



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227347

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 01 04 82
(21) (PV 2356-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 03 04 81
(246333) od 16 12 81 (331046)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 26 08 83
(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 333/54

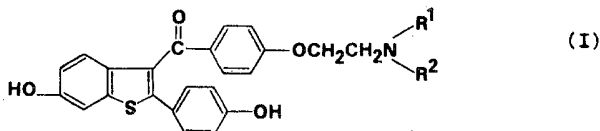
- (72) Autor vynálezu PETERS MARY KATHLEEN, JONES CHARLES DAVID, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiofenů

1

Vynález popisuje výhodný způsob výroby určité skupiny 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofenů. Při tomto způsobu se k chránění hydroxylových skupin v průběhu syntézy používají methylové skupiny a získávají se při něm výsledné sloučeniny ve vynikajícím výtěžku bez nutnosti izolace meziproduktů.

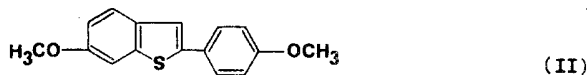
Předmětem vynálezu je způsob výroby dihydroxysloučenin obecného vzorce I



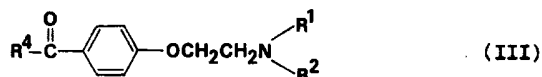
ve kterém

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně tvoří polymethylenovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo skupinu $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$,

jejich fyziologicky přijatelných etherů či esterů jakož i fyziologicky přijatelných adičních solí shora uvedených dihydroxyderivátů, jejich etherů a esterů s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II



acyluje v přítomnosti chloridu hlinitého nebo bromidu hlinitého acylačním činidlem obecného vzorce III



ve kterém

R^4 znamená chlor nebo brom a

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam

a na výsledný produkt se působí sirnou sloučeninou vybranou ze skupiny zahrnující methionin a sloučeniny obecného vzorce IV

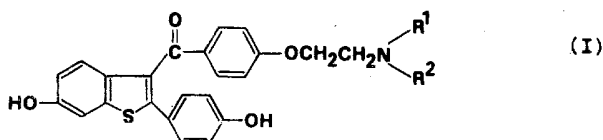


ve kterém

X znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu.

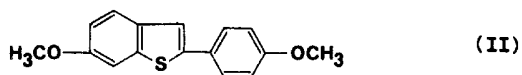
Výhodné provedení vynálezu představuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



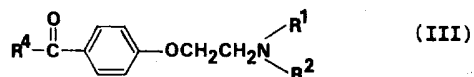
ve kterém

R^1 a R^2 buď nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně tvoří polymethylenovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



acyluje v přítomnosti chloridu hlinitého nebo bromidu hlinitého acylačním činidlem obecného vzorce III



ve kterém

R^4 znamená chlor nebo brom a

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

a k reakční směsi se přidá sirná sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující methionin a sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

X znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu.

Ve shora uvedených vzorcích mají použité obecné výrazy své obvyklé významy. Tak například alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku jsou skupina methylová, ethylová, propylová, sek.butylová, terc.butylová apod. Polymethylenovou skupinou se 4 až 6 atomy uhlíku je skupina tetramethylenová, pentamethylenová a hexamethylenová. Nerozvětvenými alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku se míní skupina methylová, ethylová, propylová a butylová.

V americkém patentním spisu č. 4 133 814 Jones a Suarez poprvé popsali většinu sloučenin připravovaných způsobem podle tohoto vynálezu, jakož i řadu postupů pro jejich přípravu. Tento patentní spis popisuje použití fenacylové, halogenfenacylové a alkylových chránicích skupin. V žádném z postupů popsaných v tomto patentním spisu však není navržena zvlášť výhodná cesta založená na použití methylové chránicí skupiny, která je předmětem předloženého vynálezu.

Fujita a spol. popsali použití aluminiumhalogenid-thiolů jako reakčních činidel pro demethylaci různých alifatických a aromatických etherů. Sloučeniny, s nimiž tyto autoři pracovali, však byly velmi stále a předpokládá se, že z Fujitovy práce vyplývá, že aluminiumhalogenid-thiol nebude možno použít u složitých polyfunkčních molekul, jichž se předložený vynález týká. Práce Fujity a spol. byla publikována v Chemistry Letters, 97 až 98 (1979). Tet. Let., 5 211 až 5 214 (1978) a J. Org. Chem. 45, 4 275 až 4 277 (1980).

