in der Technik gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Vorzugsweise wird das Hydrochloridsalz einer Verbindung der Formel X, insbesondere 2-Chlorethylpiperidinhydrochlorid, verwendet.



X

worin  $R^5$  wie vorher definiert ist.

[0052] Im allgemeinen wird zumindest etwa 1 Äquivalent des Substrats der Formel IIa' mit 2 Äquivalenten einer Verbindung der Formel X in Gegenwart von zumindest 4 Äquivalenten eines Alkalimetallcarbonats, vorzugsweise Cäsiumcarbonat, und einem geeigneten Lösemittel umgesetzt.

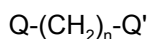
[0053] Lösemittel für diese Reaktion sind die Lösemittel oder Lösemittelgemische, die während der Reaktion inert bleiben. N,N-Dimethylformamid, speziell die wasserfreie Form hiervon, ist bevorzugt.

[0054] Die in diesem Schritt verwendete Temperatur sollte ausreichen, um die Vervollständigung dieser Alkylierungsreaktion zu bewirken. Typischerweise ist Umgebungstemperatur ausreichend und bevorzugt.

[0055] Die vorliegende Umsetzung wird vorzugsweise unter einer inerten Atmosphäre ausgeführt, insbesondere Stickstoff.

[0056] Unter den bevorzugten Reaktionsbedingungen läuft diese Reaktion in etwa 16 bis etwa 20 Stunden bis zur Vollständigkeit. Natürlich kann der Verlauf der Reaktion durch Standardchromatographietechniken verfolgt werden.

[0057] Als alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia' wird eine Verbindung der Formel IIa' mit einem Überschuss eines Alkylierungsmittels der Formel XI in Gegenwart einer Alkalibase



XI

worin Q und Q' für gleiche oder unterschiedliche Abgangsgruppen stehen in einer Alkalilösung umgesetzt. Geeignete Abgangsgruppen können beispielsweise Chlor, Brom, Tosylate, Mesylate und dergleichen sein. Bevorzugte Verbindungen wären die, worin sowohl Q als auch Q' für Brom stehen.

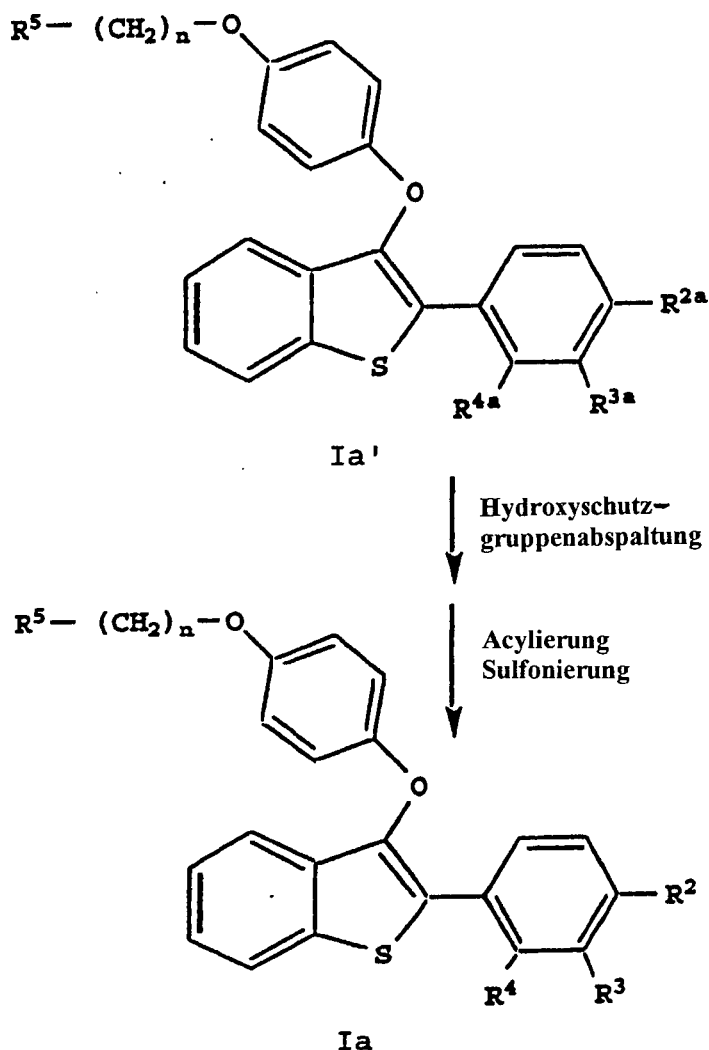
[0058] Eine bevorzugte Alkalibasenlösung für diese Alkylierungsreaktion enthält Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumcarbonat und dergleichen in einem inerten Lösemittel, wie beispielsweise Methylethylketon (MEK) oder DMF. In dieser Lösung kommt die 4-Hydroxygruppe des Phenylrests einer Verbindung der Formel IIa' als Phenoxidion vor, das eine der Abgangsgruppen des Alkylierungsmittels (XI) verdrängt.

[0059] Diese Reaktion läuft am besten, wenn die Alkalilösung, die die Reaktanden und Reagenzien enthält, bis zur Rückflußtemperatur erhitzt wird und vollständig ablaufen kann. Wenn MEK als bevorzugtes Lösemittel verwendet wird, reichen die Reaktionszeiten von etwa 6 Stunden bis etwa 20 Stunden.

[0060] Die Produkte dieses ersten Schritts sind Verbindungen der Formel IVa, die dann mit  $R^5H$ , beispielsweise 1-Piperidin, 1-Pyrrolidin, Methyl-1-pyrrolidin, Dimethyl-1-pyrrolidin, 4-Morpholin, Dimethylamin, Diethylamin, Diisopropylamin oder 1-Hexamethylenimin durch Standardverfahren unter Bildung der Verbindungen der Formel Ia' umgesetzt werden. Vorzugsweise wird das Hydrochloridsalz von Piperidin mit der alkylierten Verbindung der Formel IVa in einem inerten Lösemittel, wie wasserfreiem DMF, umgesetzt und auf eine Temperatur im Bereich von etwa 60°C bis etwa 110°C erhitzt. Wenn das Gemisch auf eine bevorzugte Temperatur von etwa 90°C erhitzt wird, dauert die Umsetzung etwa 30 Minuten bis etwa 1 Stunde. Jedoch beeinflussen Veränderungen der Reaktionsbedingungen die Reaktionszeit, die erforderlich ist, um die Vollständigkeit zu erreichen. Natürlich kann der Fortschritt des Reaktionsschritts über chromatographische Standardtechniken verfolgt werden.

[0061] Die Verbindungen der Formel Ia' können in andere Derivate (Ia), beispielsweise Acyl- und Sulfonylderivate von phenolischen Resten, durch Schutzgruppenabspaltung beispielsweise Entfernung der  $R^7$  Gruppen unter Bildung der gewünschten Phenole und einer anschließenden Acylierung oder Sulfonierung dieser Verbindungen umgewandelt werden, wie dies im folgenden in Schema V gezeigt wird:

Schema V



worin

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  und  $n$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit den Maßgaben, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen und  $R^3$  und  $R^4$  nicht beide für Wasserstoff stehen.

[0062] Andere Verbindungen der Formel Ia erhält man durch die Abspaltung der  $R^7$  Hydroxyschutzgruppe, wenn sie vorhanden ist, von den Verbindungen der Formel Ia' durch gut bekannte Verfahren. Es sind viele Reaktionen zur Bildung und Entfernung solcher Schutzgruppen in einer Vielzahl an Standardwerken beschrieben, wie beispielsweise in Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (London and New York, 1973), T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (New York, 1981) und The Peptides, Band I, Schroeder und Lubke, Academic Press (London und New York, 1965). Verfahren zur Entfernung von bevorzugten  $R^7$  und/oder  $R^8$  Hydroxyschutzgruppen, insbesondere Methyl und Methoxymethyl, sind im wesentlichen in den späteren Beispielen beschrieben.

[0063] Acyl- und Sulfonylverbindungen der Formel Ia werden durch Ersetzen der Hydroxyreste an der Position 2', 3' und/oder 4', wenn sie vorkommen, durch einen Rest der Formel  $-O-CO-(C_1-C_6\text{Alkyl})$ ,  $-OCAr$ , worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht,  $-O(CO)O(C_1-C_6\text{Alkyl})$  oder  $-O-SO_2-(C_2-C_6\text{Alkyl})$  durch gut bekannte Verfahren hergestellt. Solche Verfahren werden in US 5 393 763 A und US 5 482 949 A beschrieben, deren Beschreibungen hiermit eingeführt sind.

[0064] Wenn beispielsweise eine  $-O-CO(C_1-C_6\text{Alkyl})$ -Gruppe gewünscht wird, wird eine Mono-, Di- oder Trihydroxyverbindung der Formel Ia mit einem Mittel, wie einem Acylchlorid, -bromid, -cyanid oder -azid oder mit einem geeigneten Anhydrid oder gemischten Anhydrid umgesetzt. Die Reaktionen werden bequemerweise in einem basischen Lösemittel ausgeführt, wie Pyridin, Lutidin, Chinolin oder Isochinolin, oder in einem tertiären Aminlösemittel, wie Triethylamin, Tributylamin, Methylpiperidin und dergleichen. Die Reaktion kann auch in einem inerten Lösemittel ausgeführt werden, wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan, Dimethoxyethan, Acetonitril, Aceton, Methyl ethylketon, und dergleichen, zu dem mindestens ein Äquivalent eines Säurefängers (außer wie unten erwähnt) zugegeben wurde, wie ein tertiäres Amin. Falls erwünscht, können Acylierungskatalysatoren verwendet werden, wie 4-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin. Siehe

beispielsweise Haslam et al., Tetrahedron, 36: 2409–2433 (1980).

[0065] Die vorliegenden Reaktionen werden bei moderaten Temperaturen im Bereich von etwa  $-25^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $100^{\circ}\text{C}$  häufig unter einer inerten Atmosphäre durchgeführt, wie Stickstoffgas. Jedoch ist gewöhnlich Umgebungstemperatur zur Durchführung der Reaktion geeignet.

