



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 502 957 A1 2007-06-15**

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 1543/1995** (51) Int. Cl.⁸: **C07D 333/54** (2006.01)
(22) Anmeldetag: **18.09.1995**
(43) Veröffentlicht am: **15.06.2007**

(30) Priorität:

19.09.1994 US 308325 beansprucht.
26.04.1995 US 427914 beansprucht.

(73) Patentanmelder:

ELI LILLY AND COMPANY
46285 INDIANAPOLIS (US)

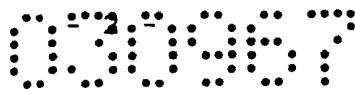
(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-(4-(2-AMINOETHOXY) BENZOYL)-2-ARYL-6-HYDROXYBENZO(B)THIOPHENEN**

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues chemisches Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-6-hydroxy-1-3-[4-(2-aminoethoxy) benzoyl] benzo [b] thiophenen. Die vorliegende Erfindung ist auch auf kristalline Solvate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) -3- [4- (2- piperidinoethoxy) benzoyl] benzo [b] thiophen-hydrochlorid gerichtet.

AT 502 957 A1 2007-06-15

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues chemisches Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-6-hydroxyl-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen. Die vorliegende Erfindung ist auch auf kristalline Solvate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid gerichtet.

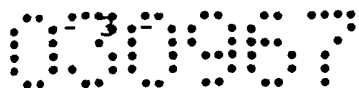


Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue chemische Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen.

In Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Bd. 3, Teil 1, Kapitel XXXI (1964), findet sich eine Übersicht von Gore über die Synthese von aromatischen Ketonen. Generell werden eine Acylkomponente und ein aromatisches Substrat in Anwesenheit eines Lewis-Säure-Katalysators zur Ausbildung des aromatischen Ketons zur Reaktion gebracht. Für diese Art von Umsetzung geeignete Lewis-Säure-Katalysatoren umfassen Metallhalogenide, wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Eisen(III)chlorid, Eisen(III)bromid und Bortrifluorid, siehe hiezu Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Bd. 1, Kapitel II, III und IV (1963).

Die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellte Verbindungsklasse ist erstmals im US-Patent 4 133 814 beschrieben. Dieses Patent gibt mehrere Verfahren zur Herstellung der Verbindungen an, einschließlich der Acylierung von geeignet geschützten 2-Arylbenzothiophenen. Dieses Patent lehrte die Anwendung von Phenacyl-, Halogenphenacyl- und Alkylschutzgruppen für die phenolischen Hydroxylgruppen. Die Alkylschutzgruppen wurden durch Behandeln der Phenoether mit Pyridinhydrochlorid abgetrennt. Dieses Patent gab auch an, daß die phenolischen Methylether ohne Beeinträchtigung der 3-Aroylalkoxygruppe durch Reaktion mit Bortribromid gespalten werden konnten; die Ausbeute der 3-Aroylalkoxy-substituierten Verbindung war jedoch gering.

Das im US-Patent 4 358 593 beschriebene Verfahren sah die Verwendung besonders vorteilhafter Schutzgruppen zur Herstellung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen vor. Diese vorteilhaften Schutzgruppen sind Acetyl-, substituierte Acetyl-, Benzoyl-, Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylgruppen. Dieses Patent lehrte die Anwendung klassischer Friedel-Crafts-Katalysatoren in der Acylierung des geschützten 2-(4-Hydroxyphenyl)-6-hydroxybenzo[b]thiophens, einschließlich Metallhalogeniden, wie Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Zinkchlorid, Bortrifluorid, Bortribromid, Titantetrachlorid, Titantetrabromid, Zinn(IV)chlorid, Zinn(IV)bromid, Bismuthtrichlorid und Eisen(III)chlorid. Anschließend an die



Acylierung wurde die Schutzgruppe generell unter basischen Bedingungen abgetrennt.

Eine besonders nützliche Verbindung aus dieser Reihe von 2-Aryl-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen ist 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. Diese Verbindung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung wurden erstmals im US-Patent 4 418 068 beschrieben. Diese Verbindung stellt ein nicht-steroides Antiöstrogen dar, das zur Erleichterung eines Östrogen-abhängigen pathologischen Zustandes in einem endokrinen Target-Organ von Nutzen ist.

Ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen wurde im US-Patent 4 380 635 beschrieben. Diese Verbindungen wurden durch Friedel-Crafts-Acylierung eines Di-O-methyl-geschützten Benzo[b]thiophens unter Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator hergestellt. Das intermediäre Acylierungsprodukt wurde durch Behandeln des Acylierungsreaktionsgemisches mit einer Schwefelverbindung, wie Methanthiol, Ethanthiol, Diethylsulfid und Methionin, demethyliert. Unglücklicherweise enthielt das Produkt dieser Umsetzung eine Reihe unerwünschter Verunreinigungen, die schwierig von dem Benzothiophen abzutrennen sind, einschließlich Aluminiumsalze und verschiedene Thioester-Nebenprodukte, ohne hierauf beschränkt zu sein. Das Produkt weist auch einen unangenehmen verbleibenden Thiol- oder Sulfidgeruch auf.

Borhalogenide, wie Bortrichlorid und Bortribromid, sind für die Spaltung von Arylmethylethern von Nutzen, siehe Bahtt und Kulkarni, Synthesis, 249-282 (1983). Bortribromid ist bereits zur Spaltung von Arylmethylethern in Benzothiophenverbindungen verwendet worden, siehe hiezu DE-41 17 512 A1.

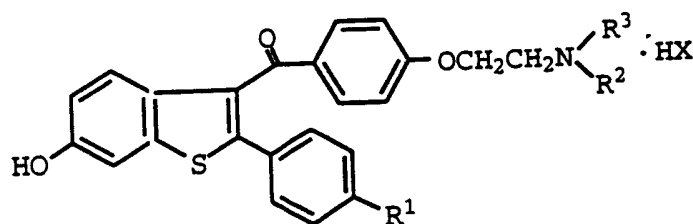
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen aufgefunden. Dieses erfindungsgemäße Verfahren weist mehrere Vorteile gegenüber den in der Literatur beschriebenen Methoden des Standes der Technik auf. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung sieht die Verwendung von Bortribromid oder Bortrichlorid als Acylierungskatalysator anstelle von Aluminiumchlorid vor. Aluminiumchlorid ist schwierig zu handhaben, insbesondere in technischem Maßstab.

00004

Überdies wird eine große Menge Aluminiumchlorid, typischerweise sechs Äquivalente, für die Acylierung und Dealkylierung benötigt. Aluminiumchlorid führt zu einer großen Menge von Aluminiumnebenprodukten, die in den Aufarbeitungslösungsmitteln unlöslich und schwer von den pharmazeutisch wirksamen 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen abzutrennen sind. Die Aluminiumchlorid-katalysierten Reaktionen stellen im allgemeinen ein heterogenes Gemisch dar. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung verläuft in typischer Weise in homogener Phase, und die Bor-Nebenprodukte sind in den Aufarbeitungslösungsmitteln löslich. Weiterhin erforderte die Aluminiumchlorid-katalysierte Dealkylierung die Zugabe eines Mercaptans oder eines Sulfids zur Spaltung des Alkylarylethers, unter Ausbildung von Dialkylsulfiden, die widerliche Gerüche aufweisen. Diese Mercaptane oder Sulfide können durch Umkristallisation abgetrennt werden; dies führt jedoch zu einem Umkristallisationslösungsmittel mit den übelriechenden Verunreinigungen. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung beseitigt die Anwendung von Aluminium und den Einsatz von übelriechenden Mercaptanen und Sulfiden. In typischer Weise führten die bekannten Verfahren zu einem hohen Anteil an verwandten Substanzen und zu einem hohen Ausmaß an zurückbleibenden Aluminiumsalzen im Endprodukt. Repräsentative verwandte Substanzen umfassen 6-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 2-(4-Hydroxyphenyl)-6-methoxy-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-3-(4-hydroxybenzoyl)-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen, Propyl-4-(2-piperidinoethoxy)-thiobenzoat, Methyl-4-(2-piperidinoethoxy)benzoat, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-5-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen und 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]-7-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. Die Bor-Nebenprodukte werden in einfacher Weise von dem Endprodukt abgetrennt. Das vorliegende Verfahren vermeidet auch die Entsorgung von Aluminiumabfall. Bei Ausführung der Reaktion in 1,2-Dichlorethan verlaufen die Umsetzungen in homogener Phase, wodurch höhere Konzentrationen angewendet werden können, und kristalline Solvate gebildet werden, die leicht isoliert werden.

030957

Die vorliegende Erfindung ist auf eine verbesserte Synthese von 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophenen gerichtet, die ein Acylieren einer geeignet geschützten Ausgangsverbindung und ein Dealkylieren der geschützten phenolischen Gruppe(n) zur Ausbildung des gewünschten Produktes umfaßt. Gemäß einem bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung werden die Acylierungs- und Dealkylierungsstufen aufeinanderfolgend in einem einzigen Reaktionsgefäß vorgenommen. Im spezielleren ist die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung eines kristallinen Solvats einer Verbindung mit der Formel



I

gerichtet, worin:

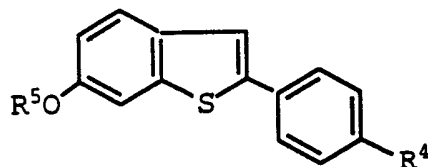
R^1 Wasserstoff oder Hydroxyl darstellt;

R^2 und R^3 unabhängig für C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, einen heterocyclischen Ring ausbilden, ausgewählt aus der aus Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino und Morpholino bestehenden Gruppe; und

HX für HCl oder HBr steht;

welches die folgenden Stufen umfaßt:

(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



II ,

worin:

R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkoxy bedeutet und

R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

mit einem Acylierungsmittel der Formel

$$\text{R}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3) \cdot \text{HX}$$

III,

worin:

R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt und
HX, R^2 und R^3 wie vorstehend definiert sind,
in Anwesenheit von BX'_3 , worin X' für Chlor oder Brom steht;

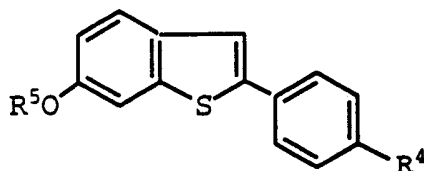
(b) Dealkylieren einer oder mehrerer phenolischer Gruppen durch Umsetzen mit zusätzlichem BX'_3 , worin X' wie vorstehend definiert ist; und

(c) Isolieren des kristallinen Solvats.