Předložený vynález naproti tomu popisuje účelný postup spočívající v acylaci výchozí látky chráněné methylovou skupinou a v následující demethylaci, již se získá žádaný dihydroxyderivát. V souladu se zvlášť výhodným provedením způsobu podle vynálezu se acylace a demethylace provádějí v na sebe navazujících stupních v jediné reakční nádobě.

V následující části je uvedena skupina reprezentativních produktů vyrobených způsobem podle vynálezu:

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,
 3-[4-(2-ethylmethylaminoethoxy)benzoyl]-6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen,
 3-[4-(2-ethylisopropylaminoethoxy)benzoyl]-6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen,
 3-[4-(2-dibutylaminoethoxy)benzoyl]-6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen,
 3-[4-(2-/1-methylpropyl/methylaminoethoxy)benzoyl]-6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo-
 [b]thiofen,
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-/3-methylpyrrolidino/ethoxy)benzoyl]benzo[b]-
 thiofen,
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-di/2-methylpropyl/aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]-
 thiofen,
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen,
 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-morfolinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen a
 3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]-6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen.

Výhodnými produkty vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce, v němž R^1 a R^2 společně tvoří tetramethylenovou skupinu, pentamethylenovou skupinu nebo skupinu $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

Shora uvedené sloučeniny je možno používat k estrogení, antiestrogení a antiandrogení terapii. V souladu s tím jsou tyto látky užitečné k léčbě patologických stavů endokrinních cílových orgánů, kteréžto stavy závisí nebo alespoň částečně závisí na estrogenu nebo androgenu. Mezi takovéto stavy náleží rakovina mléčné žlázy, fibrocystická choroba mléčné žlázy, rakovina prostaty a benigní hypertrofie prostaty.

V americkém patentním spisu č. 4 133 814 je uvedeno, že určité z těchto sloučenin jsou rovněž užitečné jako protirakovinné a antifertilitní prostředky.

Dávky popisovaných sloučenin při jejich aplikaci v humánní medicíně se mění v širokých mezích. Je třeba poznamenat, že obvykle bývá zapotřebí upravit dávku sloučeniny v případě, že se tato aplikuje ve formě soli, jako laurátu, s přihlédnutím k významnější molekulové hmotnosti solitvorného zbytku. Obecné rozmezí účinných aplikačních dávek sloučenin podle vynálezu se pohybuje zhruba od 0,05 do cca 50 mg/kg/d. Výhodné rozmezí dávek se pohybuje zhruba od 0,1 do cca 10 mg/kg/d, nejvýhodnější rozmezí pak zhruba od 0,1 do cca 5 mg/kg/d. Je pochopitelně často praktické aplikovat celkovou denní dávku účinné látky v několika dílčích dávkách během dne.

Způsob podání sloučenin podle vynálezu nehraje rozhodující úlohu. Je známo, že popisované sloučeniny se vstřebávají ze zažívacího traktu, takže z hlediska účelnosti se obvykle dává přednost orální aplikaci. Zmíněné látky je ovšem možno stejně účinně podávat perkutánně nebo jako čípky k rektální aplikaci, jak je to v tom kterém případě žádoucí.

Sloučeniny podle vynálezu se obvykle aplikují ve formě farmaceutických prostředků. K danému účelu je možno použít všechny obvyklé typy farmaceutických prostředků, včetně tablet, žvýkacích tablet, kapslí, roztoků, roztoků k parenterálnímu podání, trochejí, čípků a suspenzí. Tyto prostředky se upravují tak, aby obsahovaly v dávkovací jednotce denní dávku nebo vhodný zlomek denní dávky. Touto dávkovací jednotkou může být jednotlivá tableta nebo kapsle, nebo vhodný objem kapalného preparátu. Obecně tyto prostředky obsahují zhruba od 0,000006 do 60 % účinné látky, v závislosti na požadované dávce a na typu prostředku.

Účinnost popisovaných látek nezávisí na lékové formě, v níž se tato sloučenina podává, ani na koncentraci účinné látky v prostředku. Zmíněné prostředky se tedy vybírají a připravují výlučně z ekonomických důvodů a pro účelnost.

Výchozí sloučenina chráněná methylovou skupinou se nejsnadněji získá syntézou, jejíž příklad je uveden níže v přípravě 1. Tento postup se provádí reakcí 3-methoxybenzenthionu a alfa-brom-4-methoxyacetofenonu v přítomnosti silné báze při relativně nízké teplotě, vedoucí k vzniku alfa-(3-methoxyfenylthio)-4-methoxyacetofenonu, který se pak cyklizací působením vhodného činidla, jako polyfosforečné kyseliny, při vysoké teplotě, převede na žádaný výchozí materiál.