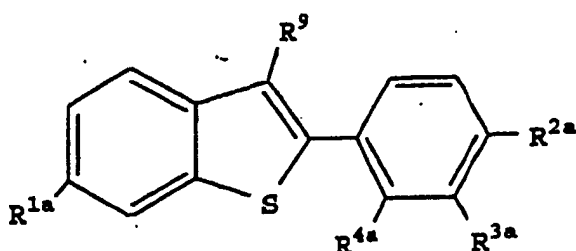
[0066] Die Acylierung einer Hydroxygruppe an der Position 2', 3' und/oder Position 4' kann auch durch säurekatalysierte Reaktionen der geeigneten Carbonsäuren in inerten organischen Lösemitteln durchgeführt werden. Säurekatalysatoren, wie Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, Methansulfonsäure und dergleichen werden verwendet.

[0067] Die vorher erwähnten  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und/oder  $\text{R}^4$  Gruppen der Verbindungen der Formel Ia können auch durch die Bildung eines aktiven Esters der geeigneten Säure bereitgestellt werden, wie den Estern, die durch bekannte Reagenzien gebildet werden, wie Dicyclohexylcarbodiimid, Acylimidazole, Nitrophenole, Pentachlorphenol, N-Hydroxysuccinimid und 1-Hydroxybenzotriazol. Siehe beispielsweise Bull. Chem. Soc. Japan, 38: 1979 (1965) und Chem. Ber., 788 und 2024 (1970).

[0068] Jede der obigen Techniken, die  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{Alkyl})$  Reste hefern, wird in Lösemitteln durchgeführt, wie sie oben diskutiert werden. Die Techniken, die im Verlauf der Reaktion kein Säureprodukt bilden, brauchen natürlich auch keinen Säurefänger im Reaktionsgemisch.

[0069] Wenn eine Verbindung der Formel Ia gewünscht wird, worin die Hydroxygruppe an der Position 2', 3' und/oder 4' einer Verbindung der Formel I in eine Gruppe der Formel  $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{C}_4-\text{C}_6\text{Alkyl})$  umgewandelt wird, wird die Mono-, Di- oder Trihydroxyverbindung beispielsweise mit einem Sulfonsäureanhydrid oder einem Derivat der geeigneten Sulfonsäure umgesetzt, wie einem Sulfonylchlorid, -bromid oder Sulfonylammoniumsalz, wie dies von King und Monoir, J. Am. Chem. Soc., 97: 2566–2567 (1975) beschrieben wurde. Die Hydroxyverbindung kann auch mit dem geeigneten Sulfonsäureanhydrid oder gemischten Sulfonsäureanhydriden umgesetzt werden. Solche Reaktionen werden unter Bedingungen durchgeführt, wie sie oben bei der Diskussion der Reaktion mit Säurehalogeniden und dergleichen beschrieben wurden.

[0070] Es kann ein weiteres chemisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendet werden und dies ist das bevorzugte Verfahren, wenn  $\text{R}^1$  nicht für Wasserstoff steht. Dieses Verfahren verwendet Zwischenprodukte der Formel III



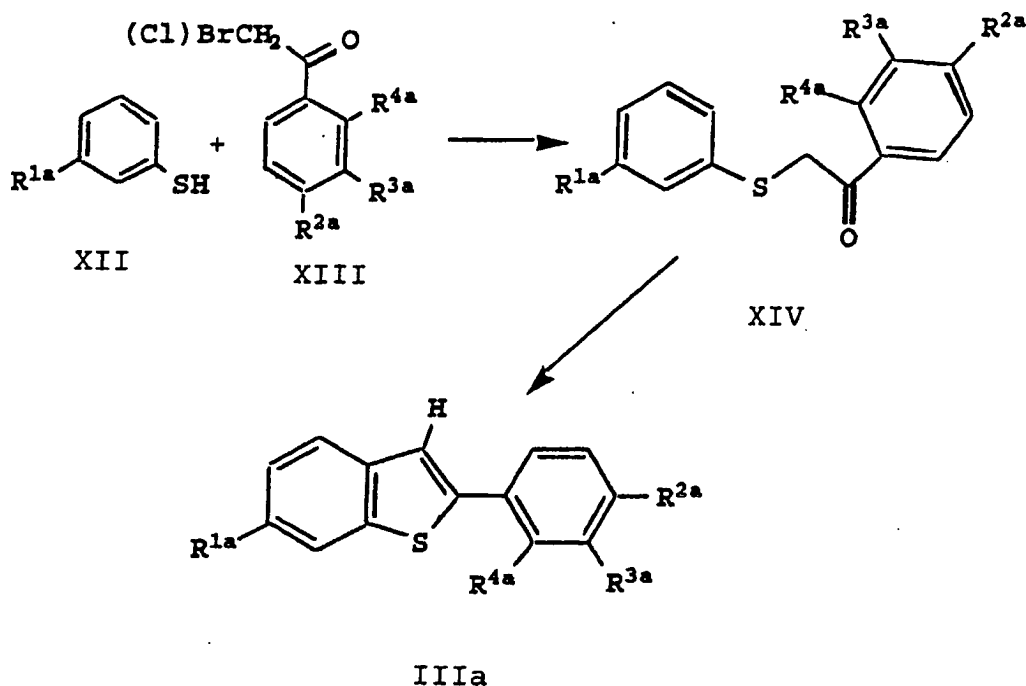
III

worin

$\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$  und  $\text{R}^{4a}$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $\text{R}^{3a}$  und  $\text{R}^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen, und  $\text{R}^9$  für Halogen steht.

[0071] Die Verbindungen der Formel III können durch Variationen von mehreren bekannten Routen synthetisiert werden. Zuerst können die Verbindungen der Formel III durch die Variation der chemischen Synthese hergestellt werden, die in US 4 133 814 A, US 4 418 068 A und US 4 358 593 A beschrieben ist, die hiermit jeweils eingeführt sind. Für den Fachmann der organischen Chemie ist es bezüglich der oben in den Literaturangaben zitierten erforderlichen Modifikationen ersichtlich und naheliegend, die Zwischenprodukte zur Synthese der Verbindungen der Formel III herzustellen. Kurz gesagt wird ein substituiertes Phenylthiophenol (XII) mit einem substituierten Phenacylhalogenid (XIII), wobei Phenacylbromid bevorzugt wäre, unter Bildung eines Diarylketosulfidzwischenprodukts der Formel XIV kondensiert. Dieses Zwischenprodukt wird cyclisiert und unter Bildung der Verbindungen der Formel IIIa umgelagert. Die chemische Sequenz ist im folgenden in Schema VI beschrieben.

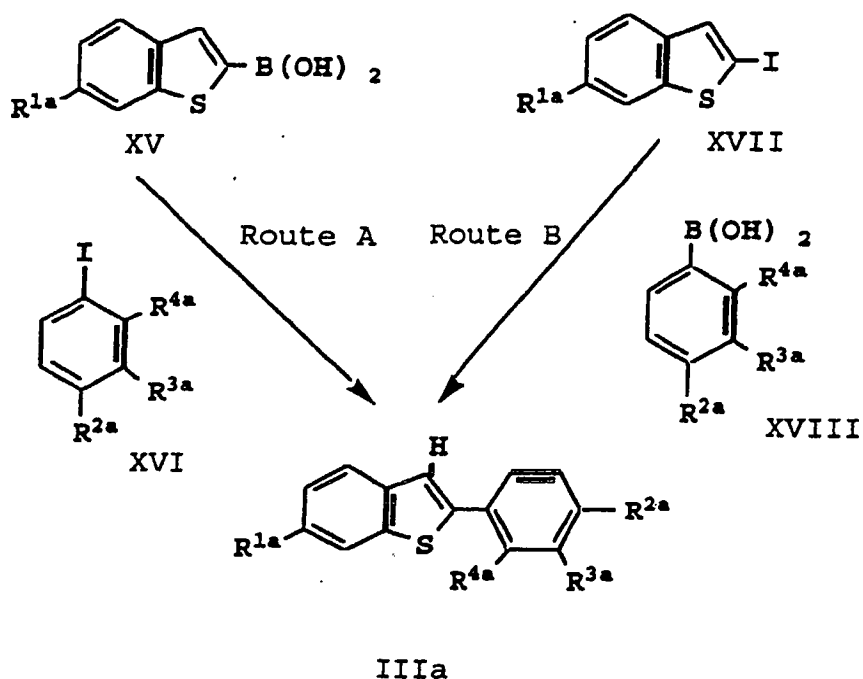
Schema VI



worin IIIa R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> und R<sup>4a</sup> ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass R<sup>3a</sup> und R<sup>4a</sup> nicht beide für Wasserstoff stehen.

[0072] Ein zweites Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel IIIa würde eine Variation der hierin vorher diskutierten Suzukikupplung umfassen. Diese Chemie ist ebenfalls in US 08/415 014 vom 31. März 1995 beschrieben, deren Beschreibung hiermit eingeführt ist. Die Kupplungsreaktion kann durch zwei unterschiedliche Wege ausgeführt werden, die unten in Schema VII gezeigt sind. Kurz gesagt kann ein 2-Borsäurethanaphthalin (XV) mit einem Halogen-substituierten Phenyl (XVI) (das mit Iod substituierte Phenyl ist bevorzugt) kondensiert werden, wie dies in Route A gezeigt ist. Alternativ dazu wird ein 2-Halogentanaphthalin (XVII) (das 2-Iodderivat ist bevorzugt) mit einer substituierten Phenylborsäure (XVIII) kondensiert, wie dies in Route B gezeigt ist.