Weitere Ziele der vorliegenden Erfindung sind kristalline Solvate von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, bei denen es sich um die neuen Produkte des erfindungsgemäßen Verfahrens handelt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf ein neues Verfahren zur Herstellung einer nicht-solvatisierten kristallinen Form von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, welches die folgenden Stufen umfaßt:

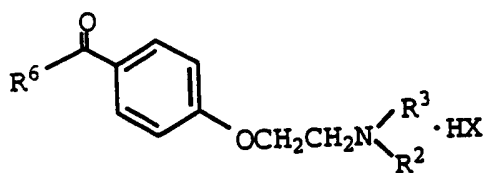
(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



II .

worin:

R⁴ für C₁-C₄-Alkoxy steht und
R⁵ die Bedeutung C₁-C₄-Alkyl hat,
mit einem Acylierungsmittel der Formel



III.

worin:

R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt,

00007

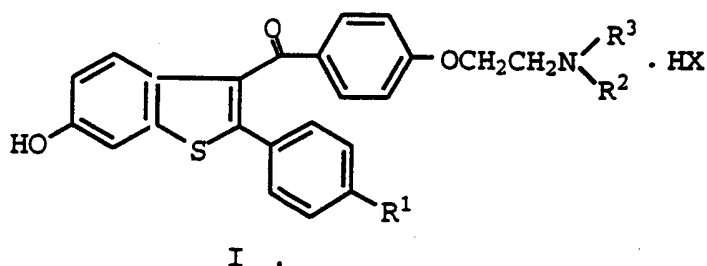
HX für HCl oder HBr steht; und

R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Piperidinogruppe ausbilden;

in Anwesenheit von BX'_3 , worin X' für Chlor oder Brom steht;

(b) Dealkylieren der phenolischen Gruppen des Acylierungsproduktes aus Stufe (a) durch Umsetzen mit zusätzlichem BX'_3 , worin X' wie oben definiert ist;

(c) Isolieren eines kristallinen Solvats einer Verbindung der Formel



worin:

R^1 Hydroxyl darstellt; und

HX, R^2 und R^3 wie oben definiert sind;

(d) Umsetzen dieses kristallinen Solvats in Methanol oder in einem Gemisch aus Methanol und Wasser mit etwa einem Äquivalent einer Base;

(e) gegebenenfalls Extrahieren der Lösung aus Stufe (d) mit einem aliphatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel;

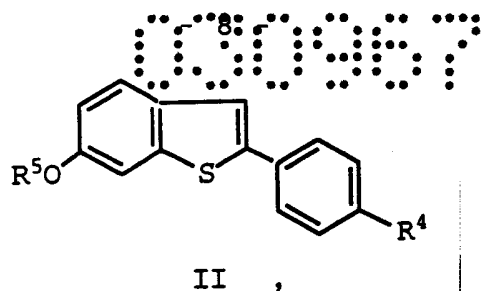
(f) Zusetzen etwa eines Äquivalents Chlorwasserstoffsäure zu der methanolischen Lösung aus Stufe (d) oder (e); und

(g) Isolieren der nicht-solvatisierten kristallinen Verbindung.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Variablen der vorstehenden Verfahren wie folgt definiert: R^4 ist Methoxy, R^5 ist Methyl, R^6 ist Chlor, HX ist HCl, BX'_3 ist BCl_3 , das aliphatische Kohlenwasserstofflösungsmittel ist Hexan oder Heptan und die Base ist Natriumhydroxid.

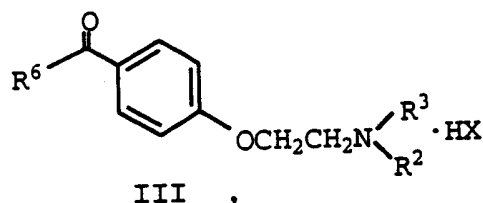
Die vorliegende Erfindung ist auch auf eine Verfahrensvariante zur Herstellung einer nicht-solvatisierten kristallinen Form von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid gerichtet, welche die folgenden Stufen umfaßt:

(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



worin:

worin R^4 für C_1 - C_4 -Alkoxy steht und
 R^5 die Bedeutung C_1 - C_4 -Alkyl hat,
 mit einem Acylierungsmittel der Formel

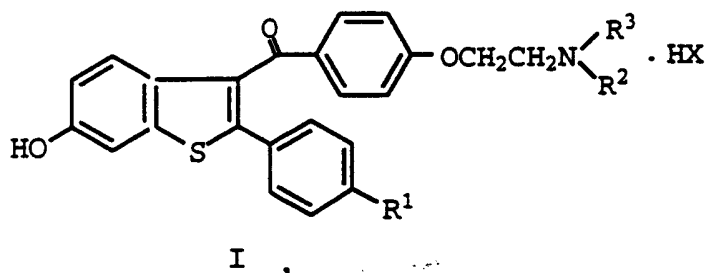


worin:

R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt,
 HX für HCl oder HBr steht; und
 R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom,
 eine Piperidinogruppe ausbilden;
 in Anwesenheit von BX'_3 , worin X' für Chlor oder Brom steht;

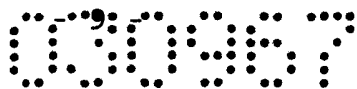
(b) Dealkylieren der phenolischen Gruppen des Acylierungs-
 produktes aus Stufe (a) durch Umsetzen mit zusätzlichem BX'_3 ,
 worin X' wie oben definiert ist;

(c) Isolieren eines kristallinen Solvats einer Verbindung
 der Formel



worin:

R^1 Hydroxyl darstellt; und
 HX , R^2 und R^3 wie oben definiert sind;
 (d) Auflösen dieses kristallinen Solvats in einer heißen,
 Methanol und Wasser umfassenden Lösung;
 (e) gegebenenfalls Filtrieren der Lösung aus Stufe (d);
 (f) Einengen der Lösung aus Stufe (d) oder (e) durch De-
 stillation; und



(g) Isolieren der nicht-solvatisierten kristallinen Verbindung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Variablen im vorstehenden Verfahren wie folgt definiert: R^4 ist Methoxy, R^5 ist Methyl, R^6 ist Chlor, HX ist HCl und BX'_3 ist BCl_3 .

In der vorstehenden Formel bedeutet der Ausdruck " C_1 - C_4 -Alkyl" eine gerade Alkylkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Typische C_1 - C_4 -Alkylgruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl. Der Ausdruck " C_1 - C_4 -Alkoxy" bedeutet solche Gruppen wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und n-Butoxy. Die bevorzugte C_1 - C_4 -Alkoxygruppe ist Methoxy.

Der Ausdruck "Moläquivalente", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf die Anzahl der Mole des Bortrihalogenidreagens in bezug auf die Anzahl der Mole der Benzothiophen-Ausgangsverbindung. Beispielsweise würden drei Millimol Bortrichlorid, die mit einem Millimol der Benzothiophenverbindung zur Reaktion gebracht werden, drei Moläquivalenten Bortrichlorid entsprechen.

Der Ausdruck "Solvat" bezeichnet ein Aggregat, das ein oder mehrere Moleküle des gelösten Stoffes, wie einer Verbindung der Formel I, mit einem Molekül Lösungsmittel umfaßt. Repräsentative Solvate werden mit Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und 1,2,3-Trichlorpropan gebildet.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist für die Synthese von einer Reihe von Verbindungen von Nutzen, die anti-östrogene und antiandrogene Aktivität aufweisen, siehe hiezu die US-Patente 4 418 068 und 4 133 814. Zu repräsentativen Verbindungen der Formel I, den Produkten des Verfahrens der vorliegenden Erfindung, zählen die folgenden Verbindungen: 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-diethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-di-n-butylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-di-n-butylaminoethoxy)-



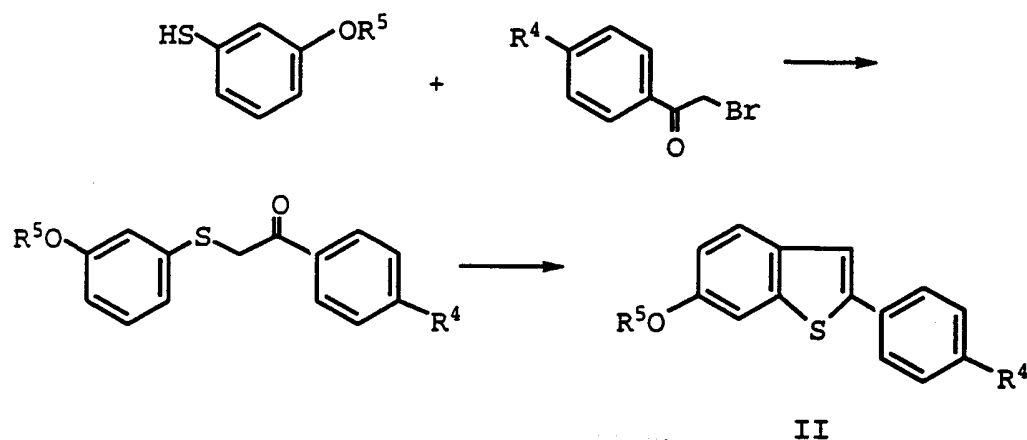
benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-phenyl-3-[4-(2-morpholinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-morpholinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen.

Die bevorzugten Produkte der beanspruchten Verfahren sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 für Hydroxyl steht und R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe ausbilden. Zu repräsentativen Produkten aus dieser bevorzugten Gruppe zählen 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen und 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. Stärker bevorzugt sind die Produkte der vorliegenden Erfindung jene Verbindungen der Formel I, worin R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe ausbilden. Repräsentative Produkte aus dieser stärker bevorzugten Gruppe umfassen 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen und 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. Am meisten bevorzugt ist das Produkt der vorliegenden Erfindung jene Verbindung der Formel I, worin R^1 für Hydroxyl steht und R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Piperidinogruppe ausbilden. Dieses am meisten bevorzugte Produkt ist das 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen.

Die Verbindungen der Formeln II und III, die Ausgangsmaterialien für die vorliegende Erfindung, können unter Anwendung von organischen Standard-Synthesemethoden hergestellt werden. Die Ausgangsverbindung der Formel II kann in einfacher Weise

durch eine Synthese erhalten werden, die nachfolgend im Präparat I veranschaulicht ist und im Schema I dargestellt wird.

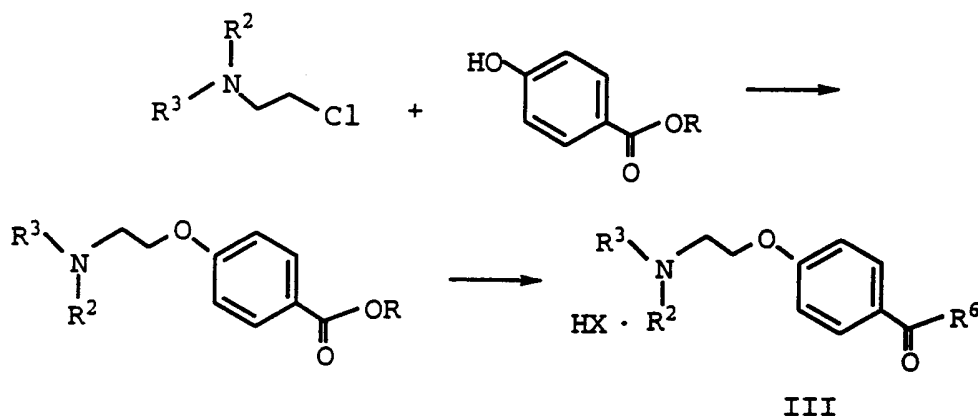
Schema I



Die Verbindungen der Formel II, worin R^4 und R^5 wie oben definiert sind, können dadurch hergestellt werden, daß zunächst ein 3-Alkoxybenzolthiol mit Phenacyl- oder 4'-Alkoxyphenacylbromid in Anwesenheit einer starken Base umgesetzt wird. Für diese Umwandlung geeignete starke Basen umfassen Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid, sind aber nicht hierauf beschränkt. Die Umsetzung wird in typischer Weise in Ethanol oder in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 50°C ausgeführt. Die nächste Stufe ist die Cyclisierung des Arylphenacylsulfids. Die Cyclisierung wird in bequemer Weise durch Erhitzen des Arylphenacylsulfids in Polyphosphorsäure ausgeführt. Die Cyclisierung wird typischerweise bei einer Temperatur von etwa 80°C bis etwa 120°C , vorzugsweise zwischen 85°C und 90°C vorgenommen. Das Benzothiophen der Formel II wird in typischer Weise durch Umkristallisation gereinigt. Wenn beispielsweise R^4 Methoxy ist und R^5 Methyl bedeutet, so kann die Verbindung der Formel II aus Ethylacetat umkristallisiert werden.