Acylací podle vynálezu je Friedel-Craftsova cyklizace, která se provádí obvyklým způsobem za použití chloridu nebo bromidu hlinitého, s výhodou chloridu hlinitého, jako katalyzátoru acylace.

Acylace se běžně provádí v rozpouštědle, přičemž je možno použít libovolné inertní organické rozpouštědlo, které není za reakčních podmínek nějak výrazněji napadáno. K danému účelu je možno použít například halogenované rozpouštědla, jako dichlormethan, 1,2-dichloroethan, chloroform apod., jakož i aromatická rozpouštědla, jako benzen, chlorbenzen apod. S výhodou se používá halogenované rozpouštědlo, zejména dichlormethan.

Bylo zjištěno, že toluen se za podmínek používaných při Friedel-Craftsově acylaci poměrně snadno sám acyluje a je tedy důležité v případě, že toluen byl použit jako rozpouštědlo v některém z reakčních stupňů předcházejících acylaci podle vynálezu, odstranit jej z chráněného výchozího materiálu co možno úplně, aby se předešlo zbytečným ztrátám acylačního činidla.

Acylační reakce je možno provádět při teplotách pohybujících se zhruba od -30 do 100 °C, s výhodou okolo teploty místnosti, v rozmezí cca 15 až 30 °C.

Acylačním činidlem je aktivovaná forma příslušné benzoové kyseliny, v níž R^4 představuje atom chloru nebo atom bromu.

Výhodná jsou ta acylační činidla, v nichž R^4 znamená atom chloru. Nejvýhodnějšími individuálními acylačními činidly jsou tedy 4-(2-piperidinoethoxy)benzoylchlorid, 4-[2-(3-methylpyrrolidino)ethoxy]benzoylchlorid a 4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoylchlorid.

Z níže uvedených příkladů jasně vyplývá, že acylchlorid používaný jako acylační činidlo je možno připravit z odpovídající karboxylové kyseliny reakcí s typickým chloračním činidlem, jako s thionylchloridem. Je ovšem třeba dbát na to, aby byl z acylchloridu odstraněn všechny nadbytek chloračního činidla. Nejúčelněji se postupuje tak, že se acylchlorid připraví in situ a nadbytek chloračního činidla se oddestiluje ve vakuu.

K reakci je možno účelně používat stechiometrická množství benzothiofenu a acylačního činidla. Je-li to žádoucí, může se přidat malý nadbytek libovolného z reakčních činidel aby se zajistilo úplné spotřebování druhé reakční složky.

S výhodou se používá velký nadbytek katalyzátoru acylační reakce, jako zhruba 2 až 12 mol na každý mol produktu, s výhodou cca 5 až 10 mol na každý mol produktu.

Acylace probíhá rychle. Za ekonomicky příznivou, krátkou reakční dobu pohybující se například od 15 minut do několika málo hodin se získávají vysoké výtěžky acylovaného mezi-produktu. Je-li to žádoucí, lze použít i delší reakční doby, což však obvykle není výhodné. Jak je obvyklé, je třeba při použití nižších reakčních teplot pracovat delší dobu.

Přidáním sirné sloučeniny k reakční směsi se ukončí acylační reakce a zahájí reakce demethylační.

Výhodnými sirnými sloučeninami jsou alkylthioly, jako methanthiol, ethanthiol, který je výhodným činidlem, dále isopropanthiol, butanthiol apod., dialkylsulfidy, jako diethylsulfid, butyl-sek.butylsulfid, ethylpropylsulfid, butylisopropylsulfid, dimethylsulfid, methylethylsulfid, apod., benzenethiol, methionin a alkylfenylsulfidy, jako methylfenylsulfid, ethylfenylsulfid, butylfenylsulfid apod.

Bylo zjištěno, že demethylace probíhá nejlépe při použití značného nadbytku sirné sloučeniny, pohybujícího se zhruba od 4 do 10 mol, vztaženo na 1 mol výchozího benzothiofenu. Zmíněnou reakci je možno uskutečnit, i když méně efektivně, i při použití nižšího množství sirné sloučeniny, pohybujícího se zhruba od 2 do 3 mol na každý mol výchozí látky. Je rovněž možno použít nižší množství sirné sloučeniny, jako 2 nebo 3 mol na každý mol výchozí látky a výtěžek zlepšit přidáním cca 1 až 3 mol halogenidu alkalického kovu, jako chloridu, jodiidu či bromidu draselného, sodného nebo lithného. [Obdobný účinek jodiidu sodného popsali Niwa a spol. v Tet. Let. 22, 4 239 až 4 240 (1981)].