Schema VII



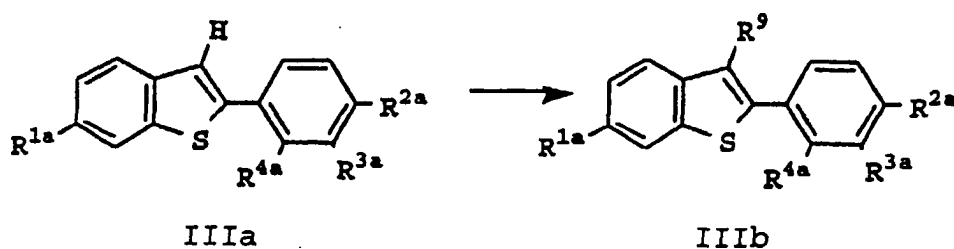
worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen.

[0073] Es wäre für den Fachmann der organischen Chemie ersichtlich, dass Fälle bei der Synthese der Verbindungen der Formel IIIa vorkommen, worin das eine oder das andere der oben beschriebenen Schemata bevorzugt werden würde. Beispielsweise in einem Fall, worin  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  oder  $R^{4a}$  für einen abspaltbaren Wasserstoff steht, dann wäre die Chemie von Schema VII nicht bevorzugt, da der Fachmann ein signifikantes Maß an unerwünschten Nebenprodukten durch die Verwendung der Chemie erwarten würde. Jedoch führen eines oder beide der obigen Schemata (VI oder VII) zur Synthese aller Verbindungen der Formel IIIa.

[0074] Die Verbindungen der Formel IIIa können in die Verbindungen der Formel IIIb umgewandelt werden, worin  $R^9$  für Wasserstoff steht. Eine bevorzugte Gruppe an Verbindungen der Formel IIIb wäre die, worin  $R^9$  für Brom steht. Diese Verbindungen können durch die oben für die Umwandlung der Verbindungen der Formel V in die Formel VI im obigen Schema I beschriebenen Verfahren synthetisiert werden. Die chemische Synthese ist im folgenden in Schema VIII gezeigt.

Schema VIII



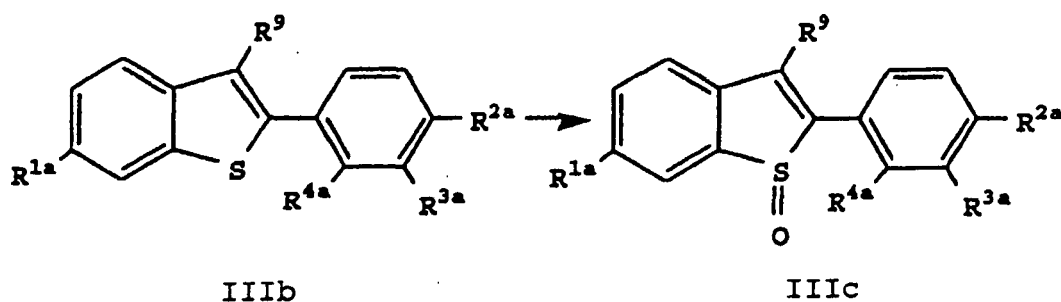
worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  ihre vorherige Bedeutung haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen, und

$R^9$  für ein Halogen steht.

[0075] Die Verbindungen der Formel IIIb können in die der Formel IIIc durch die Oxidation des Schwefels des Benzo[b]thiophens zum Sulfoxid umgewandelt werden. Das Verfahren ist in der ebenfalls eingereichten Anmeldung mit der Nummer 08/552 679 (EP 96301304.0, veröffentlicht am 4. September 1996) beschrieben, die eine Continuation-in-part der US 5 510 357 A ist, deren Beschreibungen hiermit eingeführt sind. Dies ist ferner im folgenden Schema IX erläutert.

Schema IX



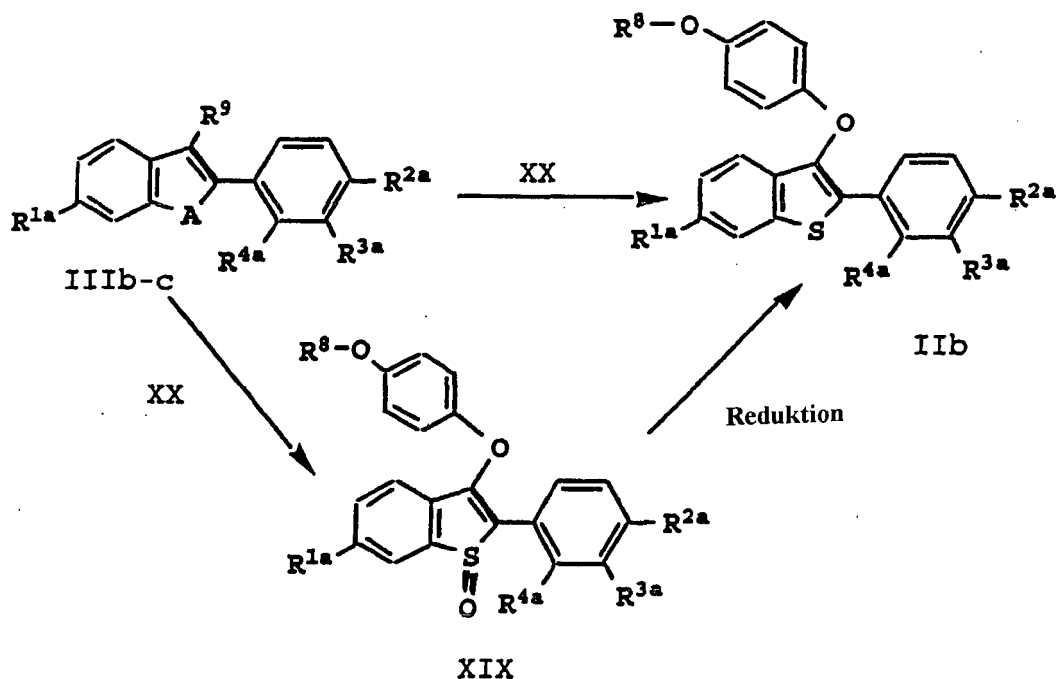
worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen und

$R^9$  für Wasserstoff steht.

[0076] Es kann eine Verbindung der Formel IIIb oder IIIc in eine Verbindung der Formel IIb über die oben in Schema I beschriebene Chemie umgewandelt werden. Ein bevorzugter Reaktand für diese Synthesesequenz wäre 4-Benzyloxyphenol (XX). Falls das Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel IIIc ist, kann die Zwischenproduktverbindung der Formel XIX zu einer Verbindung der Formel IIb durch eine Reduktion reduziert werden, die ausführlich in den oben angegebenen Literaturstellen beschrieben ist. Diese Synthesesequenz ist im folgenden in Schema X erläutert.

Schema X



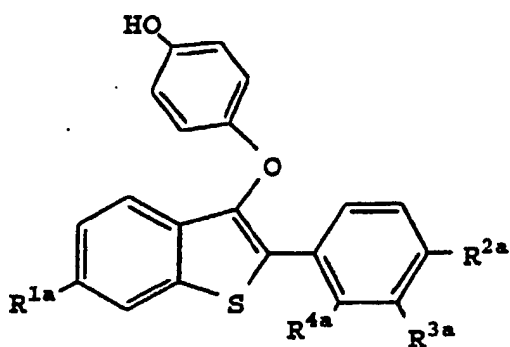
worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$  und A ihre vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen,

$R^8$  für eine Hydroxyschutzgruppe steht, und

$R^9$  für ein Halogen steht.

[0077] Die Verbindungen der Formel IIb werden ferner in die Verbindungen der Formel IIb' durch die Entfernung von  $R^8$  unter Bildung des Phenols umgewandelt. Im bevorzugten Fall, worin  $R^8$  für Benzyl steht, erfolgt diese Entfernung, wie es oben in Schema III beschrieben ist.



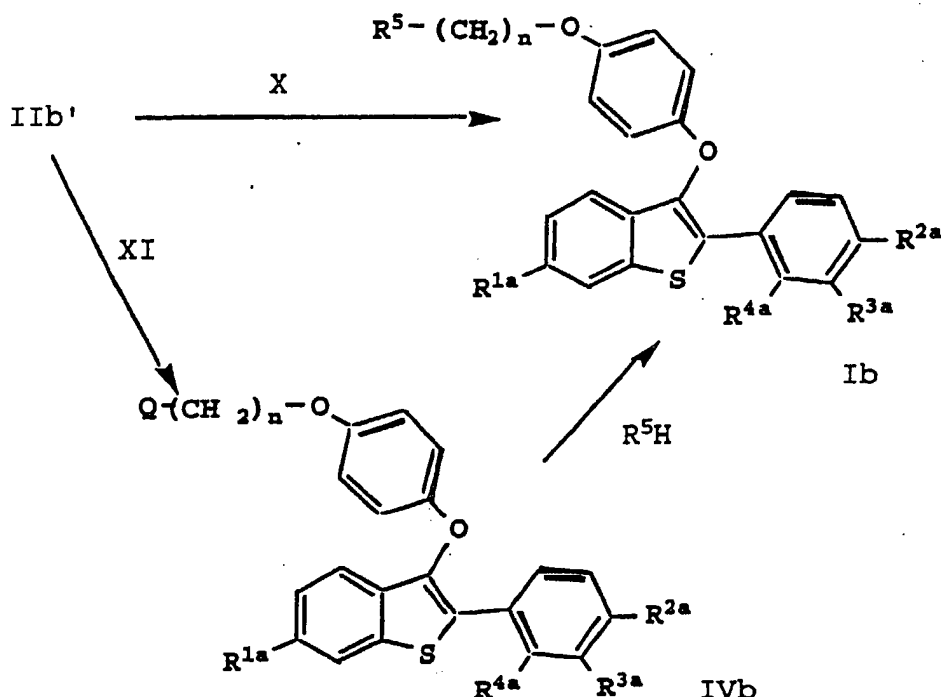
IIb'

worin  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  ihre vorlierigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen.

[0078] Die Verbindungen der Formel IIb' werden ferner durch die O-Alkylierung des freien Phenols in die Verbindung der Formel Ib oder IVb umgewandelt. Die Verbindungen der Formel IIb' werden durch die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel X in die Verbindung der Formel Ib umgewandelt, wie dies oben in Schema III beschrieben ist.