Das Acylierungsmittel für das vorliegende Verfahren, die Verbindung der Formel III, kann so hergestellt werden, wie dies in Schema II dargestellt ist, worin die Variablen R^2 , R^3 , R^6 und HX wie oben definiert sind und R für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ steht.

Schema II



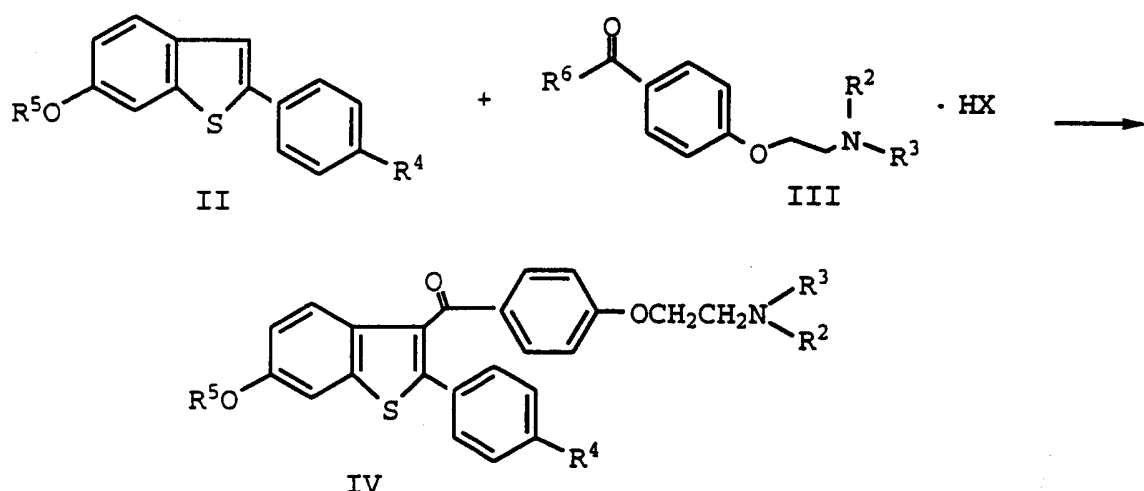
Generell gesprochen wird ein C₁-C₄-Alkyl-4-hydroxybenzoat mit einem Chlorethylamin in Anwesenheit einer anorganischen Base alkyliert und die Estergruppe wird zur Ausbildung der Verbindungen der Formel III, worin R⁶ für Hydroxyl steht, hydrolysiert. Beispiele für Chlorethylamine, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel I geeignet sind, umfassen 1-(2-Chlorethyl)piperidin, 4-(2-Chlorethyl)morpholin und 1-(2-Chlorethyl)pyrrolidin. Für die vorliegende Alkylierung geeignete anorganische Basen schließen Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat ein. Geeignete Lösungsmittel für diese Alkylierung sind nicht-reaktive polare organische Lösungsmittel wie Methyläthylketon und Dimethylformamid. Der Ester wird unter Anwendung von Standard-Synthesemethoden hydrolysiert, wie durch Umsetzung des alkylierten Zwischenproduktes mit einer wäßrigen Säure oder Base. Beispielsweise wird der Ethylester leicht durch Umsetzung mit 5N-Natriumhydroxid in einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol, hydrolysiert. Die Ansäuerung des Reaktionsgemisches mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure ergibt die Verbindung der Formel III, worin R⁶ für Hydroxyl steht, als Hydrochloridsalz.

Die Verbindungen der Formel III, worin R⁶ für Chlor oder Brom steht, können durch Halogenieren der Verbindungen der Formel III, worin R⁶ Hydroxyl bedeutet, hergestellt werden. Geeignete Halogenierungsmittel umfassen Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortribromid, Triphosgen und Phosgen. Vorzugsweise hat R⁶ die Bedeutung Chlor. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion umfassen Methylenchlorid, 1,2-Dichlorbenzol und 1,2-Dichlorethan. Vorzugsweise wird die Halogenie-

rungsreaktion in dem gleichen Lösungsmittel wie die anschließende Acylierungsreaktion ausgeführt. Eine katalytische Menge von Dimethylformamid, etwa 0,05 bis etwa 0,25 Äquivalente, wird zur Chlorierungsreaktion zugesetzt. Wenn die Umsetzung in 1,2-Dichlorethan vorgenommen wird, so ist die Umsetzung nach etwa 2 bis 5 h bei etwa 47°C abgeschlossen. Die Verbindungen der Formel III, worin R⁶ für Chlor steht, können als Feststoff oder als eine Lösung oder ein Gemisch in Methylenchlorid, Chlorbenzol, 1,2-Dichlorbenzol oder 1,2-Dichlorethan gelagert werden. Vorzugsweise werden die Chlorierungsreaktion und die Acylierungsreaktion nacheinanderfolgend im gleichen Reaktionsgefäß ausgeführt.

Die 2-Aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl[b]thiophene können durch Acylierung und anschließende Dealkylierung der phenolischen Gruppen in zwei getrennten Stufen hergestellt werden, oder aufeinanderfolgend in einer "Eintopf"-Reaktion. Die stufenweise Synthese wird in den nachfolgenden Absätzen beschrieben. Das acylierte Benzothiophen-Zwischenprodukt, eine Verbindung der Formel IV, wird so hergestellt, wie dies in Schema III dargestellt ist, worin R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und HX wie oben definiert sind.

Schema III

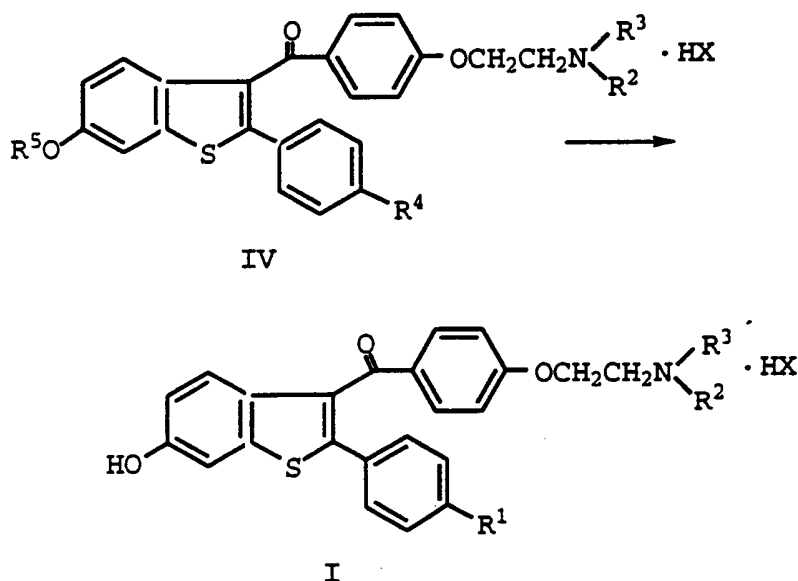


Generell wird das Benzothiophen-Zwischenprodukt II mit einer Verbindung der Formel III acyliert, unter Anwendung von Bortrichlorid oder Bortribromid als Acylierungskatalysator. Die Umsetzung wird in einem organischen Lösungsmittel vorgenommen, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorbenzol, Brom-

benzol, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan und Fluorbenzol. Vorzugsweise wird die Acylierung in Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan vorgenommen. Am meisten bevorzugt wird die Acylierungsstufe in Methylenchlorid ausgeführt. Die Geschwindigkeit der Acylierung der Verbindung der Formel II und die Geschwindigkeit der Dealkylierung der Phenol-ether der Verbindungen der Formel II und IV variiert mit der Auswahl von Lösungsmittel, Umsetzungstemperatur und Wahl des Bortrihalogenids. Da Verbindungen der Formel II mit einem Gehalt an einer oder mehreren ungeschützten phenolischen Gruppen nicht leicht unter diesen Bedingungen acyliert werden, muß das Ausmaß der Dealkylierung minimiert werden. Da Bortribromid für die Dealkylierung von phenolischen Ethern stärker bevorzugt wird, ist das bevorzugte Bortrihalogenid für die Katalysierung der Acylierung das Bortrichlorid. Für Bortrichlorid-katalysierte Reaktionen in Methylenchlorid kann die Acylierungsreaktion bei Raumtemperatur vorgenommen werden, unter minimaler Dealkylierung der Verbindungen der Formeln II und IV. In anderen Lösungsmitteln wird die Acylierungsreaktion bei niedrigeren Temperaturen vorgenommen, wie -10°C bis 10°C, um das Ausmaß der Dealkylierung des Reaktionsausgangsmaterials und des Produktes zu minimieren. Wenn R⁶ die Bedeutung Chlor hat, so werden wenigstens 2 Moläquivalente des Bortrihalogenidreagens für die Acylierung benötigt. Wenn die Benzoesäure als ein Acylierungsmittel verwendet wird (R⁶ = OH), werden in typischer Weise fünf Äquivalente Bortrihalogenid eingesetzt. Die Verbindung der Formel IV kann als Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalz oder als freie Base isoliert werden.

In dem stufenweisen Verfahren wird das acylierte Zwischenprodukt (Verbindung der Formel IV) dealkyliert, um die Verbindung der Formel I auszubilden, wie im Schema IV gezeigt, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und HX die vorstehende Bedeutung aufweisen.