Demethylační reakce probíhá dobře při teplotě okolo teploty místnosti, tj. v rozmezí zhruba od 15 do 30 °C, a při takové teplotě se také s výhodou provádí. Pokud je to ovšem žádoucí, lze demethylační reakci uskutečnit i při teplotě pohybující se od -30 do 50 °C. Bylo zjištěno, že přiměřená reakční doba se pohybuje okolo 1 hodiny.

Po provedené demethylaci se produkt izoluje běžným způsobem. Obvykle se postupuje tak, že se k rozkladu komplexu katalyzátoru acylační reakce přidá voda, přičemž výhodný je přídavek zředěné vodné kyseliny. Produkt se v četných případech vysráží nebo jej lze izolovat extrakcí organickým rozpouštědlem podle obvyklých metod. Izolaci produktů dále ilustrují následující příklady provedení.

Produkty vyrobené způsobem podle vynálezu je možno izolovat jako volné báze nebo jako ediční soli s kyselinami, jak je to u syntéz sloučenin obsahujících aminoskupinu běžné. Tak například je možno zmíněné sloučeniny izolovat jako soli s anorganickými nebo organickými

kyselinami, jako jsou kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, sulfonové kyseliny, včetně kyseliny naftalensulfonové, methansulfonové a toluensulfonové, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina vinná, kyselina pyrosírová, kyselina metafosforečná, kyselina jantarová, kyselina mravenčí, kyselina ftalová, kyselina mléčná apod., s výhodou ve formě solí s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou citrónovou, kyselinou benzoovou, kyselinou maleinovou, kyselinou octovou, nebo kyselinou propionovou. Tak například je možno produkt izolovat jako hydrochlorid jednoduchým použitím zředěné kyseliny chlorovodíkové k rozkladu komplexu katalyzátoru acylační reakce.

V celém tomto textu jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia. Všechna množství poměry, koncentrace, podíly apod. se udávají v hmotnostních jednotkách (pokud není uvedeno jinak), s výjimkou rozpouštědel, u nichž se používá jednotek objemových.

Vynález blíže ilustrují následující příklady a přípravy, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. První z níže uvedených příprav ilustruje výhodnou syntézu výchozí dimethoxysloučeniny.

P ř í p r a v a 1

6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofen

Do 750 ml denaturovaného ethanolu se vnese 100 g 3-methoxybenzenthiole a 39,1 g hydroxidu draselného rozpuštěného ve 300 ml vody a reakční banka se vloží do chladicí lázně. Po malých dávkách se přidá celkem 164 g alfa-brom-4-methoxyacetofenonu, po skončeném přidávání se směs míchá ještě 10 minut v chladicí lázni a pak 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a k zbytku se přidá 200 ml vody.

Směs se extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se promyje dvakrát vodou, dvakrát vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vodným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří ve vakuu. Získá se 202 g surového alfa-(3-methoxyfenylthio)-4-methoxyacetofenonu, který po překrystalování z methanolu a promytí hexanem poskytne 158 g vyčištěného produktu o teplotě tání 53 °C.

Do 930 g polyfosforečné kyseliny o teplotě 85 °C se po malých dávkách vnese 124 g shora připraveného meziproductu, přičemž teplota vystoupí na 95 °C. Po skončeném přidávání se směs ještě 30 minut míchá při teplotě 90 °C, pak se vnější zahřívání přeruší a směs se nechá za míchání během 45 minut zchladnout.

K reakční směsi se přidá 1 litr drceného ledu a během tání tohoto ledu se směs ještě přichlazuje v ledu. Přidá se 500 ml vody, narůžovělá sraženina se odfiltruje a promyje se nejprve vodou a pak methanolem. Po vysušení pevného materiálu ve vakuu při teplotě 40 °C se získá 119 g surového 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu.

Surový produkt se suspenduje v horkém methanolu, suspenze se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje studeným methanolem, překrystaluje se ze 4 litrů ethylacetátu, pevný materiál se odfiltruje a po promytí hexanem se vysuší. Získá se 68 g žádaného meziproductu o teplotě tání 187 až 190,5 °C.

Následující příklady ilustrují různá provedení způsobu podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Směs 3 g hydrochloridu 4-(2-piperidinoethoxy)benzoové kyseliny, 2 kapek dimethylformamidu, 2,5 ml thionylchloridu a 40 ml chlorbenzenu se v dusíkové atmosféře zhruba 1 hodinu

zahřívá na 70 až 75 °C. Oddestiluje se nadbytek thionylchloridu a 15 až 20 ml rozpouštědla, zbylá suspenze se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 100 ml dichlormethanu, 2,7 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu a 10 g chloridu hlinitého.