[0079] Alternativ dazu kann eine Verbindung der Formel IIb' mit einer Verbindung der Formel XI unter Bildung einer Verbindung der Formel IVb durch die oben in Schema IV beschriebene Chemie alkyliert werden. Anschließend werden die Verbindungen der Formel IVb in die Verbindungen der Formel Ib durch die Verdrängung der Abgangsgruppe Q mit einem Amin  $R^5H$  umgewandelt, wie dies oben in Schema IV beschrieben ist. Die Chemie ist weiter im folgenden Schema XI beschrieben.

Schema XI



worin

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup> und R<sup>5</sup> und n die vorherigen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass R<sup>3a</sup> und R<sup>4a</sup> nicht beide für Wasserstoff stehen, und Q für eine Abgangsgruppe steht.

[0080] Die Verbindungen der Formel Ib können in andere Verbindungen der Formel I durch die Entfernung der Hydroxyschutzgruppen (-OR<sup>7</sup>) von R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> oder R<sup>4a</sup>, wenn diese vorhanden sind, unter Bildung der freien Phenole umgewandelt werden. Diese Chemie ist wie hierin vorher diskutiert, Die freien Phenole können mit den geeigneten Mitteln acyliert oder sulfoniert werden. Diese Chemie ist ebenfalls hierin oben beschrieben.

[0081] Die Verbindungen der Formel I umfassen die Verbindungen der Formel Ia, Ia' und Ib. Die Verbindungen der Formel I sind unter anderem:

2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophenhydrochlorid,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophenhydrochlorid,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophenhydrochlorid,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-benzo[b]thiophenhydrochlorid,  
 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxy-4-fluorphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methyl-3-hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-acetyloxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-benzoyloxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-n-Butylsulfonoyloxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Hydroxy-3-hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Fluor-3-acetyloxy-4-fluorphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]benzo[b]thiophencitrat,  
 2-(2-Acetyloxy-3-acetyloxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-acetyloxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophenoxalat,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenoxy]benzo[b]thiophen,

2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[3-(1-hexamethylenimino)propoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophenhydrochlorid,  
 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-hexamethylenimino)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-[4-(3-(1-hexamethylenimino)propoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen und  
 2-(2-Methyl-3-hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenoxy]-6-hydroxybenzo[b]thiophen.

[0082] Die Verbindungen der Formel II umfassen die Verbindungen der Formeln IIa, IIa' und IIb. Die Verbindungen der Formel II umfassen unter anderem:

2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)benzo[b]thiophen,  
 2-(2-Chlor-3-methoxy-4-methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen und  
 2-(2-Chlor-3-methoxy-4-methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen.

[0083] Die Verbindungen der Formel III umfassen die Verbindungen der Formeln IIIa, IIIb und IIIc. Die Verbindungen der Formel III umfassen unter anderem:

2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-tosyl-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-chlor-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-tosyl-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-chlor-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-tosyl-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-chlor-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-tosyl-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-chlor-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-brom-6-methoxybenzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-brombenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-tosylbenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-chlorbenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)benzo[b]thiophen-1-oxid,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-brombenzo[b]thiophen-1-oxid.

[0084] Die Verbindungen der Formel IV umfassen die Verbindungen der Formeln IVa und IVb. Die Verbindungen der Formel IV umfassen unter anderem:

2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-bromethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,

2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-brompropoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-chlorethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-chlorpropoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-tosylethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-bromethoxy)phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-brompropoxy)phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-chlorethoxy)phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-chlorpropoxy)phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-tosylethoxy)phenoxy]benzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-[4-(2-bromethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-[4-(2-brompropoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-[4-(2-chlorethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-[4-(2-chlorpropoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(3-Methoxy-4-fluorphenyl)-3-[4-(2-tosylethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-bromethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-brompropoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-chlorethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen,  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-chlorpropoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen und  
 2-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-tosylethoxy)phenoxy]-6-methoxybenzo[b]thiophen.

[0085] Der Ausdruck „Solvat“ steht für ein Aggregat, das ein oder mehrere Moleküle des Soluts, wie einer Verbindung der Formel I, und ein oder mehrere Lösemittelmoleküle umfasst.

[0086] Obwohl die freie Basenform der Verbindungen der Formel I in den Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, ist es bevorzugt eine pharmazeutisch annehmbare Salzform herzustellen und zu verwenden. Der Ausdruck „pharmazeutisch annehmbares Salz“ bezieht sich entweder auf Säure- oder Basenadditionssalze, die bekanntermaßen nicht toxisch sind und die in der pharmazeutischen Literatur herkömmlich verwendet werden. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze weisen im allgemeinen erhöhte Löslichkeitseigenschaften verglichen mit der Verbindung, von der sie stammen, auf, und sind daher bei der Formulierung als Flüssigkeiten oder Emulsionen oft beliebter. Die in den erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Verbindungen bilden mit einer großen Vielzahl an organischen und anorganischen Säuren primär pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze und beinhalten die physiologisch annehmbaren Salze, die oft in der pharmazeutischen Chemie verwendet werden. Solche Salze sind auch Teil der Erfindung.

[0087] Typische anorganische Säuren, die zur Bildung solcher Salze verwendet werden, sind unter anderem Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Salpeter-, Schwefel-, Phosphor-, Hypophosphorsäure und dergleichen. Salze, die von organischen Säuren stammen, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren, phenylsubstituierten Alkansäuren, Hydroxyalkan- und Hydroxyalkandisäuren, aromatischen Säuren, aliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren, können ebenfalls verwendet werden. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze sind daher unter anderem Acetat, Phenylacetat, Trifluoracetat, Acrylat, Ascorbat, Benzoat, Chlorbenzoat, Dinitrobenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Methylbenzoat, o-Acetoxybenzoat, Naphthalin-2-benzoat, Bromid, Isobutyrat, Phenylbutyrat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat, Butin-1,4-dioat, Hexin-1,4-dioat, Caprat, Caprylat, Chlorid, Cinnamat, Citrat, Formiat, Fumarat, Glycollat, Heptanoat, Hippurat, Lactat, Malat, Maleat, Hydroxymaleat, Malonat, Mandelat, Mesylat, Nicotinat, Isonicotinat, Nitrat, Oxalat, Phthalat, Terephthalat, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Propolat, Propionat, Phenylpropionat, Salicylat, Sebacat, Succinat, Suberat, Sulfat, Bisulfat, Pyrosulfat, Sulfat, Bisulfit, Sulfonat, Benzolsulfonat, p-Bromphenylsulfonat, Chlorbenzolsulfonat, Ethansulfonat, 2-Hydroxyethansulfonat, Methansulfonat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, p-Toluolsulfonat, Xylolsulfonat, Tartrat und dergleichen. Ein bevorzugtes Salz ist das Hydrochloridsalz.

[0088] Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze werden typischerweise durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel I mit einer äquimolaren oder überschüssigen Menge einer Säure gebildet. Die Reaktanden werden im allgemeinen in einem gemeinsamen Lösemittel vereinigt, wie Diethylether oder Ethylacetat. Das Salz fällt normalerweise innerhalb von etwa einer Stunde bis 10 Tagen aus der Lösung aus und kann durch Filtration isoliert werden oder das Lösemittel kann durch herkömmliche Verfahren abgezogen werden. Die vorliegende Erfindung liefert ferner pharmazeutisch annehmbare Formulierungen, die eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen Träger enthalten, zur Verabreichung einem Säuger, einschließlich dem Menschen, der einer solchen Behandlung bedarf.

[0089] Wie hierin verwendet, meint der Ausdruck „wirksame Menge“ eine Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, die zur Hemmung, Linderung, Besserung, Behandlung oder Prävention weiterer Symptome bei Säugern einschließlich dem Menschen fähig sind, die an Östrogenmangel, beispielsweise Menopause oder Ovariectomie, oder unpassender Östrogenstimulation, wie Uterusfibrose oder Endometriose, oder an einer Proliferation der glatten Muskelzellen der Aorta oder einer Restenose leiden. Im Fall von Östrogen-abhän-

gigen Krebsarten meint der Ausdruck „wirksame Menge“ die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, die zur Linderung, Besserung, Hemmung des Krebswachstums, Behandlung oder Prävention des Krebses und/oder dessen Symptome bei Säugern, einschließlich dem Menschen, fähig ist.

[0090] Mit „pharmazeutisch annehmbare Formulierung“ ist gemeint, daß der Träger, das Verdünnungsmittel, die Hilfsstoffe und das Salz mit dem Wirkstoff (einer Verbindung der Formel I) der Formulierung kompatibel sind und für den Empfänger hiervon nicht schädlich sind. Pharmazeutische Formulierungen können durch in der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit herkömmlichen Hilfsstoffen, Verdünnungsmitteln oder Trägern formuliert und zu Tabletten und Kapseln geformt werden. Beispiele für Hilfsstoffe, Verdünnungsmittel und Träger, die für solche Formulierungen geeignet sind, beinhalten die folgenden: Füllstoffe und Streckmittel, wie Stärke, Zuckerarten, Mannit und Kieselsäurederivate, Bindemittel, wie Carboxymethylcellulose und andere Cellulosederivate, Alginate, Gelatine und Polyvinylpyrrolidon, Befeuchtungsmittel, wie Glycerin, Zerfallshilfsmittel, wie Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, Mittel zur Verzögerung der Auflösung, wie Paraffin, Resorptionsbeschleuniger, wie quarternäre Ammoniumverbindungen, oberflächenaktive Mittel, wie Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, adsorptive Träger, wie Kaolin und Bentonit und Gleitmittel, wie Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglycole. Schließlich die pharmazeutischen Formen können sein: Pillen, Tabletten, Pulver, Lonzetten, Sirupe, Aerosole, Sachets, Cachets, Elixiere, Suspensionen, Emulsionen, Salben, Zäufchen, sterile injizierbare Lösungen oder sterile verpackte Pulver in Abhängigkeit des verwendeten Hilfsstofftyps.