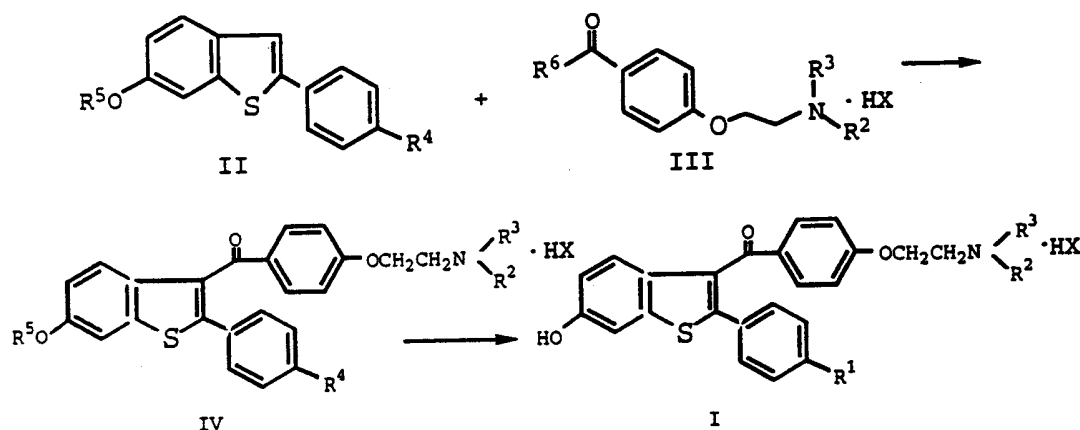
Schema IV



Die Verbindung der Formel I kann durch Umsetzen des Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalzes der Verbindung der Formel IV mit Bortribromid oder Bortrichlorid hergestellt werden. Das für die Dealkylierung bevorzugte Bortrihalogenid ist Bortribromid. Diese Dealkylierungsreaktion kann in einer Vielzahl von organischen Lösungsmitteln ausgeführt werden, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,2-Dichlorbenzol und Fluorbenzol. Das bevorzugte Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan. Wird das Säureadditionssalz als ein Ausgangsmaterial verwendet, so wird die Menge an Nebenprodukt, das aus der Dealkylierung der Aminoethylgruppe resultiert, minimiert. Bei Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsmittel und von Bortrichlorid als Borreagens wird die Reaktion im allgemeinen bei einer Temperatur von etwa 55°C bis etwa 75°C ausgeführt, unter Ausbildung der Verbindung der Formel I, ohne daß eine Spaltung der Aminoethylgruppe feststellbar wäre. In anderen Lösungsmitteln, wie Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorbenzol und Fluorbenzol, erfolgt die Dealkylierung leicht bei Umgebungstemperaturen. Wird beispielsweise 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel eingesetzt, so wird die Umsetzung im allgemeinen bei 25°C bis 35°C ausgeführt, ohne daß eine Abspaltung der Aminoethylgruppe feststellbar wäre. In typischer Weise werden wenigstens vier Äquivalente des Bortrihalogenidreagens verwendet, um innerhalb vernünftiger Zeit eine vollständige Umsetzung zu erzielen.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I nach einer "Eintopf"-Synthese aus den Verbindungen der Formeln II und III hergestellt, wie in Schema V dargestellt, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und HX wie oben definiert sind.

Schema V



Die Benzothiophenverbindung der Formel II wird mit der Verbindung der Formel III in Anwesenheit von Bortrichlorid oder Bortribromid acyliert; Bortrichlorid wird für das "Eintopf"-Verfahren bevorzugt. Die Umsetzung kann in verschiedenen organischen Lösungsmitteln ausgeführt werden, wie Chloroform, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorbenzol und Fluorbenzol. Das für diese Synthese bevorzugte Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von etwa -10°C bis etwa 25°C , vorzugsweise bei 0°C ausgeführt. Die Reaktion wird am besten bei einer Konzentration der Benzothiophenverbindung der Formel II von etwa 0,2M bis etwa 1,0M vorgenommen. Die Acylierungsreaktion ist im allgemeinen nach etwa 2 h bis etwa 8 h abgeschlossen.

Das acylierte Benzothiophen, die Verbindung der Formel IV, wird ohne Isolierung in eine Verbindung der Formel I übergeführt. Diese Umwandlung wird durch Zusetzen von weiterem Bortrihalogenid und Erwärmen des Reaktionsgemisches ausgeführt. Vorzugsweise werden zwei bis fünf Moläquivalente Bortrichlorid zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, am meisten bevorzugt drei Moläquivalente. Diese Umsetzung wird bei einer Temperatur von etwa 25°C bis etwa 40°C , vorzugsweise bei 35°C vorgenommen. Die Reaktion ist im allgemeinen nach etwa 4 bis 48 h abgeschlossen.

Die Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion wird mit einem Alkohol oder einem Gemisch von Alkoholen abgebrochen. Geeignete Alkohole zur Anwendung im Reaktionsabbruch umfassen Methanol, Ethanol und Isopropanol. Vorzugsweise wird das Acylierungs-/Dealkylierungsreaktionsgemisch zu einem 95:5-Gemisch aus Ethanol und Methanol (3A) zugesetzt. Das 3A-Ethanol kann bei Raumtemperatur vorliegen oder zum Rückfluß erhitzt werden, vorzugsweise liegt es bei Rückflußtemperatur vor. Wenn der Reaktionsabbruch in dieser Weise vorgenommen wird, kristallisiert die Verbindung der Formel I in bequemer Weise aus dem gebildeten alkoholischen Gemisch. Im allgemeinen werden 1,25 - 3,75 ml Alkohol je Millimol Benzothiophen-Ausgangsmaterial verwendet.

Das kristalline Produkt dieser "Eintopf"-Reaktion wird, wenn BCl_3 verwendet wird, als das Solvat des Hydrochloridsalzes isoliert. Diese kristallinen Solvate werden unter verschiedenen Bedingungen erhalten. Die Herstellung eines Solvats der Verbindung der Formel I, worin R^1 für Hydroxyl steht, HX die Bedeutung HCl hat und R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Piperidinogruppe ausbilden, war bereits beschrieben worden, siehe hiezu Jones et al., J. Med. Chem., 27, 1057 (1984). Im allgemeinen wird die Form des Produktes des vorliegenden Verfahrens durch die Wahl des Acylierungs-/Dealkylierungslösungsmittels, des Bortrihalogenids und der Aufarbeitungsbedingungen bestimmt.

Ein besonders nützliches Solvat der Verbindung der Formel I ist das 1,2-Dichlorethansolvat. Dieses Solvat wird durch Ausführen des "Eintopf"-Acylierungs-/Dealkylierungsverfahrens in 1,2-Dichlorethan ausgebildet. Wenn R^1 Hydroxyl bedeutet, R^2 und R^3 gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Piperidinogruppe ausbilden und HX für HCl steht, so kann das 1,2-Dichlorethansolvat in zwei unterschiedlichen Formen vorliegen. Eine kristalline Solvatform, mit der Bezeichnung Kristallform I, wird durch Abbrechen der Bortrichlorid-katalysierten Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion mit Ethanol gebildet. Vorzugsweise wird ein Gemisch aus Ethanol und Methanol (95:5) in der Herstellung dieser Kristallform verwendet. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 1 dargestellte Röntgenbeugungsmuster charakterisiert.

Tabelle 1: Röntgenbeugungsmuster für Kristallform I

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
16,1265	3,80
10,3744	8,63
8,3746	5,29
7,9883	36,71
7,2701	5,06
6,5567	70,77
6,2531	6,79
5,5616	24,05
5,3879	100,00
5,0471	89,64
4,7391	85,96
4,6777	39,36
4,6332	62,60
4,5191	77,56
4,2867	36,82
4,2365	41,66
4,1816	49,60
4,0900	11,28
3,9496	11,85
3,7869	36,25
3,7577	56,16
3,6509	40,62
3,5751	15,65
3,5181	21,52
3,4964	18,53
3,4361	33,60
3,3610	6,21
3,3115	4,95
3,2564	7,36
3,2002	3,80
3,1199	15,77
3,0347	14,84
2,8744	9,67
2,8174	10,82
2,7363	11,51

Die Menge an im kristallinen Material vorliegendem 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid beträgt etwa 87,1%, bestimmt unter Anwendung des nachstehend beschriebenen Hochleistungsflüssigkeits- (HPLC) -Assays. Die Menge an im kristallinen Material vorliegendem 1,2-Dichlorethan beträgt etwa 0,55 Moläquivalente, bestimmt durch Protonen-Kernresonanzspektroskopie.

Für die Einkristall-Röntgenanalyse wurde ein großer analytisch reiner Einkristall aus dem 1,2-Dichlorethansolvat der Form I hergestellt. Dieser Einkristall wurde erhalten, indem eine gesättigte methanolische Lösung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid in eine mit 1,2-Dichlorethan gesättigte Atmosphäre eingebracht wurde (siehe Beispiel 8). Es wurden insgesamt 8419 Reflexionen mit 2θ kleiner als 116° gesammelt und zur Auflösung der Struktur herangezogen. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt eindeutig, daß das kristalline Material ein 1,2-Dichlorethansolvat ist, mit einem 1:2-Verhältnis von Lösungsmittel zu gelösten Molekülen. Das theoretische Röntgenpulverbeugungsspektrum, berechnet aus den Einkristall-Röntgendaten, ist identisch mit dem in Tabelle 1 angegebenen, woraus sich ergibt, daß beide Solvate identisch sind.

Eine zweite kristalline Solvatform, mit der Bezeichnung Kristallform II, ist der Kristallform I ähnlich. Diese zweite Form wird durch Abbrechen der Bortrichlorid-katalysierten Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion in 1,2-Dichlorethan mit Methanol ausgebildet. In alternativer Weise führt die Bortrichlorid-katalysierte Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion unter Anwendung von 1,2,3-Trichlorpropan als Lösungsmittel zu einem 1,2,3-Trichlorpropansolvat dieser Form. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 2 angegebene Röntgenbeugungsspektrum charakterisiert.

Tabelle 2: Röntgenbeugungsmuster für Kristallform II.

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
10,4311	22,64
8,9173	10,73
8,4765	5,31
8,0095	50,39

- 20° - 00967

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
7,3068	4,23
6,6094	79,23
5,6196	22,34
5,4223	89,86
5,1959	11,81
5,0746	74,90
4,8017	100,00
4,7262	57,97
4,6569	53,35
4,5378	96,75
4,4376	10,83
4,3397	56,89
4,2782	48,23
4,2129	40,94
4,1037	12,80
3,9880	14,76
3,8863	8,17
3,7999	42,13
3,7662	57,09
3,6738	38,58
3,5701	18,50
3,5393	19,00
3,4622	39,57
3,3867	5,02
3,3321	4,33
3,2686	6,79
3,1535	14,86
3,0450	13,58
2,9028	12,30
2,8302	19,59
2,7544	12,30
2,6366	6,89

Die Menge an im kristallinen Material vorliegendem 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid beträgt etwa 86,8%. Die

Menge an im kristallinen Material enthaltenem 1,2-Dichlorethan beträgt etwa 6,5%, bestimmt durch Gaschromatographie.

Eine weitere kristalline solvatisierte Form wird als Kristallform III bezeichnet. Diese spezielle Form wird durch die Bortrichlorid-katalysierte Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion unter Anwendung von Methylenchlorid oder Chloroform als Lösungsmittel ausgebildet. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 3 gezeigte Röntgenbeugungsspektrum charakterisiert.

Tabelle 3: Röntgenbeugungsmuster für Kristallform III.

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
10,3696	14,40
8,9032	10,19
8,3125	7,61
7,9818	41,03
7,2036	7,34
6,5411	74,18
6,2367	6,39
5,5539	20,11
5,3689	100,00
5,0272	95,92
4,7085	89,13
4,6406	73,37
4,6199	77,58
4,5347	69,70
4,4818	49,86
4,2589	47,69
4,2067	44,43
4,1659	44,16
4,0957	11,96
3,9347	11,28
3,7818	40,90
3,7614	53,53
3,6375	36,68
3,5773	20,11
3,5037	25,14
3,4409	32,34
3,4270	39,54

- 22-00957

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
3,3088	12,64
3,2611	9,65
3,1046	12,77
3,0263	17,53
2,8536	8,29
2,8131	12,09
2,7309	8,97

Die Menge an in dem kristallinen Material vorliegendem 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid beträgt etwa 80,4%, bestimmt durch HPLC-Analyse. Die Menge an im kristallinen Material vorliegendem Chloroform beläuft sich auf etwa 0,42 Moläquivalente, bestimmt durch Protonen-Kernresonanzspektroskopie.