Roztok se zhruba 1 hodinu míchá, pak se k němu přidá 7,5 ml ethanthiolu a výsledná směs se míchá ještě 45 minut, načež se k ní přidá nejprve 40 ml tetrahydrofuranu a pak 15 ml 20% kyseliny chlorovodíkové, přičemž dojde k exotermní reakci, jíž se směs zahřeje k varu pod zpětným chladičem.

Po přidání 50 ml vody a 25 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného se směs nechá za míchání zchladnout na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje a postupně se promyje 30 ml vody, 40 ml 25% vodného tetrahydrofuranu a 35 ml vody. Vysušením pevného materiálu ve vakuu při teplotě 40 °C se získá 5,05 g surového produktu, který se identifikuje NMR spektroskopí.

NMR (90 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,7 (6H, multiplet, $N(CH_2CH_2)_2CH_2$), 2,6 až 3,1 (2H, multiplet, NCH_2), 3,5 až 4,1 (4H, multiplet, NCH_2), 4,4 (2H, multiplet, OCH_2), 6,6 až 7,4 (9H, multiplet, aromatické protony), 7,7 (2H, dublet, protony aromatického zbytku v ortho-polohách ke skupině CO), 9,8 (2H, multiplet, OH).

Příklad 2

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-benzoyl] benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Postupem popsaným v příkladu 1 se z 1,5 g hydrochloridu 4-(2-piperidinoethoxy)benzoové kyseliny připraví chlorid této kyseliny. K chloridu kyseliny se přidá 30 ml dichlormethanu, 1,35 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu a 5 g chloridu hlinitého.

Směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 0,74 g jodidu lithného, směs se míchá 1 hodinu, načež se k ní přidá 0,68 g ethanthiolu a výsledná směs se ještě dalších 30 minut míchá při teplotě mezi 25 až 35 °C. Reakční směs se zpracuje přidáním 25 ml tetrahydrofuranu, 5 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 50 ml vody. Výsledná směs se přes noc míchá, pak se zfiltruje, pevný materiál se promyje 45 ml vody a 40 ml diethyletheru, a produkt se vysuší ve vakuu. Získá se 2,18 g sloučeniny uvedené v názvu, která je podle NMR spektroskopie (90 MHz) v podstatě identická s produktem připraveným v příkladu 1.

Příklad 3

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl] benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto jodidu lithného použije 0,95 g bromidu lithného. Zpracováním reakční směsi způsobem popsaným v příkladu 2 se získá 2,6 g produktu, který je podle NMR spektroskopie (90 MHz) prakticky identický s produktem připraveným v příkladu 1:

Příklad 4

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl] benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 2 až do přidání chloridu hlinitého. Směs se pak 1,5 hodiny míchá, načež se k ní přidá 0,81 ml ethanthiolu a výsledná směs se míchá ještě 1,5 hodiny. Podle chromatografie na tenké vrstvě je ve směsi přítomna ještě většina intermediárního dimethylderivátu.

Přidá se dalších 0,81 ml ethanthiolu, směs se míchá 1 hodinu, načež se k ní přidá nejprve 25 ml suchého tetrahydrofuranu a potom 5 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 25 ml vody. Produkt se izuluje a promyje způsobem popsaným výše v příkladu 2, čímž se získá 2,70 g surového produktu, který je podle identifikace chromatografií na tenké vrstvě v podstatě identický s produktem připraveným v příkladu 1.

Příklad 5

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Opakuje se znovu postup popsaný v příkladu 2 až do přidání chloridu hlinitého. Směs se 1,5 hodiny míchá, pak se k ní přidá 1,13 g bromidu sodného a 0,81 mg ethanthiolu, výsledná směs se míchá ještě 1,25 hodiny, načež se reakce přeruší přidáním tetrahydrofuranu, kyseliny chlorovodíkové a vody, jak je popsáno v příkladu 2. Obdobnou filtrací a promytím jako v příkladu 2 se po vysušení získá 2,5 g surového produktu, který je podle chromatografie na tenké vrstvě v podstatě identický s produktem připraveným podle příkladu 1.

Příklad 6

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje analogickým postupem, jaký je popsán v předcházejícím příkladu 5 s tím rozdílem, že se namísto bromidu sodného použije 0,64 g chloridu sodného. Analogickým zpracováním směsi jako v předcházejících příkladech se získá 2,16 g surového produktu, který je podle chromatografie na tenké vrstvě identický s produktem připraveným v příkladu 1.