[0091] Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gut geeignet zur Formulierung als verzögert freisetzende Dosierungsformen. Die Formulierungen können so gestaltet werden, daß sie den Wirkstoff nur oder vorzugsweise in einen bestimmten Teil des Verdauungstrakts möglicherweise über eine bestimmte Zeitspanne freisetzen. Solche Formulierungen können Beschichtungen, Umhüllungen und Schutzmatrizes umfassen, die aus polymeren Substanzen oder Wachsen hergestellt werden können.

[0092] Die bestimmte Dosis einer Verbindung der Formel I, die zur Behandlung, Hemmung oder Verhinderung der Symptome und/oder der Erkrankung eines Säugers, einschließlich des Menschen erforderlich ist, der an den obigen Erkrankungen leidet, hängt ab von der einzelnen Erkrankung, den Symptomen und der Schwere. Die Dosierung, die Verabreichungswege und die Häufigkeit der Dosierung werden am besten vom behandelnden Arzt bestimmt. Im allgemeinen anerkannte und wirksame Dosierungen betragen 15 mg bis 1000 mg und typischer 15 mg bis 80 mg. Solche Dosierungen werden einem Patienten, der einer Behandlung bedarf, ein- bis dreimal am Tag oder so oft es die Wirksamkeit erfordert, normalerweise für mindestens 6 Monate, verabreicht.

[0093] Die vorliegende Erfindung liefert auch Verfahren zur Hemmung der Östrogen-defizienten Pathologien, einschließlich beispielsweise Fehlen der Geburtskontrolle, postmenopausales Syndrom, einschließlich beispielsweise Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankung, Restenose und Hyperlipidämie, bestimmte Krebsarten beim Mann, wie Prostatakrebs, Akne, Hirsutismus, dysfunktionelle Uterusblutung, Dysmenorrhoe und atrophe Vaginitis, gekennzeichnet durch die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I und wahlweise einer wirksamen Menge Progesterin an einen behandlungsbedürftigen Säuger. Der Fachmann erkennt, daß die östrogenen Mittel viele Anwendungen zur Behandlung von Östrogen-defizienten Pathologien neben den oben aufgeführten aufweisen. Die vorliegende Erfindung betrifft und umfaßt solche Erkrankungen, obwohl sie nicht namentlich aufgeführt sind.

[0094] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch zusammen mit anderen gemischten Östrogenagonisten/-antagonisten verwendet werden, speziell denen, die eine erhöhte schädliche Stimulierung des Uterusgewebes zeigen, wie beispielsweise Tamoxifen, Droloxifen, Nafoxiden oder Clomiphen.

[0095] Als weitere Ausführungsform der Erfindung können die Verbindungen der Formel I zusammen mit einer wirksamen Menge eines zusätzlichen therapeutischen Mittels verabreicht werden, einschließlich unter anderem Östrogen, Progesterin oder anderer Benzothiophenverbindungen, wie Raloxifen, Bisphosphonatverbindungen, wie Alendronat und Tiludronat, Parathormon (PTH), einschließlich verkürzter und/oder rekombinanter Formen von PTH, wie beispielsweise PTH (1-34), Calcitonin, morphogener Knochenproteine (BMPs) oder Kombinationen hiervon. Die unterschiedlichen Formen dieser zusätzlich verfügbaren therapeutischen Mittel wie auch die verschiedenen Einsatzmöglichkeiten, die mit denselben assoziiert sind und die anwendbaren Dosisspläne sind dem Fachmann bekannt.

[0096] Es sind verschiedene Formen von Östrogen und Progesterin im Handel erhältlich. Wie hierin verwendet, umfaßt der Ausdruck „Östrogen“ Verbindungen mit einer Östrogenaktivität und auf Östrogen basierende Mittel. Östrogenverbindungen, die bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung brauchbar sind, umfassen beispielsweise Östradiol, Östron, Östriol, Equilin, Equilenin, Östradiolcypionat, Östradiolvalerat, Ethinylöstradiol, Polyöstradiolphosphat, Östropipat, Diethylstilbestrol, Dienöströl, Chlortrianisen und Gemische hiervon. Auf Östrogen basierende Mittel umfassen beispielsweise 17- $\alpha$ -Ethinylöstradiol (0,01–0,03 mg/Tag), Mestranol (0,05–0,15 mg/Tag) und konjugierte Östrogenhormone, wie Premarin® (Wyeth-Ayerst, 0,2–2,5 mg/Tag). Wie hierin verwendet umfaßt der Ausdruck „Progesterin“ Verbindungen mit einer progestationellen Aktivität, wie beispielsweise Progesteron, Norethinodrel, Norgestrel, Megestrolacetat, Norethindron, auf Progesterin-basierende

Mittel und dergleichen. Auf Progestin basierende Mittel umfassen beispielsweise Medroxyprogesteron, wie Provera® (Upjohn, 2,5–10 mg/Tag), Norethynodrel (1,0–10,0 mg/Tag) und Norethindron (0,5–2,0 mg/Tag). Eine bevorzugte auf Östrogen basierende Verbindung ist Premarin® und Norethynodrel und Norethindron sind bevorzugte auf Progestin basierende Mittel. Das Verabreichungsverfahren jedes auf Östrogen und Progestin basierenden Mittels stimmt mit dem überein, was in der Technik bekannt ist.

[0097] Die folgenden Formulierungen werden zu Erläuterungszwecken angegeben und sollen nicht beschränkend wirken. Die gesamten Wirkstoffe in solchen Formulierungen umfassen 0,1 bis 99,9 Gewichtsprozent der Formulierung. Die Ausdruck „Wirkstoff“ meint eine Verbindung der Formel I.

#### Formulierung 1: Gelatinekapseln

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	0,1 – 1000
Stärke, NF	0 – 500
Stärke, fließfähiges Pulver	0 – 500
Siliconflüssigkeit 350 Centistoke	0 – 15

[0098] Die Bestandteile werden gemischt, durch ein Nr. 45 Mesh US gegeben und in Hartgelatinekapseln gefüllt.

#### Formulierung 2: Tabletten

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	2,5 – 1000
Stärke	10 – 50
Cellulose, mikrokristallin	10 – 20
Polyvinylpyrrolidon (als 10 % Lösung in Wasser)	5
Natriumcarboxymethylcellulose	5
Magnesiumstearat	1
Talkum	1 – 5

[0099] Der Wirkstoff die Stärke und die Cellulose werden durch ein Nr. 45 Mesh US Sieb gegeben und gründlich gemischt. Die Lösung des Polyvinylpyrrolidons wird mit den entstehenden Pulvern gemischt, die dann durch ein Nr. 14 Mesh US Sieb gegeben werden. Die so hergestellten Granula werden bei 50°C–60°C getrocknet und durch ein Nr. 18 Mesh US Sieb gegeben. Die Natriumcarboxymethylcellulose, das Magnesiumstearat und das Talkum, die vorher durch ein Nr. 60 Mesh US Sieb gegeben wurden, werden dann zu den obigen Granula gegeben und sorgfältig gemischt. Das entstehende Material wird in einer Tablettenmaschine unter Bildung von Tabletten gepreßt.

#### Formulierung 3: Aerosol

Bestandteil	Menge (Gewichtsprozent)
Wirkstoff	0,25
Ethanol	29,75
Propellant 22 (Chlordifluormethan)	70,00
Gesamt	100,00

[0100] Der Wirkstoff wird mit Ethanol gemischt und das Gemisch wird zu einem Teil Propellant 22 gegeben,

auf  $-30^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und in ein Abfüllgerät gegeben. Die erforderliche Menge wird anschließend in einen Edelstahlbehälter gefüllt und mit dem Rest des Propellants verdünnt. Die Ventileinheiten werden anschließend am Behälter angebracht.

## Formulierung 4: Zäpfchen

Bestandteil	Gewicht
Wirkstoff	150 mg
Gesättigte Fettsäureglyceride	3000 mg

[0101] Der Wirkstoff wird durch ein Nr. 60 Mesh U.S. Sieb gegeben und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die vorher auf ihren Schmelzpunkt erhitzt wurden. Das Gemisch wird anschließend in eine Zäpfchenform gegossen und abgekühlt.

## Formulierung 5: Suspensionen

Suspensionen, die jeweils 0,1–1000 mg einer Verbindung der Formel I pro 5 ml Dosis enthalten

Bestandteil	Gewicht
Wirkstoff	0,1 - 1000 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1,25 ml
Benzoessäurelösung (0,1 M)	0,10 ml
Geschmacksstoff	q.v.
Farbstoff	q.v.
gereinigtes Wasser auf gesamt	5 ml

[0102] Eine Verbindung der Formel I wird durch ein Nr. 45 Mesh US Sieb gegeben und mit der Natriumcarboxymethylcellulose und dem Sirup unter Bildung einer glatten Paste vermischt. Die Benzoessäurelösung, der Geschmacks- und der Farbstoff werden mit etwas Wasser verdünnt und unter Rühren zugegeben. Dann wird ausreichend Wasser zugegeben, um die Formulierung auf das Endvolumen zu bringen.

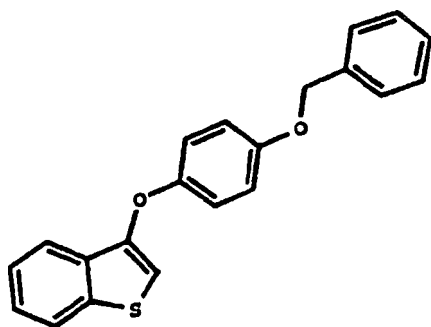
[0103] Die folgenden Beispiele und Präparationen werden bereitgestellt, um die Durchführung der vorliegenden Erfindung besser darzustellen und sollen auf keinen Fall als Beschränkung des Umfangs betrachtet werden. Der Fachmann erkennt, dass verschiedene Modifizierungen durchgeführt werden können ohne sich vom Geist und Umfang der Erfindung zu entfernen. Alle Veröffentlichungen und Patentanmeldungen, die in der Beschreibung erwähnt werden, sollen die Kenntnisse des Fachmanns darstellen, den die Erfindung betrifft.