Eine bevorzugte kristalline Form von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid ist eine nicht-solvatisierte Kristallform. Diese spezielle Form wird zur Anwendung in pharmazeutischen Formulierungen bevorzugt, u.zw. wegen des Freiseins von Lösungsmittel, das nachträglich den Patienten beeinflussen könnte. Diese spezielle Kristallform kann durch Umkristallisation des solvatisierten Hydrochloridsalzes, das durch das oben beschriebene, Bortrichlorid-katalysierte Acylierungs-/Dealkylierungsverfahren hergestellt wird, erhalten werden. In dem bevorzugten Umkristallisationsverfahren wird das solvatisierte Hydrochloridsalz zu einer Lösung von Natriumhydroxid in Methanol oder in einem Gemisch aus Methanol und Wasser zugesetzt. Wenigstens ein Äquivalent Base wird zum Auflösen verwendet, sowie zum Sicherstellen, daß das Hydrochloridsalz in die freie Base übergeführt wird. Gegebenenfalls wird Aktivkohle zu der gebildeten Lösung zugesetzt, um die Abtrennung von Verunreinigungen zu erleichtern. Das Gemisch wird gewünschtenfalls filtriert, um die Aktivkohle, soferne zugegen, und etwaige unlösliche Verunreinigungen zu entfernen. Das Filtrat wird gegebenenfalls mit einem aliphatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Hexan oder Heptan, extrahiert, um das in der Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion eingesetzte organische Lösungsmittel

abzutrennen. Die Extraktionsstufe ist erforderlich, wenn die Acylierungs-/Dealkylierungsreaktion in aromatischen Lösungsmitteln, wie Fluorbenzol, Brombenzol und o-Dichlorbenzol, ausgeführt wird. Die Methanollösung wird mit Chlorwasserstoffsäure, wie gasförmigem Chlorwasserstoff oder wäßriger Chlorwasserstoffsäure, angesäuert, wodurch die Kristallisation von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen als nicht-solvatisiertes Hydrochloridsalz bewirkt wird. Die resultierende kristalline Aufschlammung wird vorzugsweise etwa eine bis etwa zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, um eine vollständige Kristallisation sicherzustellen. Die nicht-solvatisierte kristalline Form wird durch Filtrieren isoliert und anschließend im Vakuum getrocknet. Diese spezielle Kristallform wird durch das in Tabelle 4 dargestellte Röntgenbeugungsspektrum charakterisiert.

Tabelle 4: Röntgenbeugungsmuster für nicht-solvatisierte Kristallform.

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
13,3864	71,31
9,3598	33,16
8,4625	2,08
7,3888	7,57
6,9907	5,80
6,6346	51,04
6,1717	29,57
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
3,5037	7,97
3,4522	18,02
3,4138	4,65
3,2738	10,23
3,1857	8,90
3,1333	6,24
3,0831	9,43
3,0025	12,13
2,0437	4,96
2,8642	7,70
2,7904	11,95
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,30

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

Eine Variante zur Herstellung des nicht-solvatisierten kristallinen Materials ist die Kristallisation bestimmter solvatisierter Formen von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid. Im allgemeinen wird das solvatisierte Hydrochloridsalz in einer heißen, Methanol und Wasser umfassenden Lösung, worin das Wasser etwa 3 bis etwa 10 Volumsprozent ausmacht, bei etwa 50°C bis etwa zur Rückflußtemperatur gelöst. Die erhaltene Lösung kann filtriert werden, um unlösliche Verunreinigungen abzutrennen. Die Lösung oder das Filtrat wird durch Abdestillieren des Lösungsmittels eingeeengt, unter Ausbildung des nicht-solvatisierten kristallinen Materials. Dieses nicht-solvatisierte kri-

stalline Material wird unter Anwendung von Standardmethoden isoliert, wie durch Filtrieren und Trocknen. Dieses Methanol/Wasser-Heißkristallisationsverfahren kann zur Ausbildung der nicht-solvatisierten Kristallform aus bestimmten kristallinen Solvaten, worin der Siedepunkt des Lösungsmittels im Solvat weniger als etwa 85°C beträgt, angewendet werden.

Das nicht-solvatisierte kristalline Material ist reiner als das nach den in den vorstehend angeführten Patenten beschriebenen Verfahren hergestellte Material. Das vorliegende Material ist frei von Aluminiumverunreinigungen sowie von chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstofflösungsmitteln und von aromatischen Lösungsmitteln. Diese nicht-solvatisierte kristalline Form wird besonders bevorzugt zur Verwendung in der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der weiteren Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung. Die Beispiele sollen nicht das Ausmaß der Erfindung in irgendeiner Hinsicht beschränken, und sollen auch nicht so interpretiert werden. Sämtliche Acylierungs- und Dealkylierungsversuche wurden unter einem positiven Druck von trockenem Stickstoff ausgeführt. Alle Lösungsmittel und Reagenzien wurden so verwendet, wie sie erhalten wurden. Die Prozentsätze sind generell auf Gewichtsbasis bezogen (Gew./Gew.); ausgenommen für HPLC-Lösungsmittel, die auf einer Volumenbasis (Vol./Vol.) berechnet sind. Die Protonen-Kernresonanzspektren (^1H NMR) wurden auf einem Bruker AC-300 FTNMR-Spektrometer bei 300,135 MHz erhalten. Die Schmelzpunkte wurden durch Differentialthermoanalyse (DSC) in einem TA-Instrument DCS 2920 unter Anwendung einer geschlossenen Zelle und einer Aufheizgeschwindigkeit von 2°C/min bestimmt. Die Pulver-Röntgenbeugungsspektren wurden in einem Siemens D5000-Röntgen-Pulverdiffraktometer unter Verwendung einer Kupferstrahlung und eines Si(Li)-Detektors erhalten.

Die Umsetzungen wurden generell auf Vollständigkeit unter Anwendung von Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) verfolgt. Die zum Säurechlorid der Formel III, worin R^6 Chlor bedeutet, führende Umsetzung wurde unter Verwendung einer Zorbax RX-C8-Säule (25 cm x 4,6 mm Innendurchmesser, 5 μm Teilchen) unter Eluieren mit einem Gemisch aus 60 mM Phosphat (KH_2PO_4) und 10 mM Octansulfonat (pH 2,0)/Acetonitril (60:40)

verfolgt. Die Verbindung der Formel III wurde mit Methanol derivatisiert und unter Anwendung eines Methylester-Referenzstandards analysiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von etwa 0,3 ml der Säurechloridlösung zu 1 ml Methanol von HPLC-Qualität verfolgt. Das erhaltene Gemisch wurde heftig geschüttelt und derivatisieren gelassen. Nach 30 min wurde Acetonitril zugesetzt (6 ml), gefolgt von einem Verdünnen auf 100 ml mit dem oben beschriebenen Elutionsmittel.

Die Acylierungs-, Dealkylierungs- oder Acylierungs-/Dealkylierungsreaktionen wurden ebenfalls mittels HPLC auf Vollständigkeit verfolgt. Eine Probe des Reaktionsgemisches wurde unter Anwendung einer Zorbax RX-C8-Säule (25 cm x 4,6 mm Innendurchmesser, 5 µm Teilchen) analysiert, wobei mit dem folgenden Gradienten eluiert wurde:

Lösungsmittel-Gradientensystem		
Zeit (min)	A (%)	B (%)
0	60	40
5	60	40
10	45	55
20	38	62
25	45	55
32	45	55
37	60	40
42	60	40

A: 0,05M HClO₄ (pH = 2,0)

B: Acetonitril

Das Reaktionsgemisch wurde durch Verdünnen einer 0,1- bis 0,2 ml-Probe auf 50 ml mit einem 60:40-Gemisch von A/B analysiert. In gleicher Weise wurde die Mutterlauge der Umkristallisation analysiert.

Die Menge (Prozentsätze) an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid in dem kristallinen Material (Reinheit) wurde nach der folgenden Methode bestimmt. Eine Probe des kristallinen Feststoffes (5 mg) wurde in einen 100 ml-Meßkolben eingewogen und in einem 70/30- (Vol./Vol.) Gemisch von 75 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 2,0) und Acetonitril gelöst. Ein aliquoter Anteil dieser Lösung (10 µl) wurde durch HPLC unter Anwendung einer Zorbax RX-C8-

Säule (25 cm x 4,6 mm Innendurchmesser, 5 µm Teilchen) und UV-Detektion (280 nm) analysiert. Es wurde das folgende Lösungsmittelgradientensystem verwendet:

Lösungsmittel-Gradientensystem (Reinheit)

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

A: 75 mM KH₂PO₄ Puffer (pH 2,0)

B: Acetonitril

Der Prozentsatz an 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid in der Probe wurde unter Anwendung der Peakfläche, des Anstieges (m) und des Schnittpunktes (b) der Eichkurve anhand der folgenden Gleichung berechnet:

$$\% \text{ Reinheit} = \frac{\text{Peakfläche} - b}{m} \times \frac{\text{Probenvolumen (ml)}}{\text{Probengewicht (mg)}}$$

Die Menge (Prozentsatz) an Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder 1,2-Dichlorethan, die im kristallinen Material vorliegt, wird durch Gaschromatographie bestimmt. Eine Probe des kristallinen Feststoffes (50 mg) wurde in einen 10 ml-Meßkolben eingewogen und in einer Lösung von 2-Butanol (0,025 mg/ml) in Dimethylsulfoxid gelöst. Eine Probe dieser Lösung wurde auf einem Gaschromatographen unter Anwendung einer DB Wachssäule (30 m x 0,53 mm Innendurchmesser, 1 µm Teilchen) mit einem Säulendurchfluß von 10 ml/min und Flammenionisationsdetektion analysiert. Die Säulentemperatur wurde innerhalb von 12 min von 35°C auf 230°C angehoben. Die Lösungsmittelmenge wurde durch einen Vergleich mit dem internen Standard (2-Butanol) unter Anwendung der folgenden Formel bestimmt:

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

worin:

C = Verhältnis von Lösungsmittel in der Probe,

- D = mittleres Verhältnis von Standard für spezifisches Lösungsmittel
 E = mittleres Gewicht des Standards
 F = Probengewicht (mg)
 G = Probenvolumen (10 ml)
 H = Volumen des Standards (10.000 ml)
 I = Reinheit des Standards (%).

Präparat 1

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

Eine Lösung von 100 g 3-Methoxybenzothiol und 39,1 g Kaliumhydroxid in 300 ml Wasser wurde zu 750 ml denaturiertem Ethanol zugesetzt und das gebildete Gemisch wurde auf etwa 0°C abgekühlt. Das kalte Gemisch wurde in mehreren kleinen Portionen mit 164 g 4'-Methoxyphenacylbromid behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere 10 min lang gekühlt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 3 h wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand wurde mit 200 ml Wasser behandelt. Das gebildete Gemisch wurde mit Ethylacetat behandelt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser, zweimal mit Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft und führte zu 202 g α -(3-Methoxyphenylthio)-4-methoxyacetophenon. Dieses Rohprodukt wurde aus Methanol kristallisiert und mit Hexan gewaschen und ergab 158 g. Schmelzpunkt 53°C.