Příklad 7

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Postupem popsaným v příkladu 1 se z 2,85 g hydrochloridu 4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoové kyseliny připraví chlorid této kyseliny. Nadbytek thionylchloridu a většina rozpouštědla se oddestilují a k zbytku se při teplotě místnosti přidá 80 ml dichlormethanu, 2,7 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu a 10 g chloridu hlinitého. Směs se 45 minut míchá, pak se k ní přidá 7,5 ml ethanthiolu, výsledná směs se ještě 45 minut míchá, načež se k ní přidá 5 ml methanolu, 35 ml tetrahydrofuranu, 20 ml 20% kyseliny chlorovodíkové, 40 ml vody a 50 ml diethyletheru. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou a diethyletherem se vysuší ve vakuu při teplotě 80 °C. Získá se 4,36 g žádaného produktu v surovém stavu.

1 g tohoto produktu se rozpustí v 10 ml horkého methanolu, roztok se zfiltruje a filtrát se zahustí na objem 5 ml. K tomuto koncentrátu se za chlazení pomalu přidá 10 ml diethyletheru, vyloučené krystaly se odfiltrují a po promytí diethyletherem se vysuší ve vakuu při teplotě 100 °C. Získá se 0,9 g vyčištěného produktu o teplotě tání 226 až 227 °C, identifikovaného NMR spektroskopii.

NMR (90 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty): 1,9 (multiplet, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,0 až 3,7 (multiplet, 6H, $CH_2N(CH_2CH_2)_2$), 4,3 až 4,5 (multiplet, 2H, OCH_2CH_2), 6,6 až 7,8 (multiplet, 11H, aromatické protony), 9,87 až 9,88 (multiplet, 2H, OH).

P ř í k l a d 8

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se 1,5 g hydrochloridu 4-(2-piperidinoethoxy)-benzoové kyseliny převede na chlorid této kyseliny, nadbytek těkavých podílů se odpaří ve vakuu a k chloridu kyseliny se při teplotě místnosti přidá 1,35 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu, 30 ml dichlormethanu a 5 g chloridu hlinitého.

Směs se 90 minut míchá, načež se k ní přidá 3,1 g dimethylsulfidu. Po dvacetiminutovém míchání se směs ochladí na 10 °C, přidá se k ní 25 ml tetrahydrofuranu, výsledná směs se zahřeje na 25 až 30 °C, načež se k ní přidá 5 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 25 ml vody. Reakční směs se zahřeje na 35 °C, pak se ochladí, přes noc se míchá, zfiltruje se a pevný produkt se na filtru promyje 60 ml vody a 30 ml diethyletheru.

Vysušením produktu ve vakuu se získá 2,65 g poněkud znečištěné žádané sloučeniny tající za rozkladu při 204 °C, která je podle identifikace NMR spektroskopii a chromatografií na tenké vrstvě v podstatě identická s produktem připraveným v příkladu 1.

P ř í k l a d 9

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že se používá pouze 1,6 ml dimethylsulfidu a po přidání dimethylsulfidu se směs 75 minut míchá při teplotě místnosti. Po zpracování reakční směsi postupem popsaným v příkladu 8 se získá 2,54 g žádaného surového produktu tajícího za rozkladu při 207 °C, který je podle NMR spektroskopie a chromatografie na tenké vrstvě v podstatě identický s produktem připraveným v příkladu 1.

P ř í k l a d 10

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Postup popsaný v příkladu 8 se znovu opakuje s tím rozdílem, že se namísto dimethylsulfidu použije 7,5 g methioninu, reakční směs se po přidání methioninu 45 minut míchá, načež se k ní přidá 20 ml tetrahydrofuranu, 5 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 20 ml vody.

Mícháním přejde směs na roztok. Podle chromatografie na tenké vrstvě je demethylace neúplná. Podstatná část reakčního produktu je ve formě obou možných monomethyletherů smíšených s žádaným produktem, který je podle identifikace chromatografií na tenké vrstvě v podstatě identický s produktem připraveným v příkladu 1.

P ř í k l a d 11

6-Hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

K přípravě příslušného chloridu kyseliny se směs 1,5 g hydrochloridu 4-(2-piperidinoethoxy)benzoové kyseliny, 20 ml chlorbenzenu, 3 ml thionylchloridu a 2 kapek dimethylformidu 2 hodiny míchá při teplotě 75 až 79 °C, načež se evakuuje, přičemž její teplota poklesne na 65 °C. Směs se destiluje až k dosažení teploty destilačního zbytku 90 °C.

Přidá se 20 ml chlorbenzenu a směs se znovu destiluje až k dosažení teploty destilačního zbytku 90 °C, načež se ochladí, přidá se k ní 15 ml dichlormethanu, 1,35 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu, 5 g chloridu hlinitého a dalších 15 ml dichlormethanu, výsledná směs se 30 minut míchá za udržování teploty chlazením na 35 °C nebo níže, načež

se zpracuje postupem popsaným výše v příkladu 8 s tím rozdílem, že se použije pouze 18 ml tetrahydrofuranu a vody. Získá se 2,6 g žádaného surového produktu o teplotě tání 217 °C, který je podle NMR spektroskopie a chromatografie na tenké vrstvě v podstatě identický s produktem připraveným v příkladu 1.

P ř í k l a d 12

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Postup popsaný v příkladu 11 se znovu opakuje s tím rozdílem, že se použije 1,8 ml ethanthiolu a směs se zpracovává jiným způsobem popsaným dále.

Po skončeném přidávání ethanthiolu se směs 30 minut míchá, načež se k ní přidají 4 ml methanolu, což vyvolá bouřlivý vývoj plynu a vzestup teploty, i přes prováděné chlazení, na 30 °C. Za udržování teploty směsi zhruba na 25 °C se přidá nejprve dalších 6 ml methanolu a pak 5 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 18 ml vody. Výsledná směs se zhruba 30 minut míchá, pak se zfiltruje, pevný materiál se promyje dvakrát vždy 25 ml vody a dvakrát vždy 25 ml diethyletheru, a vysuší se. Získá se 2,55 g surového žádaného produktu tajícího za rozkladu při 219 °C, který je podle NMR spektroskopie a chromatografie na tenké vrstvě v podstatě identický s produktem připraveným v příkladu 1.

P ř í k l a d 13

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Postupem popsaným v příkladu 11 se 1,6 g hydrochloridu 4-(2-hexamethyleniminoethoxy)-benzoové kyseliny převede na chlorid kyseliny a těžké podíly se postupem popsaným ve stejném příkladu odpaří ve vakuu. K získanému chloridu kyseliny se přidá 30 ml dichlormethanu, 5 g chloridu hlinitého a 1,35 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu. Směs se 90 minut míchá při teplotě 27 až 29 °C, pak se ochladí, přidá se k ní 1,8 ml ethanthiolu, směs se 30 minut míchá při 32 až 34 °C, načež se znovu ochladí a přidá se k ní 18 ml tetrahydrofuranu, 5 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 18 ml vody.

Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje, pevný materiál se promyje způsobem popsaným ve shora uvedeném příkladu a vysuší se ve vakuu. Získá se 2,4 g žádaného produktu v nečisté formě, který po krystalizaci z methanolu a vysušení ve vakuu poskytne 0,94 g očekávaného produktu tajícího za rozkladu při 220 °C. Podle hmotnostní spektroskopie má molekulární iont hmotnost 487, což přesně odpovídá žádanému produktu.

P ř í k l a d 14

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Směs 1,3 g hydrochloridu 4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoové kyseliny, 2,5 ml thionylchloridu, 20 ml chlorbenzenu a 1 kapky dimethylformamidu se k přípravě příslušného chloridu kyseliny 3 hodiny míchá při teplotě 75 až 79 °C, načež se nadbytek thionylchloridu oddestiluje, jak je popsáno výše v příkladu 9.

Směs se ochladí a přidá se k ní 30 ml dichlormethanu, 5 g chloridu hlinitého a 1,35 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu. Výsledná směs se zhruba 90 minut míchá při teplotě 27 až 29 °C, pak se ochladí, přidá se k ní 1,8 ml ethanthiolu, směs se zhruba 30 minut míchá při teplotě 32 až 34 °C, načež se zpracuje postupem popsaným v příkladu 13. Získá se 2,0 g očekávaného produktu v surovém stavu.

Tento surový produkt poskytne po vyčištění krystalizací z methanolu obsahujícího 1 % vody, 1,3 g vyčištěného produktu tajícího za rozkladu při 136 °C. Podle hmotnostní spektroskopie má tento materiál molekulární iont o hmotnosti 433, což přesně odpovídá žádané sloučenině.

P ř í k l a d 15

6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochlorid

Do reakční baňky se předloží 5,71 g hydrochloridu 4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoové kyseliny, 10 ml thionylchloridu, 4 kapky dimethylformamidu a 80 ml chlorbenzenu, směs se 2 hodiny míchá při teplotě 75 až 79 °C, načež se destiluje ve vakuu až k dosažení teploty destilačního zbytku 90 °C.

Přidá se dalších 50 ml chlorbenzenu a směs se znovu destiluje stejným způsobem. Destilační zbytek se nechá zchladnout, přidá se k němu 120 ml dichlormethanu, 5,4 g 6-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)benzo[b]thiofenu a 20 g chloridu hlinitého, směs se zhruba 90 minut míchá při teplotě 27 až 29 °C, načež se k ní za chlazení při teplotě cca 25 °C přidá 7,4 ml ethanthiolu.

Výsledná směs se 45 minut míchá při teplotě 32 až 34 °C, pak se k ní přidá 100 ml tetrahydrofuranu, 20 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a 100 ml vody, směs se přes noc míchá, načež se zfiltruje. Pevný materiál se promyje vodou, a pak malým množstvím diethyletheru, a vysuší se. Získá se 9,0 g očekávaného surového produktu tajícího za rozkladu při 202 °C.

Tento produkt se překrystaluje z methanolu a vody, a vysuší se ve vakuu. Podle NMR spektroskopie obsahuje tento materiál pouze asi 0,5 % methanolu a je v podstatě identický s produktem připraveným výše v příkladu 7.

P ř í k l a d 16

Čištění 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochloridu

Do 4 400 ml methanolu a 60 ml deionizované vody, předložených v pětilitrové baňce se vnese 200 g surového 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiofen-hydrochloridu (produkt z výše uvedeného příkladu 11). Suspenze se zahřeje k varu pod zpětným chladičem, přičemž většina surového produktu přejde do roztoku.

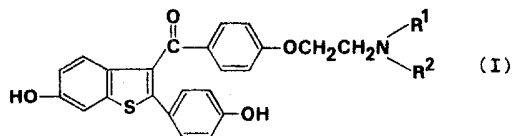
Zbývající pevný materiál se odfiltruje ve vakuu za použití pomocného filtračního prostředku, na baňku se nasadí destilační nástavec a rozpouštědlo se oddestiluje až na objem destilačního zbytku 1 800 ml. Zahřívací lázeň se odstraní a roztok se za neustálého míchání nechá přes noc velmi pomalu chladnout. Vyloučený krystalický produkt se izoluje vakuovou filtrací a baňka se vymyje filtrátem, aby se získal všechny produkt.

Krystalický materiál se na filtru promyje dvakrát vždy 100 ml studeného (teploty pod 0 °C) methanolu a promytý produkt se vysuší ve vakuu při teplotě 60 °C. Získá se 140 g vysušeného produktu.

Shora získaný produkt se rozmíchá ve 3 000 ml methanolu a 42 ml vody, suspenze se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a velmi pomalu se ochladí. Po odfiltrování a vysušení produktu stejným způsobem jako výše se získá 121 g vysoce čistého produktu tajícího při 259 až 260 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)benzoyl]benzo[b]-thiofenů obecného vzorce I

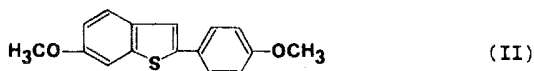


ve kterém

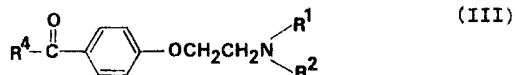
R^1 a R^2

buď nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně tvoří polymethylenovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo skupinu $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$,

jejich fyziologicky přijatelných etherů či esterů, jakož i fyziologicky přijatelných adičních solí shora uvedených dihydroxyderivátů, jejich etherů a esterů s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II



acyluje v přítomnosti chloridu hlinitého nebo bromidu hlinitého acylačním činidlem obecného vzorce III



ve kterém

R^4

znamená chlor nebo brom a

R^1 a R^2

mají shora uvedený význam,

v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od -30°C do 100°C , a na výsledný produkt se při teplotě -30 až 50°C působí sirnou sloučeninou vybranou ze skupiny zahrnující methionin a sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

X znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

v poměru alespoň 2 mol této sirné sloučeniny na každý mol látky obecného vzorce III, a výsledný produkt se popřípadě převede na fyziologicky přijatelný ether či ester dihydroxysloučeniny obecného vzorce I, nebo/a na fyziologicky přijatelnou adiční sůl dihydroxysloučeniny obecného vzorce I, nebo jejího fyziologicky upotřebitelného etheru či esteru, s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně tvoří pentamethylenovou skupinu, vyznačující se tím, že se používá acylační činidlo obecného vzorce III, v němž R^1 a R^2 mají v tomto bodu uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, vyznačující se tím, že se používá acylační činidlo

shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R^1 a R^2 mají v tomto bodu uvedený význam.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije chlorid hlinitý.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako acylační činidlo použije sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R^4 znamená atom chlo-ru.

6. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako sirná slouče-nina použije alkylthiol s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako alkylthiol použije ethanthiol.