## Beispiele

[0104] Die NMR Daten der folgenden Beispiele werden auf einem GE 300 MHz NMR Gerät. erzeugt und es wird wasserfreies d-6 DMSO als Lösemittel verwendet, falls nichts anderes angegeben ist.

## Präparation 1

3-(4-Benryloxyphenoxy)benzo[b]thiophen

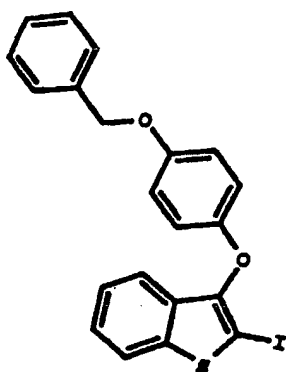


[0105] Zu einer Lösung aus 3-Brombenzo[b]thiophen (69,62 g, 0,325 mmol) in 55 ml wasserfreiem Collidin unter N<sub>2</sub> werden 4-Benzyloxyphenol (97,6 g, 0,488 mol) und Kupfer-(I)-oxid (23,3 g, 0,163 mol) gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluß für 24 Stunden erhitzt. Während dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und das rohe Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite® (Aldrich, Milwaukee, WI) unter Entfernung der anorganischen Salze filtriert. Das Filtrat wird mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 150 ml) gewaschen. Die organischen Bestandteile werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einer Flüssigkeit konzentriert. Thianaphthol wird durch Destillation (10 mm Hg, 115–120°C) entfernt. Das restliche Material wird chromatographiert (Siliciumdioxid, Hexan : Ethylacetat 85 : 15), wobei 12,2 g Benzo[b]thiophen und 12,95 g (35% basierend auf dem wiedergewonnenen Ausgangsmaterial) an 3-(4-Benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen als nicht ganz weisser Feststoff erhalten werden. Smp. 84–86°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91–7,83 (m, 2H), 7,47–7,34 (m, 7H), 7,04 (q, J<sub>AB</sub> = 9,0 Hz, 4H), 6,47 (s, 1H), 5,07 (s, 2H). Analyse berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S: C 75,88, H 4,85. Gefunden: C 75,75, H 5,00.

#### Präparation 2

##### 2-Iod-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen

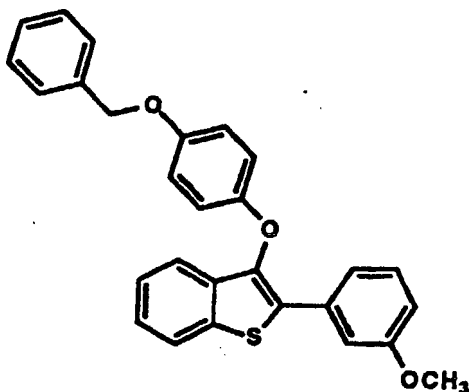


[0106] Zu einer Lösung aus 3-(4-Benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen (6,00 g, 18,1 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) unter N<sub>2</sub> bei –78°C wird n-Butyllithium (12,4 ml, 19,9 mmol, 1,6 M in Hexan) tropfenweise über eine Spritze gegeben. Die Lösung verändert sich von farblos zu tieforange. Nach dem Rühren für 20 Minuten bei –78°C wird die Lithiumverbindung mit I<sub>2</sub> (5,03 g, 19,9 mmol) behandelt und tropfenweise mittels einer Kanüle als Lösung in 50 ml wasserfreies Tetrahydrofuran gegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist verändert die Reaktion ihre Farbe zu blassgelb und kann sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 0,1 N Natriumsulfatlösung (200 ml) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 × 150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum unter Bildung eines Öls konzentriert, das während dem Stehen kristallisiert. Eine Umkristallisation aus Hexan/Ethylether ergibt 7,10 g (86%) an 2-Iod-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen als weisses kristallines Pulver. Smp. 87–92°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47–7,20 (m, 8H), 6,89 (s, 4H), 5,01 (s, 2H). Analyse berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>SI: C 55,03, H 3,30. Gefunden: C 55,29, H 3,31.

#### Präparation 3

##### 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen



[0107] Zu einer Lösung aus 2-Iod-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen (5,00 g, 11,0 mmol) in 50 ml Toluol unter N<sub>2</sub> werden 3-Methoxyphenylborsäure (2,00 g, 13,0 mmol), (PhP<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd (0,75 g, 0,66 mmol) und 18,0 ml an

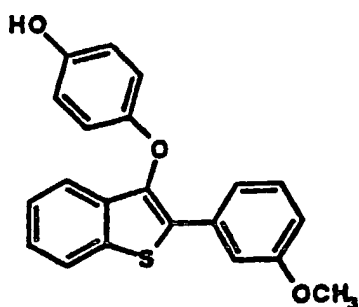
2,0 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  Lösung gegeben. Das entstehende Gemisch wird am Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Während dem Kühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion mit EtOAc verdünnt und mehrere Male mit 0,1 N NaOH extrahiert. Die organische Phase wird dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Eine Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 0–10%  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexan) ergibt 4,8 g (99%) an 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen als braunes Öl.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,46–7,27 (m, 11H), 6,94–6,85 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). FD Massenspektrum: 43 B.

Analyse berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ : C 76,69, H 5,06. Gefunden: C 76,74, H 5,15.

#### Präparation 4

##### 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)benzo[b]thiophen



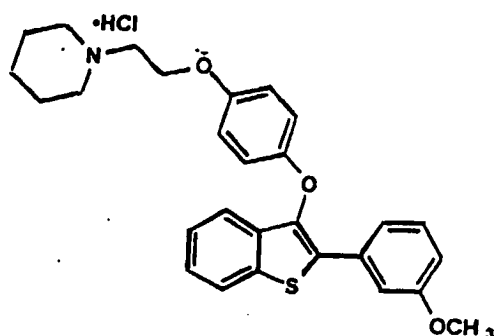
[0108] Zu einer Lösung aus 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen (8,30 g, 29,0 mmol) in 1 : 1 (100 ml) EtOH/EtOAc in einer Paarflasche wird 10% Pd/C (4,0 g) gegeben. Zu dieser Suspension werden 2,0 ml konz. HCl gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei 40 psi für 20 min hydriert. Die Reaktion wird durch Celite® filtriert und das Filtrat wird im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Das rohe Produkt wird zwischen  $\text{CHCl}_3$  und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung aufgeteilt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung von 3,8 g (61%) an 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)benzo[b]thiophen als bernsteinfarbener brauner Schaum konzentriert.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,46–7,27 (m, 6H), 6,88–6,84 (m, 3H), 6,71–6,74 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,77 (s, 3H). FD Massenspektrum: 348.

Analyse berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ : C 72,39, H 4,63. Gefunden: C 72,10, H 4,63.

#### Beispiel 1

##### 2-(3-Methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidiny)ethoxy]phenoxy]benzo[b]thiophenhydrochlorid



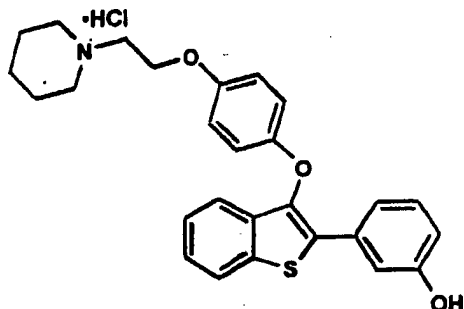
[0109] Zu einer Lösung aus 2-(3-Methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)benzo[b]thiophen (3,27 g, 9,40 mmol) in 200 ml wasserfreiem DMF werden fein vermahlene wasserfreie  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,0 g, 94 mmol) und 2-Chlorethylpiperidin (2,40 g, 14,1 mmol) gegeben. Die entstehende Lösung wird unter  $\text{N}_2$  bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktion wird dann zwischen EtOAc und  $\text{H}_2\text{O}$  aufgeteilt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mehrere Male mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum zu einem Öl konzentriert, das chromatographiert wird ( $\text{SiO}_2$ , 0–5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ ), um 3-[4-[2-(1-Piperidiny)ethoxy]phenoxy]-2-(3-methoxyphenyl)benzo[b]thiophenhydrochlorid als braunes Öl zu erhalten. Dieses Material wird mit  $\text{Et}_2\text{O} \times \text{HCl}$  unter Bildung von 2,0 g (43%) an 3-[4-[2-(1-Piperidiny)ethoxy]phenoxy]-2-(3-methoxyphenyl)benzo[b]thiophenhydrochlorid als weißer Feststoff behandelt. Smp. 184–185°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,42–7,25 (m, 7H), 6,92–6,77 (m, 4H), 4,49 (br, s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65–3,60 (m, 2H), 3,35 (br s, 2H), 2,81–2,77 (m, 2H), 2,30–2,26 (m, 2H), 1,90–1,70 (m, 3H), 1,34 (m, 1H). FD Massenspektrum: 459.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{29}NO_3S \times 1,0 HCl$ : C 67,80, H 6,10, N 2,82. Gefunden: C 67,95, H 5,99, N 3,05.

## Beispiel 2

2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]benzo[b]thiophenhydrochlorid



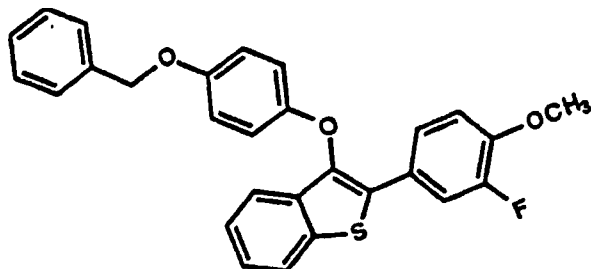
[0110] Zu einer Lösung aus 3-(4-[2-(1-Piperidinyl)ethoxy]phenoxy)-2-(3-methoxyphenyl)benzo[b]thiophenhydrochlorid (1,14 g, 2,30 mmol) in 100 ml wasserfreiem  $CH_2Cl_2$  unter  $N_2$  bei  $0^\circ C$  wird  $BBr_3$  (0,54 ml, 5,75 mmol) gegeben. Die entstehende dunkle Lösung wird für 2 h bei  $0^\circ C$  gerührt und dann in eine kalte, gesättigte  $NaHCO_3$  Lösung (200 ml) gegossen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und im Vakuum zu einem hellbraunen Feststoff konzentriert. Die freie Base wird in EtOAc (20 ml) gelöst und mit  $Et_2O \times HCl$  behandelt. Ein gebildeter weisser Niederschlag wird dann durch Vakuumfiltration gesammelt und unter Bildung von 0,55 g (50%) an 2-(3-Hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]benzo[b]thiophenhydrochlorid als weisser Feststoff getrocknet. Smp.  $195-197^\circ C$ .