930 g Polyphosphorsäure wurden auf 85°C erhitzt und mit 124 g des obigen Zwischenproduktes in kleinen Anteilen im Verlauf von 30 min behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde das erhaltene Gemisch bei 90°C gerührt. Nach weiteren 45 min wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Dieses Gemisch wurde mit zerstoßenem Eis behandelt, während es in einem Eisbad gekühlt wurde. Das erhaltene Gemisch wurde mit 100 ml Wasser behandelt, was zur Ausbildung eines hellrosa gefärbten Niederschlages führte. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren isoliert, mit Wasser und Methanol gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet und ergab 119 g 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophen. Dieses Rohprodukt wurde in heißem

Methanol aufgeschlämmt, filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das gebildete feste Material wurde aus 4 Liter Ethylacetat umkristallisiert, filtriert, mit Hexan gewaschen und im Vakuum zu 68 g der Titelverbindung getrocknet. Schmelzpunkt 187-190,5°C.

Präparat 2

Ethyl-4-(2-piperidinoethoxy)benzoat

Ein Gemisch aus 8,31 g Ethyl-4-hydroxybenzoat, 10,13 g 1-(2-Chlorethyl)piperidin-monohydrochlorid, 16,59 g Kaliumcarbonat und 60 ml Methylethylketon wurde auf 80°C erwärmt. Nach 1 h wurde das Gemisch auf etwa 55°C abgekühlt und mit weiteren 0,92 g 1-(2-Chlorethyl)piperidin-monohydrochlorid behandelt. Das erhaltene Gemisch wurde auf 80°C erwärmt. Die Umsetzung wurde durch Dünnschichtchromatographie (TLC) unter Verwendung von Silicagelplatten und Ethylacetat/Acetonitril/Triethylamin (10:6:1, Vol./Vol.) verfolgt. Weitere Portionen von 1-(2-Chlorethyl)piperidin-hydrochlorid werden zugesetzt, bis der Ausgangs-4-Hydroxybenzoatester verbraucht ist. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit 60 ml Wasser behandelt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die wäßrige Phase wurde verworfen und die organische Phase wurde im Vakuum bei 40°C und 40 mm Hg eingeengt. Das erhaltene Öl wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Präparat 3

4-(2-Piperidinoethoxy)benzoesäure-hydrochlorid

Eine Lösung der wie in Präparat 2 beschrieben hergestellten Verbindung (etwa 13,87 g) in 30 ml Methanol wurde mit 15 ml 5N Natriumhydroxid behandelt und auf 40°C erwärmt. Nach 4 1/2 h wurden 40 ml Wasser zugesetzt. Das gebildete Gemisch wurde auf 5-10°C abgekühlt und 18 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure wurden langsam zugesetzt. Die Titelverbindung kristallisierte während des Ansäuerns aus. Dieses kristalline Produkt wurde durch Filtrieren gesammelt und im Vakuum bei 40-50°C getrocknet und ergab eine 83%ige Ausbeute der Titelverbindung. Schmelzpunkt 270-271°C.

- 30.00007

Präparat 4

4-(2-Piperidinoethoxy)benzoylchlorid-hydrochlorid

Eine Lösung von 30,01 g der Verbindung, hergestellt wie in Präparat 3 beschrieben, und 2 ml Dimethylformamid in 500 ml Methylenchlorid wurde mit 10,5 ml Oxalylchlorid innerhalb von 30-35 min behandelt. Nach etwa 18 h Rühren wurde das Reaktionsgemisch durch HPLC-Analyse auf Vollständigkeit hin untersucht. Zusätzliches Oxalylchlorid kann zu der Reaktion zugesetzt werden, wenn die Ausgangs-Carbonsäure vorliegt. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung wurde zur Trockene eingedampft. Dieser Auflösungs-/Eindampfungsvorgang wurde wiederholt, um die Titelverbindung als einen Feststoff zu erhalten. Die Titelverbindung kann als ein Feststoff oder als eine 0,2M-Lösung in Methylenchlorid (500 ml) aufbewahrt werden.

Beispiel 1

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

Ein Gemisch aus 8,46 g der wie in Präparat 1 beschriebenen Verbindung mit 10,0g des wie in Präparat 3 beschrieben hergestellten Säurechlorids in 350 ml Methylenchlorid wurde auf etwa 20-25°C gekühlt. Das kalte Gemisch wurde mit 2,6 ml Bortrichlorid behandelt und das erhaltene Gemisch wurde mechanisch gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde durch HPLC unter Anwendung des oben beschriebenen Assays verfolgt. Nach 85 min betrug die in situ durch HPLC festgestellte Ausbeute, bezogen auf einen 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-Standard, 88%.

Beispiel 2

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

Eine Lösung von 2,0 g 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid in 20 ml 1,2-Dichlorethan wurde mit 2,0 ml Bortrichlorid behandelt. Das erhaltene Gemisch wurde etwa 18 h bei 35°C gerührt. Ein Gemisch aus Ethanol und Methanol (10 ml, 95:5, 3A) wurde mit dem vorstehenden Reaktionsgemisch behandelt, wobei das al-

koholische Gemisch zum Rückfluß gebracht wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde die gebildete kristalline Aufschlammung bei 25°C gerührt. Nach einer Stunde wurde das kristalline Produkt abfiltriert, mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet und ergab 1,78 g der Titelverbindung. Das Pulver-Röntgenbeugungsspektrum ist identisch zu dem in Tabelle 1 angegebenen Spektrum. Schmelzpunkt 255°C.

Reinheit: 80,2%

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

Beispiel 3

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

Ein Gemisch aus 7,54 g der wie in Präparat 1 beschrieben hergestellten Verbindung in 10 ml Methylenchlorid und dem wie in Präparat 4 beschrieben hergestellten Säurechlorid (140 ml, 0,21M Lösung in Methylenchlorid) wurde in ein verschlossenes Reaktionsgefäß (Hastalloy Parr) eingebracht. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit 7,2 ml Bortrichlorid behandelt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad 10 min lang gekühlt. Eine zweite Portion Bortrichlorid (4,8 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt und das Gemisch wurde auf 75°C erwärmt. Nach 2 1/2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf etwa 15°C abgekühlt. Das kalte Gemisch wurde mit 15 ml Tetrahydrofuran und 45 ml Methanol behandelt. Dieses Gemisch wurde etwa 1 h bei 18°C gerührt, wobei sich ein kristalliner Feststoff ausbildete. Der kristalline Feststoff wurde durch Filtrieren abgetrennt, mit 45 ml kaltem Methanol gespült und 18 h bei 40°C im Vakuum getrocknet, wobei 12,5 g der Titelverbindung erhalten wurden. Das Pulver-Röntgenbeugungsspektrum ist identisch zu dem in Tabelle 3 angegebenen Spektrum. Schmelzpunkt 207°C.

Reinheit: 81,8%

Methylenchlorid: 0,4 Moläquivalente (¹H NMR)

Beispiel 4

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

Ein Gemisch aus 15 g der wie in Präparat 3 beschriebenen hergestellten Verbindung und 0,2 ml Dimethylformamid in 250 ml 1,2-Dichlorethan wurde auf 0°C gekühlt. 8,25 ml Phosgen wurden in einem kalten, mit einem Mantel versehenen Zugabetrichter (-10°C) kondensiert und innerhalb von 2 min zu dem kalten Gemisch zugesetzt. Das gebildete Gemisch wurde auf etwa 47°C erwärmt. Nach etwa 2 1/2 Stunden wurde der Reaktionsverlauf mittels HPLC auf Vollständigkeit hin überprüft. Weiteres Phosgen kann zugesetzt werden, um die Umsetzung zu vervollständigen. Überschüssiges Phosgen wurde durch Vakuumdestillation bei 30-32°C und 105-110 mm Hg abgetrennt.

Nach etwa 3 bis 4 h wurde die Reaktionslösung mit 13,52 g der wie in Präparat 1 beschriebenen hergestellten Verbindung behandelt. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. 12,8 ml Bortrichlorid wurden in einem Meßzylinder kondensiert und zu dem kalten Reaktionsgemisch zugesetzt. Nach 8 h bei 0°C wurde die Reaktionslösung mit weiteren 12,8 ml Bortrichlorid behandelt. Die gebildete Lösung wurde auf 30°C erwärmt. Nach 15 h wurde der Reaktionsverlauf mittels HPLC auf Vollständigkeit überprüft.

Ein Gemisch aus Ethanol und Methanol (125 ml, 95:5, 3A) wurde zum Rückfluß erhitzt und mit der vorstehenden Reaktionslösung 60 min lang behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Acylierungs-/Demethylierungs-Reaktionskolben mit 30 ml weiterem Ethanol 3A gespült. Die erhaltene Aufschlammung wurde unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde das kristalline Produkt abfiltriert, mit 75 ml Ethanol 3A gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet, unter Ausbildung von 25,9 g der Titelverbindung. Das Pulver-Röntgenbeugungsspektrum ist in Tabelle 1 angegeben. Schmelzpunkt 261°C.

Reinheit: 87,1%

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

Beispiel 5

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

Ein Gemisch aus 2,92 g der wie in Präparat 1 beschriebenen hergestellten Verbindung, 3,45 g der wie in Präparat 4 be-

schrieben hergestellten Verbindung und 52 ml 1,2-Dichlorethan wurde auf etwa 0°C gekühlt. Bortrichloridgas wurde in einem kalten Meßzylinder kondensiert (2,8 ml) und wurde zu dem vorstehend beschriebenen kalten Gemisch zugesetzt. Nach 8 h bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch mit 2,8 ml zusätzlichem Bortrichlorid behandelt. Die erhaltene Lösung wurde auf 35°C erwärmt. Nach 16 h war die Umsetzung vollständig.

30 ml Methanol wurden mit dem vorstehenden Reaktionsgemisch innerhalb von 20 min behandelt, unter Rückflußsieden des Methanols. Die erhaltene Aufschlammung wurde bei 25°C gerührt. Nach 1 h wurde das kristalline Produkt abfiltriert, mit 8 ml kaltem Methanol gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet, unter Ausbildung von 5,14 g der Titelverbindung. Das Pulver-Röntgenbeugungsspektrum ist in Tabelle 2 angegeben. Schmelzpunkt 225°C.

Reinheit: 86,8%

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

Beispiel 6

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

4,0 g der wie in Beispiel 4 beschriebenen hergestellten Verbindung wurden in 30 ml Methanol bei Raumtemperatur aufgeschlammmt. Das erhaltene Gemisch wurde mit einer Lösung von 0,313 g Natriumhydroxid in 10 ml Methanol behandelt. Nach vollständiger Auflösung wurden 0,4 g Aktivkohle (Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI) zu der Lösung zugesetzt. Nach 30 min wurde die Aufschlammung durch ein Whatman Nr. 1-Filterpapier filtriert, das mit Diatomeenerde vorbeschichtet war (Hyflo Super Cel®, Aldrich Chem. Co.). Der Filterkuchen wurde mit 10 ml Methanol gespült. Das vereinigte Filtrat wurde tropfenweise mit 4 ml 2N Chlorwasserstoffsäure behandelt. Die gebildete Aufschlammung wurde 60 min bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit 14 ml kaltem (0°C) Methanol gespült und etwa 18 h im Vakuum bei 60°C getrocknet und führte zu 3,00 g eines gebrochen-weißen, freifließenden Pulvers. Das Pulver-Röntgenbeugungsspektrum war das gleiche wie das in Tabelle 4. Schmelzpunkt: 262°C.