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,29 (br s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,53–7,35 (m, 3H), 7,35–7,23 (m, 3H), 7,05–6,88 (m, 4H), 6,73 (m, 2H), 4,27 (br s, 2H), 3,45–3,29 (m, 4H), 3,00–2,87 (m, 2H), 1,95–1,70 (m, 5H), 1,03 (m, 1H). FD Massenspektrum: 446.

Analyse berechnet für  $C_{27}H_{27}NO_3S \times 1,0HCl$ : C 67,28, H 5,85, N 2,91. Gefunden: C 67,18, H 5,97, N 2,85.

## Präparation 5

2-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-(4-benzyloxyphenoxy)benzo[b]thiophen



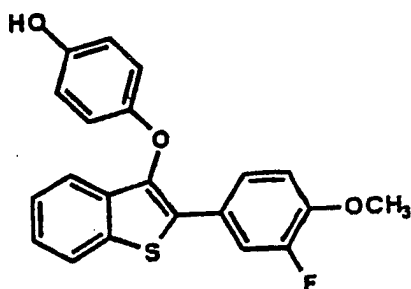
[0111] Auf eine Weise die zu der in Präparation 3 verwendeten ähnlich ist, wird die Titelverbindung mit 42 Ausbeute hergestellt und als gelber Feststoff isoliert. Smp.  $122-123^\circ C$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,70–7,60 (m, 2H), 7,43–7,27 (m, 9H), 6,99–6,89 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). FD Massenspektrum: 456.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{21}NO_3FS$ : C 73,66, H 4,64. Gefunden: 73,42, H 4,69.

## Präparation 6

2-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenoxy)benzo[b]thiophen



[0112] Auf eine Weise die zu der in Präparation 4 verwendeten ähnlich ist, wird die Titelverbindung mit 96

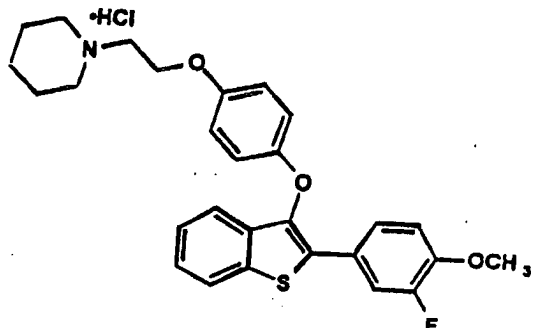
Ausbeute hergestellt und als braunes Öl isoliert.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) d 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,80–7,60 (m, 2H), 7,49–7,27 (m, 3H), 6,95 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,87–6,72 (m, 4H), 4,94 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). FD Massenspektrum: 366.

Analyse berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{SF}$ : C 68,84, H 4,13. Gefunden: C 68,74, H 4,24.

### Beispiel 3

2-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenoxy]benzo[b]thiophenhydrochlorid

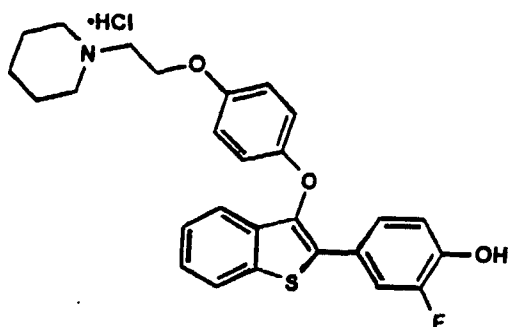


[0113] Auf eine Weise die zu der in Beispiel 1 verwendeten ähnlich ist, wird die Titelverbindung mit 51% Ausbeute hergestellt und als weisser Feststoff isoliert. Smp. 195–197°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) d 7,98 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,66–7,46 (m, 2H), 7,66–7,21 (m, 3H), 6,90 (s, 5H), 4,31–4,28 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45–3,38 (m, 4H), 2,96–2,90 (m, 2H), 2,48–2,46 (m, 5H), 1,83 (m, 1H). FD Massenspektrum: 477. Analyse berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FNO}_3\text{S} \times 1,0\text{HCl}$ : C 65,42, H 5,69, N 2,73. Gefunden: C 65,53, H 5,76, N 2,77.

### Beispiel 4

2-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-3-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenoxy]benzo[b]thiophenhydrochlorid



[0114] Auf eine Weise die zu der in Beispiel 2 verwendeten ähnlich ist, wird die Titelverbindung mit 82% Ausbeute hergestellt und als weisser Feststoff isoliert. Smp. 244–246°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) d 10,41 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37–7,30 (m, 4H), 7,04 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,94–6,87 (m, 4H), 4,31–4,00 (m, 2H), 3,45–3,34 (m, 4H), 2,96–2,90 (m, 2H), 1,75–1,62 (m, 5H), 1,16 (m, 1H). FD Massenspektrum: 463. Analyse berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{S} \times 1,0\text{HCl}$ : C 64,85, H 5,44, N 2,80. Gefunden: C 64,83, H 5,62, N 2,74.

[0115] Die folgenden Diskussionen zeigen Verfahren zur Verwendung der Verbindungen der Formel I in experimentellen Modellen oder in klinischen Studien. Diese Beispiele dienen zum Zweck der Veranschaulichung und sollen in keiner Weise beschränkend wirken.

### A. Osteoporose

[0116] Experimentelle Modelle der postmenopausalen Osteoporose sind in der Technik bekannt. Relevant für diese Erfindung ist das ovariectomisierte Rattenmodell, das in US 5 393 763 A beschrieben ist. Die Verbindung der Formel I wäre in diesem Modell wirksam und würde eine wirksame Behandlung oder Verhinderung des Knochenverlusts aufgrund des Östrogenmangels zeigen.

[0117] Eine zusätzliche Demonstration des Verfahrens zur Behandlung oder Verhinderung von Osteoporose aufgrund des Östrogenmangels wäre folgendes: Einhundert Patienten würden ausgewählt werden, die gesunde postmenopausale Frauen im Alter von 45–60 sind und die normalerweise als Kandidaten für eine Östrogenersatztherapie in Betracht kommen würden. Dies schließt Frauen mit einem intakten Uterus ein, die die letzte

Menstruation vor mehr als sechs Monaten aber weniger als sechs Jahren hatten. Patienten, die bei der Studie ausgeschlossen werden, wären die, die Östrogene, Progestine oder Corticosteroide 6 Monate vor der Studie genoinnen haben oder die jemals Bisphosphonate genommen haben.

[0118] Fünfzig Frauen (Testgruppe) würden 15–80 mg einer Verbindung der Formel I, beispielsweise die obige Formulierung 1, pro Tag erhalten. Die anderen fünfzig Frauen (Kontrollgruppe) würden ein gleiches Plazebo pro Tag erhalten. Beide Gruppen würden Calciumcarbonattabletten (G48 mg) pro Tag erhalten. Die Studie ist doppelt blind angelegt. Weder die Untersuchenden noch die Patienten wissen, welcher Gruppe der Patient angehört.

[0119] Eine Grundzustandsuntersuchung jedes Patienten umfaßt eine quantitative Messung des Calciums, Kreatinins, Hydroxyprolins und der Pyridinolinquervernetzungen im Urin. Die Blutproben werden auf Serumspiegel von Osteocalcin und knochenspezifischer alkalischer Phosphatase gemessen. Die Grundzustandsmessungen umfassen auch eine Uterusuntersuchung und die Knochenmineraldichtebestimmung durch Photonenabsorptiometrie.

[0120] Die Untersuchung würde für sechs Monate fortgesetzt werden und alle Patienten würden auf die Veränderungen der obigen Parameter untersucht. Während dem Verlauf der Behandlung würden die Patienten in der Behandlungsgruppe eine verringerte Veränderung der biochemischen Marker der Knochenresorption im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Ebenfalls würde die Behandlungsgruppe eine geringe oder keine Abnahme der Knochenmineraldichte im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Beide Gruppen würden eine ähnliche Uterushistologie aufweisen, was zeigt, daß die Verbindung der Formel I nur geringe oder keine uterotrophen Effekte aufweist.

### B. Hyperlipidämie

[0121] Experimentelle Modelle der postmenopausalen Hyperlipidämie sind in der Technik bekannt. Relevant für die Erfindung ist das ovariectomierte Rattenmodell, das in US 5 464 845 A beschrieben ist. Die in Tabelle 1 gezeigten Daten zeigen vergleichende Ergebnisse unter ovariectomierten Ratten, Ratten, die mit 17 $\alpha$ -Ethinylöstradiol (EE<sub>2</sub>) behandelt wurden und Ratten, die mit bestimmten erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt wurden. Obwohl EE<sub>2</sub> bei einer oralen Verabreichung mit 0,1 mg/kg/Tag eine Verringerung im Serumcholesterin verursacht, übt es auch eine stimulierende Wirkung auf den Uterus aus, so daß das EE<sub>2</sub> Uterusgewicht wesentlich größer ist, als das Uterusgewicht von ovariectomierten Tieren. Diese Uterusreaktion auf Östrogen ist in der Technik gut verstanden.