Reinheit: 99,1%

Verwandte Substanzen: 0,85%

Beispiel 7

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

Es wurde eine gesättigte Lösung von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid hergestellt, indem eine Aufschlammung der wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellten Verbindung in Methanol bei Raumtemperatur über Nacht gerührt wurde. Dieses Gemisch wurde filtriert (Whatman Filterpapier Nr. 1). Ein Teil des Filtrats (20-25 ml) wurde in einem 50 ml-Erlenmeyerkolben eingebracht. Dieser Kolben wurde in ein Glasgefäß (3,5 Zoll x 4 Zoll) gestellt, das etwa 10 ml 1,2-Dichlorethan enthielt. Das Glasgefäß wurde verschlossen und die Kombination wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 24 h waren Einkristalle aus der Methanollösung kristallisiert. Diese Kristalle wurden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Schmelzpunkt 273°C. Die Kristallstruktur wurde mit einem automatischen Siemens R3m/V-Vierkreis-Diffraktometer unter Anwendung monochromatischer Kupferstrahlung ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) bestimmt. Die Kristallstruktur wurde unter Anwendung der Direktverfahrenroutine TREF der SHELXTL PLUS-Programmbibliothek gelöst. Für alle Atome außer Wasserstoff wurde eine Vollmatrixverfeinerung der kleinsten Quadrate mit anisotropen Temperaturfaktoren ausgeführt, wogegen die Wasserstoffatome an berechneten Positionen mit isotropen Temperaturfaktoren eingeführt wurden. Der letztliche R-Faktor betrug 8,02%. Die Kristalldaten sind nachstehend angegeben.

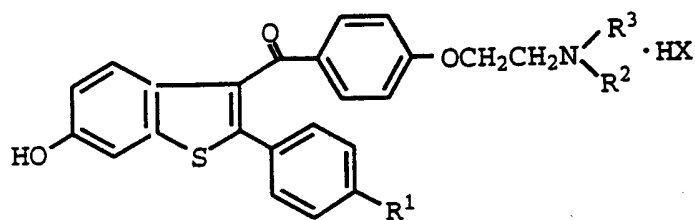
Kristalldaten

Raumgruppe	C2/C
Einheitszellendimensionen	a = 20,720(7) Å b = 9,492(2) Å c = 28,711(4) Å $\beta = 96,50(2)^\circ$
Volumen	5610(2) Å ³
Dichte (berechnet)	1,409 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	3,951 mm ⁻¹

Die Röntgenstrukturanalyse zeigt deutlich, daß das kristalline Material ein 1,2-Dichlorethan-Solvat mit einem 1:2-Verhältnis von Molekülen von 1,2-Dichlorethan zu den Molekülen

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines kristallinen Solvats einer Verbindung mit der Formel



I ,

worin:

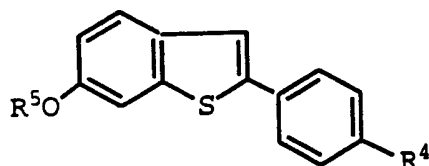
R^1 Wasserstoff oder Hydroxyl darstellt;

R^2 und R^3 unabhängig für C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, einen heterocyclischen Ring ausbilden, ausgewählt aus der aus Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino und Morpholino bestehenden Gruppe; und

HX für HCl oder HBr steht;

dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



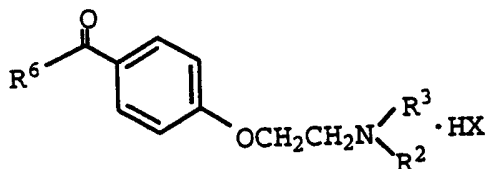
II ,

worin:

R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkoxy bedeutet und

R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

mit einem Acylierungsmittel der Formel



III ,

worin:

R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt und

HX, R^2 und R^3 wie vorstehend definiert sind,

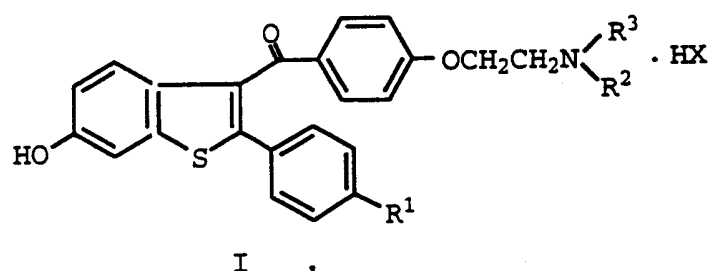
in Anwesenheit von BX'_3 , worin X' für Chlor oder Brom steht;

(b) Dealkylieren einer oder mehrerer phenolischer Gruppen durch Umsetzen mit zusätzlichem BX'_3 , worin X' wie vorstehend definiert ist; und

(c) Isolieren des kristallinen Solvats.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Hydroxyl bedeutet, R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Piperidinogruppe ausbilden, R^4 für Methoxy steht, R^5 Methyl darstellt, R^6 für Chlor steht, HX die Bedeutung HCl hat und X' für Chlor steht.

3. Verfahren zur Herstellung eines kristallinen Solvats einer Verbindung mit der Formel



worin:

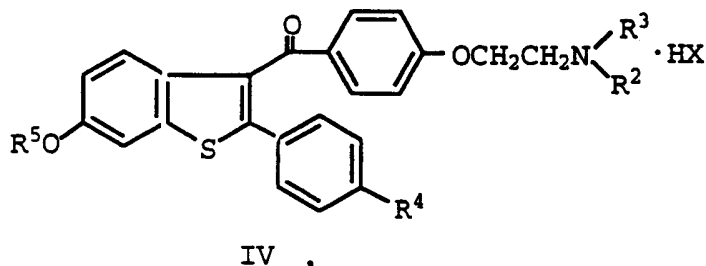
R^1 Wasserstoff oder Hydroxyl darstellt;

R^2 und R^3 unabhängig für C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, einen heterocyclischen Ring ausbilden, ausgewählt aus der aus Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino und Morpholino bestehenden Gruppe; und

HX für HCl oder HBr steht;

dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

(a) Dealkylieren einer oder mehrerer phenolischer Gruppen einer Verbindung mit der Formel



worin:

R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkoxy bedeutet;

R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht; und

HX , R^2 und R^3 wie vorstehend definiert sind;

durch Umsetzen mit BX'_3 , worin X' für Chlor oder Brom steht;

und

(b) Isolieren des kristallinen Solvats.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Hydroxyl bedeutet, R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Piperidinogruppe ausbilden, R^4 Methoxy darstellt, R^5 Methyl bedeutet, HX die Bedeutung HCl hat und X' für Chlor steht.

5. Kristallines Solvat von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß es das folgende, mit Kupferstrahlung erhaltene Röntgenbeugungsmuster aufweist:

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
10,4311	22,64
8,9173	10,73
8,4765	5,31
8,0095	50,39
7,3068	4,23
6,6094	79,23
5,6196	22,34
5,4223	89,86
5,1959	11,81
5,0746	74,90
4,8017	100,00
4,7262	57,97
4,6569	53,35
4,5378	96,75
4,4376	10,83
4,3397	56,89
4,2782	48,23
4,2129	40,94
4,1037	12,80
3,9880	14,76
3,8863	8,17
3,7999	42,13
3,7662	57,09
3,6738	38,58
3,5701	18,50
3,5393	19,00

- 40° 00057

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
3,4622	39,57
3,3867	5,02
3,3321	4,33
3,2686	6,79
3,1535	14,86
3,0450	13,58
2,9028	12,30
2,8302	19,59
2,7544	12,30
2,6366	6,89

6. Kristallines Solvat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es ein 1,2-Dichlorethan-Solvat oder ein 1,2,3-Trichlorpropan-Solvat ist.

7. Kristallines Solvat von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß es das folgende, mit Kupferstrahlung erhaltene Röntgenbeugungsmuster aufweist:

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
16,1265	3,80
10,3744	8,63
8,3746	5,29
7,9883	36,71
7,2701	5,06
6,5567	70,77
6,2531	6,79
5,5616	24,05
5,3879	100,00
5,0471	89,64
4,7391	85,96
4,6777	39,36
4,6332	62,60
4,5191	77,56
4,2867	36,82
4,2365	41,66
4,1816	49,60
4,0900	11,28

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
3,9496	11,85
3,7869	36,25
3,7577	56,16
3,6509	40,62
3,5751	15,65
3,5181	21,52
3,4964	18,53
3,4361	33,60
3,3610	6,21
3,3115	4,95
3,2564	7,36
3,2002	3,80
3,1199	15,77
3,0347	14,84
2,8744	9,67
2,8174	10,82
2,7363	11,51

8. Kristallines Solvat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein 1,2-Dichlorethan-Solvat ist.

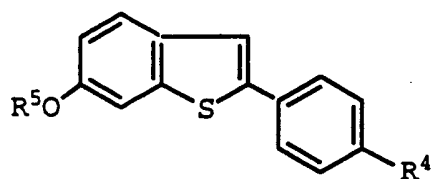
9. Verfahren zur Herstellung von nicht-solvatisiertem kristallinem 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, das im wesentlichen das folgende, mit Kupferstrahlung erhaltene Röntgenbeugungsmuster aufweist:

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
13,3864	71,31
9,3598	33,16
8,4625	2,08
7,3888	7,57
6,9907	5,80
6,6346	51,04
6,1717	29,57
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
3,5037	7,97
3,4522	18,02
3,4138	4,65
3,2738	10,23
3,1857	8,90
3,1333	6,24
3,0831	9,43
3,0025	12,13
2,0437	4,96
2,8642	7,70
2,7904	11,95
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,30 ,

dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

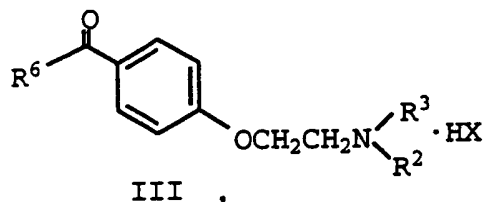
(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



II ,

worin:

R^4 für C_1 - C_4 -Alkoxy steht und
 R^5 die Bedeutung C_1 - C_4 -Alkyl hat,
mit einem Acylierungsmittel der Formel



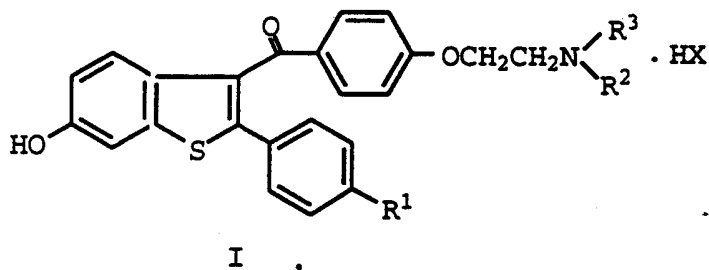
worin:

R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt,
 HX für HCl oder HBr steht; und
 R^2 und R^3 , zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom,
eine Piperidinogruppe ausbilden;

in Anwesenheit von BX'_3 , worin X' für Chlor oder Brom steht;

(b) Dealkylieren der phenolischen Gruppen des Acylierungs-
produktes aus Stufe (a) durch Umsetzen mit zusätzlichem BX'_3 ,
worin X' wie oben definiert ist;

(c) Isolieren eines kristallinen Solvats einer Verbindung
der Formel



worin:

R^1 Hydroxyl darstellt; und

HX , R^2 und R^3 wie oben definiert sind;

(d) Umsetzen dieses kristallinen Solvats in Methanol oder
in einem Gemisch aus Methanol und Wasser mit etwa einem Äquiva-
lent einer Base;

(e) gegebenenfalls Extrahieren der Lösung aus Stufe (d)
mit einem aliphatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel;

(f) Zusetzen etwa eines Äquivalents Chlorwasserstoffsäure
zu der methanolischen Lösung aus Stufe (d) oder (e); und

(g) Isolieren der nicht-solvatisierten kristallinen Ver-
bindung.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 Methoxy bedeutet, R^5 Methyl darstellt, R^6 für Chlor steht, HX die Bedeutung HCl hat, BX'_3 für BCl_3 steht, das aliphatische Kohlenwasserstofflösungsmittel Hexan oder Heptan ist und die Base Natriumhydroxid ist.

11. Verfahren zur Herstellung von nicht-solvatisiertem kristallinem 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, das im wesentlichen das folgende, mit Kupferstrahlung erhaltene Röntgenbeugungsmuster aufweist:

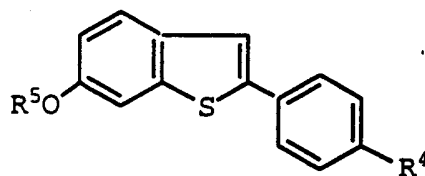
d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
13,3864	71,31
9,3598	33,16
8,4625	2,08
7,3888	7,57
6,9907	5,80
6,6346	51,04
6,1717	29,57
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36

- 43 - 000957

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
3,5037	7,97
3,4522	18,02
3,4138	4,65
3,2738	10,23
3,1857	8,90
3,1333	6,24
3,0831	9,43
3,0025	12,13
2,0437	4,96
2,8642	7,70
2,7904	11,95
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,30 ,

dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

(a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



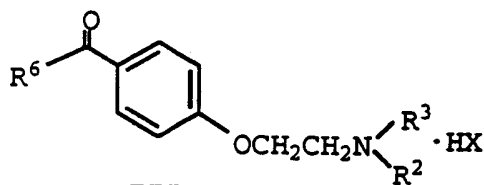
II ,

worin:

R⁴ für C₁-C₄-Alkoxy steht und

R⁵ die Bedeutung C₁-C₄-Alkyl hat,

mit einem Acylierungsmittel der Formel



III ,

worin:

R⁶ Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt,

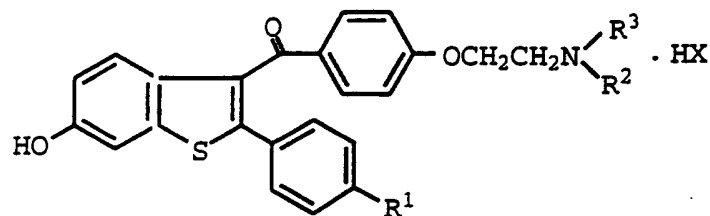
HX für HCl oder HBr steht; und

R² und R³, zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom, eine Piperidinogruppe ausbilden;

in Anwesenheit von BX'₃, worin X' für Chlor oder Brom steht;

(b) Dealkylieren der phenolischen Gruppen des Acylierungsproduktes aus Stufe (a) durch Umsetzen mit zusätzlichem BX'_3 , worin X' wie oben definiert ist;

(c) Isolieren eines kristallinen Solvats einer Verbindung der Formel



I ,

worin:

R^1 Hydroxyl darstellt; und

HX, R^2 und R^3 wie oben definiert sind;

(d) Auflösen dieses kristallinen Solvats in einer heißen, Methanol und Wasser umfassenden Lösung;

(e) gegebenenfalls Filtrieren der Lösung aus Stufe (d);

(f) Einengen der Lösung aus Stufe (d) oder (e) durch Destillation; und

(g) Isolieren der nicht-solvatisierten kristallinen Verbindung.

12. Verfahren nach Anspruch 11, worin R^4 Methoxy bedeutet, R^5 Methyl darstellt, R^6 für Chlor steht, HX die Bedeutung HCl hat und BX'_3 für BCl_3 steht.

Wien, am 18. September 1995

PATENTANWÄLTE

005783

2019

DIPL.-ING. WALTER HOLZER
DIPL.-ING. OTTO PFEIFER
DIPL.-ING. DR. TECHN. ELISABETH SCHÖBER

73301

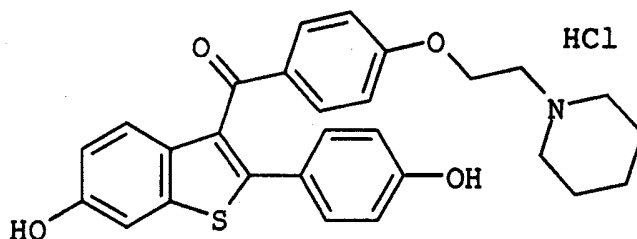
A-1010 WIEN, SCHOTTENRING 16, BÖRSEGEBÄUDE

Österreichische Patentanmeldung A 1543/95, 4B/C07D

Eli Lilly and Company
Indianapolis, Indiana (US)

NEUE PATENTANSPRÜCHE

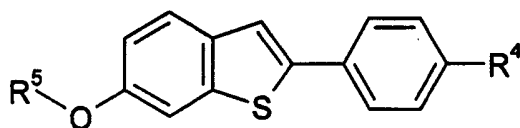
1. Verfahren zur Herstellung eines kristallinen Solvats einer Verbindung mit der Formel



I,

dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

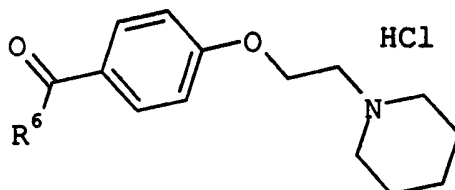
- (a) Acylieren eines Benzothiophens der Formel



II,

worin R⁴ C₁-C₄-Alkoxy bedeutet und R⁵ für C₁-C₄-Alkyl steht,

mit einem Acylierungsmittel der Formel



III,

NACHGEREICHT

worin R^6 Chlor, Brom oder Hydroxyl darstellt, in Anwesenheit eines Lösungsmittels und von Bortrichlorid, wobei die Acylierung bei einer Temperatur von -10°C bis 25°C ausgeführt wird; und

(b) Dealkylieren der phenolischen Gruppen des Acylierungsproduktes aus Stufe (a) durch Umsetzen dieses Produktes mit weiterem Bortrichlorid in Anwesenheit eines Lösungsmittels und Erhitzen des erhaltenen Gemisches.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stufe (a) unter Einsatz von wenigstens etwa 2 Moläquivalenten Bortrichlorid, bezogen auf die Benzothiophenverbindung, ausgeführt wird und daß R^4 Methoxy bedeutet, R^5 Methyl ist und R^6 für Chlor steht.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionslösungsmittel unter Chloroform, Methylenchlorid, Chlorbenzol, 1,2-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorbenzol, Brombenzol und Fluorbenzol ausgewählt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das kristalline Solvat in einer Eintopfreaktion hergestellt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionslösungsmittel für die Stufen (a) und (b) 1,2-Dichlorethan ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Stufe (b) unter Einsatz von etwa 2 bis 5 Moläquivalenten Bortrichlorid, bezogen auf die Benzothiophenverbindung, ausgeführt wird.
7. Kristallines Solvat von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid.

005763

rid, dadurch gekennzeichnet, daß es das folgende, mit Kupferstrahlung erhaltene Röntgenbeugungsmuster aufweist:

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
10,4311	22,64
8,9173	10,73
8,4765	5,31
8,0095	50,39
7,3068	4,23
6,6094	79,23
5,6196	22,34
5,4223	89,86
5,1959	11,81
5,0746	74,90
4,8017	100,00
4,7262	57,97
4,6569	53,35
4,5378	96,75
4,4376	10,83
4,3397	56,89
4,2782	48,23
4,2129	40,94
4,1037	12,80
3,9880	14,76
3,8863	8,17
3,7999	42,13
3,7662	57,09
3,6738	38,58
3,5701	18,50
3,5393	19,00
3,4622	39,57
3,3867	5,02
3,3321	4,33
3,2686	6,79

NACHGEREICHT

005753
-4-

3,1535	14,86
3,0450	13,58
2,9028	12,30
2,8302	19,59
2,7544	12,30
2,6366	6,89

8. Kristallines Solvat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein 1,2-Dichlorethan-Solvat oder ein 1,2,3-Trichlorpropan-Solvat ist.
9. Kristallines Solvat von 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen-hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß es das folgende, mit Kupferstrahlung erhaltene Röntgenbeugungsmuster aufweist:

d-Linienabstand (Ångström)	I/I ₀ (x100)
16,1265	3,80
10,3744	8,63
8,3746	5,29
7,9883	36,71
7,2701	5,06
6,5567	70,77
6,2531	6,79
5,5616	24,05
5,3879	100,00
5,0471	89,64
4,7391	85,96
4,6777	39,36
4,6332	62,60
4,5191	77,56
4,2867	36,82
4,2365	41,66
4,1816	49,60
4,0900	11,28

NACHGEREICHT

005753

3,9496	11,85
3,7869	36,25
3,7577	56,16
3,6509	40,62
3,5751	15,65
3,5181	21,52
3,4964	18,53
3,4361	33,60
3,3610	6,21
3,3115	4,95
3,2564	7,36
3,2002	3,80
3,1199	15,77
3,0347	14,84
2,8744	9,67
2,8174	10,82
2,7363	11,51

10. Kristallines Solvat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es ein 1,2-Dichlorethan-Solvat ist.

DI.Pf/bj 2005 06 02

NACHGEREICHT

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : C07D 333/54 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA:		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): C07D		
Konsultierte Online-Datenbank: STN: CASREACT		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 18. September 1995 eingereichten Ansprüchen 1-12 erstellt.		
Kategorie ⁷	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 4418068 (C.D.Jones) 29. November 1983 (29.11.1983) <i>Ansprüche, Beispiele 8 und 18.</i> --	1-12
X	EP 62505 A1 (Eli Lilly and Company) 13. Oktober 1982 (13.10.1982) <i>Ansprüche, Beispiel 16, Seite 5, Zeile 24 - Seite 7, Zeile 16.</i> --	1-12
X	EP 635264 A2 (Eli Lilly and Company) 25. Jänner 1995 (25.01.1995) <i>Ansprüche.</i> --	1-12
X	WO95/10513 (Pfizer Inc.) 20. April 1995 (20.04.1995) <i>Ansprüche 1, 7, 20 und 22, Beispiel 4.</i> --	1-12
X	US 4133814 (C.D. Jones and al.) 9. Jänner 1979 (09.01.1979) <i>Ansprüche, Spalte 7, Zeile 58 - Spalte 10, Zeile 15.</i> ----	1-12
Datum der Beendigung der Recherche: 11. April 2007		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Mag. BÖHM
⁷ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.		