[0122] Die erfindungsgemäßen Verbindungen verringern nicht nur das Serumcholesterin verglichen zu ovariectomierten Tieren, sondern das Uterusgewicht wird weniger erhöht, als bei denen, die EE<sub>2</sub> erhalten. Verglichen mit östrogenen Verbindungen, die in der Technik bekannt sind, ist der Nutzen an Serumcholesterinverringern ohne nachteilige Beeinflussung des Uterusgewichts ungewöhnlich und erwünscht.

[0123] Wie es in den folgenden Daten ausgedrückt ist, wird die Östrogenität auch durch die Evaluierung der Reaktion der Eosinophileninfiltration in den Uterus ermittelt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen verursachen keine große Erhöhung der Anzahl der Eosinophilen, die in der Stromaschicht von ovariectomierten Rattenuteri beobachtet werden. EE<sub>2</sub> verursacht eine wesentliche und erwartete Erhöhung der Eosinophileninfiltration.

[0124] Die in der Tabelle 1 gezeigten Daten zeigen die Reaktion pro Behandlungsgruppe.

Tabelle 1

Verbindung	Dosis (mg/kg) <sup>a</sup>	Uterusgewicht (% Zunahme) <sup>b</sup>	Uterus EPO (V. max) <sup>c</sup>	Serumcholesterin (% Abnahme) <sup>d</sup>
EE <sub>2</sub> <sup>e</sup>	0,1	138,8*	174,3*	88,1*
Beispiel 1	0,01	9,6	2,1	12,1
	0,1	21,9	4,8	55,6*
	1,0	35,8*	4,8	60,5*
	10,0	37,2*	4,5	59,0*
Beispiel 2 (freie Base)	0,1	42,7*	4,5	59,6*
	1,0	43,8*	7,8	66,2*
	10,0	37,2*	4,5	59,0*
Beispiel 3	0,1	10,4	4,8	26,3*
	1,0	15,3	3,0	45,7*
	10,0	3,9	1,2	22,9
Raloxifen <sup>f</sup>	0,1	23,5	5,4	49,3*

<sup>a</sup>mg/kg PO<sup>b</sup>Prozentuale Uterusgewichtszunahme gegenüber den ovariectomierten Kontrollen<sup>c</sup>Eosinophilenperoxidase V<sub>maximum</sub><sup>d</sup>Serumcholesterinabnahme gegenüber den ovariectomierten Kontrollen<sup>e</sup>17- $\alpha$ -Ethinylöstradiol<sup>f</sup>Raloxifen [2-(4-Hydroxyphenyl)-6-hydroxybenzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]methanonhydrochlorid (siehe: Jones, obige Literaturstelle)

\*p &lt; 0,05

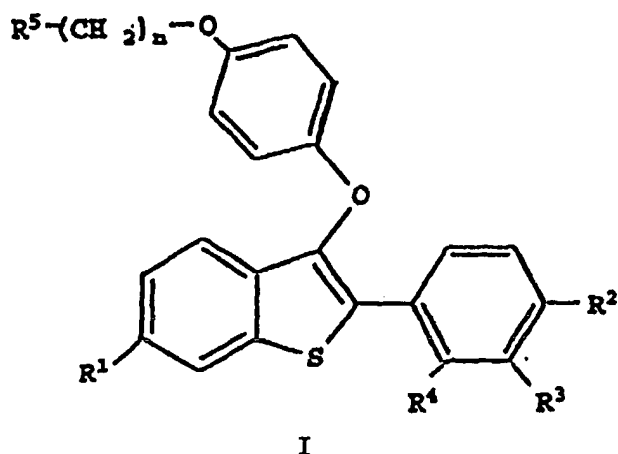
[0125] Eine zusätzliche Demonstration des Verfahrens zur Behandlung der Hyperlipidämie aufgrund des Östrogenmangels wäre folgendes: Einhundert Patienten würden ausgewählt werden, die gesunde postmenopausale Frauen im Alter von 45–60 sind und die normalerweise als Kandidaten für eine Östrogensersatztherapie in Betracht kommen würden. Dies würde Frauen mit einem intakten Uterus einschließen, die die letzte Menstruation vor mehr als sechs Monaten aber weniger als sechs Jahren hatten. Patienten, die in der Studie ausgeschlossen werden, wären die, die Östrogene, Progestine oder Corticosteroide genommen haben.

[0126] Fünfzig Frauen (Testgruppe) würden 15–80 mg einer Verbindung der Formel I, beispielsweise mittels Formulierung 1, pro Tag erhalten. Die anderen fünfzig Frauen (Kontrollgruppe) würden ein gleiches Placebo pro Tag erhalten. Die Studie wäre doppelt blind angelegt. Weder die Untersuchenden noch die Patienten würden wissen, welcher Gruppe der Patient angehört.

[0127] Eine Grundzustandsuntersuchung jedes Patienten würde eine Serumbestimmung von Cholesterin- und Triglyceridspiegeln umfassen. Am Ende der Untersuchungsperiode (sechs Monate) würde von jedem Patienten das Serumlipidprofil abgenommen werden. Die Analysen der Daten würden eine Verringerung der Serumlipide, beispielsweise Cholesterin und/oder Triglyceride in der Testgruppe gegenüber der Kontrollgruppe bestätigen.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel I



worin

R<sup>1</sup> für -H, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -OCOAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -O(CO)OAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl), -O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) oder -OSO<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) steht,

R<sup>2</sup> für -H, -F, -Cl, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -OCOAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -O(CO)OAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl), -O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) oder -OSO<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig für -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl), -OCOAr, worin Ar für Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl), -O(CO)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) oder -OSO<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Alkyl) steht, mit der Maßgabe, daß R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> nicht beide für Wasserstoff stehen,

n für 2 oder 3 steht, und

R<sup>5</sup> für 1-Piperidiny, 1-Pyrrolidiny, Methyl-1-pyrrolidiny, Dimethyl-1-pyrrolidiny, 4-Morpholino, Dimethylamino, Diethylamino oder 1-Hexamethylenimino steht,

und worin "substituiertes Phenyl" für eine Phenylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten steht, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Chlor, Fluor und Trichlormethyl oder Trifluormethyl,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> für Methoxy steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>2</sup> für Methoxy und R<sup>3</sup> für Fluor steht.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon und wahlweise eine wirksame Menge an Östrogen oder Progestin zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Verdünnungsmitteln oder Hilfsstoffen enthält.

5. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome des postmenopausalen Syndroms.

6. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome des postmenopausalen Syndroms des pathologischen Zustands der Osteoporose.

7. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome des postmenopausalen Syndroms des pathologischen Zustands, der mit einer kardiovaskulären Erkrankung zusammenhängt.

8. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung, die mit Hyperlipidämie zusammenhängt.

9. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome des postmenopausalen Syndroms des pathologischen Zustands von östrogenabhängigem Krebs.

10. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome von Brust- oder Uteruskrebs.

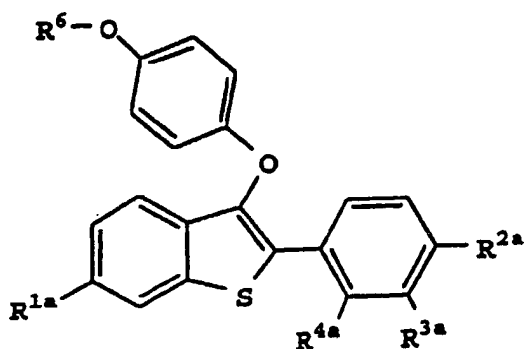
11. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome der fibroiden Uteruserkrankung.

12. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome der Endometriose.

13. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome der Proliferation der glatten Muskelzellen der Aorta.

14. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Linderung der Symptome der Restenose.

15. Verbindung der Formel II



II

worin

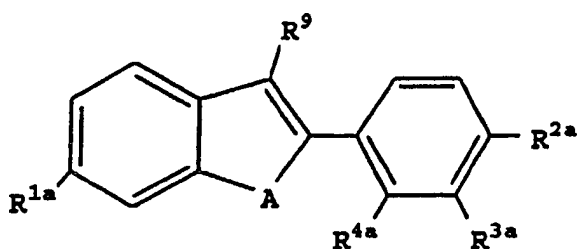
$R^{1a}$  für -H oder  $-OR^7$  steht,

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  unabhängig für -H, -F, -Cl, oder  $-OR^7$  stehen, mit der Maßgabe, daß  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen,

$R^6$  für -H oder  $-R^8$  steht, und

$R^7$  und  $R^8$  für Hydroxyschutzgruppen stehen, die selektiv in Gegenwart voneinander entfernt werden können.

16. Verbindung der Formel III



III

worin

$R^{1a}$  für -H oder  $OR^7$  steht,

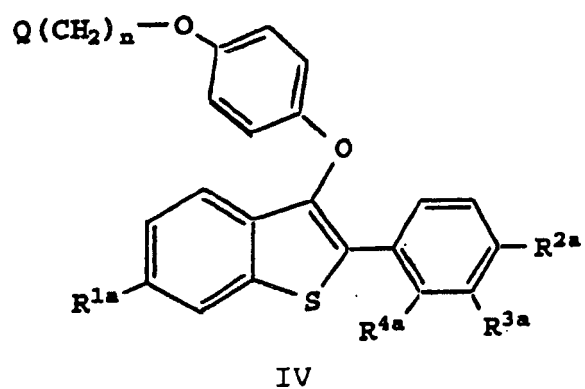
$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  jeweils unabhängig für -H, -F, -Cl, oder  $-OR^7$  stehen, mit der Maßgabe, daß  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen,

A für Schwefel oder Sulfoxid steht,

$R^7$  für eine Hydroxyschutzgruppe steht, und

$R^9$  für Halogen steht.

17. Verbindung der Formel IV



worin  $R^{1a}$  für -H oder  $-OR^7$  steht,

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  unabhängig für -H, -F, -Cl oder  $-OR^7$  stehen, mit der Maßgabe, daß  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  nicht beide für Wasserstoff stehen,

$R^7$  für eine Hydroxyschutzgruppe steht, und

Q für eine Abgangsgruppe steht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen