



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42716 (13) C2

(51) 7 C07D409/10, 333/56

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕМИСОЛЬВАТИ 6-ГІДРОКСИ-2-(4-ГІДРОКСИФЕНІЛ)-3-[4-(ПІПЕРИДИНОЕТОКСИ)БЕНЗОІЛ]БЕНЗО[Ь]ТІОФЕНГІДРОХЛОРИДУ

(21) 95094169

(22) 14.09.1995

(24) 15.11.2001

(31) 08/308.325, 08/427.914

(32) 19.09.1994, 26.04.1995

(33) US, US

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Лабелл Елізабет Сміт, US, Люк Уейн Дуглас,  
US, Магілл Джон Макнілл, US, Міллер Рендал  
Скот, US

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) US 4133814, 01.1979.

US 4358593, 11.1979.

US 4380635, 04.1983.

US 4418068, 11.1983.

US 5169860, 12.1992.

US 5470854, 11.1995

(57) 1. 1,2-Дихлорэтановый гемисольват 6-гидрок-  
си-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(пиперидиноэток-  
си)бензоил]бензо[Ь]тиофенгидрохлорида.2. Кристаллический 1,2-дихлорэтановый геми-  
сольват по п. 1, имеющий следующую дифракци-  
онную картину рентгеновских лучей, полученную с  
медным источником излучения:

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
10,4311	22,64
8,9173	10,73
8,4765	5,31
8,0095	50,39
7,3068	4,23
6,6094	79,23
5,6196	22,34
5,4223	89,86
5,1959	11,81
5,0746	74,90
4,8017	100,00
4,7262	57,97
4,6569	53,35
4,5378	96,75
4,4376	10,83
4,3397	56,89
4,2782	48,23
4,2129	40,94
4,1037	12,80
3,9880	14,76
3,8863	8,17

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
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

3. Кристаллический 1,2-дихлорэтановый геми-  
сольват по п. 1, имеющий следующую дифракци-  
онную картину рентгеновских лучей, полученную с  
медным источником излучения:

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
16,1265	3,80
10,3744	8,63
8,3746	5,29
7,9883	36,71
7,2701	5,06
6,5567	70,77
6,2531	6,79
5,5616	24,05
5,3879	100,00
5,0471	89,64
4,7391	85,96
4,6777	39,36
4,6332	62,60
4,5191	77,56
4,2867	36,82
4,2365	41,66
4,1816	49,60
4,0900	11,28
3,9496	11,85
3,7869	36,25
3,7577	56,16
3,6509	40,62
3,5751	15,65

(19) UA (11) 42716 (13) C2

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
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

4. 1,2,3-Трихлорпропановый гемисольват 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенгидрохлорида.

5. Кристаллический 1,2,3-трихлорпропановый гемисольват по п. 4, имеющий следующую дифракционную картину рентгеновских лучей, полученную с медным источником излучения:

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
10,4311	22,64
8,9173	10,73
8,4765	5,31
8,0095	50,39
7,3068	4,23
6,6094	79,23
5,6196	22,34

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
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

Настоящее изобретение относится к новым химическим способам получения 2-арил-6-гидрокси-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов.

Обзор способов получения ароматических кетонов дан Gore в Olah, Friedel - Crafts and Related Reactions, v. 3, part I, Ch ap. XXXI (1964). Обычно ацильную компоненту и ароматический субстрат подвергают взаимодействию в присутствии катализатора - кислоты Льюиса - до получения ароматического кетона. Подходящие катализаторы - кислоты Льюиса - для такого типа реакции включают металлгалогениды, такие, как алюминийхлорид, алюминийбромид, хлорид железа (3), бромид железа (3) и трехфтористый бор. См. Olah, Friedel - Crafts and Related Reactions, v. I, Ch ap. II, III и IV (1964).

Класс соединений, полученных настоящим способом, был впервые описан в патенте США № 4133814. В этом патенте раскрыт ряд способов получения таких соединений, включая ацилирование соответствующим способом защищенных 2-арилбензотиофенов. В этом патенте раскрыто применение феноацильной, галогидфеноацильной и алкильной защитных групп для фенольных гидроксильных групп. Алкильные защитные группы удаляют, обрабатывают фенольные простые эфиры пиридингидрохлоридом. В этом патенте указано также, что фенольные метиловые эфиры можно расщепить, не затрагивая 3-ароилалкоксигруппы за счет взаимодействия с трехбромистым бором;

однако, при этом выход 3-ароилалкоксизамещенного соединения оказывается низким.

В способе, описанном в патенте США № 4358593, используют конкретные подходящие защитные группы для получения 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов. Такими подходящими защитными группами являются ацетильная, защищенная ацетильная, бензоильная, алкилсульфонильная и арилсульфонильная группы. В этом патенте раскрыто применение классических катализаторов Фриделя-Крафтса в реакции ацилирования защищенных 2-(4-гидроксифенил)-6-гидроксибензо[b]тиофенов, включая такие галогениды металлов как алюминийхлорид, алюминийбромид, хлорид цинка, трехфтористый бор, трехбромистый бор, тетрагидрид титана, тетрабромид титана, хлорид олова, бромид олова, треххлористый висмут и хлорид железа (3). После ацилирования защитные группы удаляют обычно в щелочных условиях.

Наиболее полезным соединением в этой серии 2-арил-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен. Это соединение, также как и способы его получения, впервые было раскрыто в патенте США № 4418068. Это соединение представляет собой нестероидный антиэстроген, который можно использовать для облегчения паталогических со-

стояний органов, связанных с эндокринной системой зависящих от эстрогена.

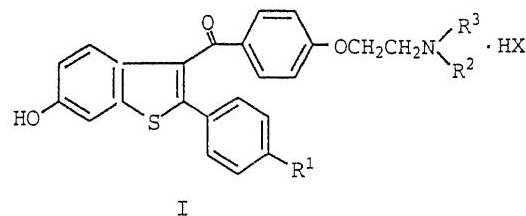
Усовершенствованный способ получения 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов раскрыт в патенте США № 4380635. Эти соединения получают в результате ацилирования Фриделя-Крафтса, используя в качестве катализатора алюминийхлорид ди-0-метилзащищенного бензо[b]тиофена. Промежуточный продукт ацилирования деметилируют за счет обработки реакционной смеси ацилирования соединением серы, таким, как метантиол, этантиол, диэтилсульфид и метионин. К сожалению, продукт такой реакции содержит ряд нежелательных примесей, которые трудно удалить из бензотиофена, включая (но не ограничиваясь ими) соли алюминия и неприятный остаточный запах тиола или сульфида.

Галоидные соединения бора такие как треххлористый бор и трехбромистый бор, пригодны для расщепления арилметиловых простых эфиров. См. Baht and Kulkarni, Synthesis, 249-282 (1983). Трехбромистый бор ранее был использован для расщепления арилметиловых простых эфиров в бензотиофеновых соединениях. См. патент Германии № DE 4117512 Al.

В соответствии с настоящим изобретением авторы раскрывают новый способ получения 2-арил-6-гидрокси-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов. Этот способ изобретения имеет ряд преимуществ по сравнению со способами описанными в литературе. В способе настоящего изобретения используют трехбромистый бор или треххлористый бор в качестве катализаторов ацилирования вместо алюминийхлорида. Алюминийхлорид труден в обращении, особенно в промышленном масштабе. Кроме того, для ацилирования и деалкилирования необходимы большие количества алюминийхлорида, обычно шесть эквивалентов. Алюминийхлорид приводит к образованию большого количества побочных продуктов, содержащих алюминий, которые нерастворимы в рабочих растворителях, и которые трудно удалить из фармацевтически активных 2-арил-6-гидрокси-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов. Реакции, катализируемые алюминийхлоридом, обычно представляют реакции в гетерогенной смеси. Способ же настоящего изобретения относится обычно к гомогенным смесям, и подобные продукты, содержащие бор, растворимы в рабочих растворителях. Далее, деалкилирование, катализируемое алюминийхлоридом, требует добавления меркаптана или сульфида для расщепления алкилариловых простых эфиров с получением диалкилсульфидов, у которых очень неприятный запах. Такие меркаптаны или сульфиды можно удалить при перекристаллизации; однако, в результате образуется растворитель кристаллизации с вонючими примесями. Способ настоящего изобретения позволяет исключить применение алюминия и вонючих меркаптанов и сульфидов. Обычно, в известных способах образуется большое количество родственных соединений и много остаточных солей алюминия в конечном продукте. Представите-

ли родственных соединений включают 6-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен, 2-(4-гидроксифенил)-6-метокси-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-2-(4-гидроксифенил)бензо[b]тиофен, пропил-4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоат, метил-4-(2-пиперидиноэтоксифенил)-бензоат, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]-5-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен и 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]-7-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен. Побочные продукты бора легко удаляются из конечного продукта. Кроме того, способ настоящего изобретения позволяет избежать удаления отработанных соединений алюминия. Если реакцию ведут в 1,2-дихлорэтаноле, реакция является гомогенной, что позволяет использовать более высокие концентрации и получать кристаллические сольваты, которые легко выделять.

Настоящее изобретение относится к усовершенствованному способу получения 2-арил-6-гидрокси-3-[4-(2-аминоэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофенов, который включает ацилирование соответствующим образом защищенного исходного соединения и деалкилирование защищенных фенольных групп до получения целевого продукта. В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения стадии ацилирования и деалкилирования осуществляют последовательно в одном реакторе. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического сольвата соединения формулы:

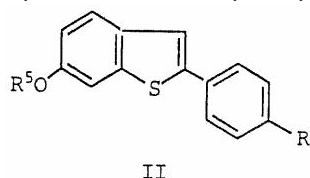


где

$R^1$  представляет водород или гидроксил;  
 $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют  $C_1$ - $C_4$  алкил, или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседним атомом кислорода образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, гексаметиленимино или морфолино; а  
 HX представляет HCl или HBr;

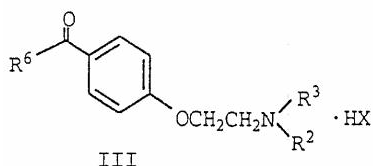
который включает стадии:

(а) ацилирования бензотиофена формулы:



где

$R^4$  - представляет водород или  $C_1$ - $C_4$  алкокси, а  
 $R^5$  - представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил, ацилирующим агентом формулы III:



где

$R^6$  представляет хлор, бром или гидроксил, а  $HX$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные ранее значения, в присутствии  $BX'_3$ , где  $X'$  представляет хлор или бром;

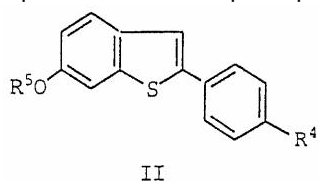
(b) деалкилирования одной или более из фенольных групп за счет взаимодействия с дополнительным количеством  $BX'_3$ , где  $X'$  имеет указанные ранее значения; и

(c) выделения кристаллического сольвата.

Другим аспектом настоящего изобретения являются кристаллические сольваты 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокс)-бензоил]бензо[b]тиофенгидрохлорида, которые являются новыми продуктами способа изобретения.

Настоящее изобретение относится также к новым способам получения несольватированной кристаллической формы 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокс)-бензоил]бензо[b]тиофенгидрохлорида, включающим стадии:

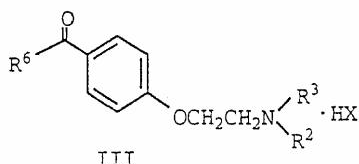
(a) ацилирования бензотиофена формулы II



где

$R^4$  - представляет водород или  $C_1$ - $C_4$  алкокси, а

$R^5$  - представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил, ацилирующим агентом формулы III:



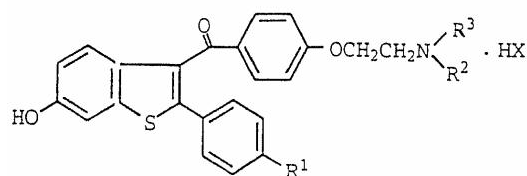
где

$R^6$  представляет хлор, бром или гидроксил,  $HX$  представляет  $HCl$  или  $HBr$ ; и  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседним атомом азота образуют группу пиперидино;

в присутствии  $BX'_3$ , где  $X'$  представляет хлор или бром;

(b) деалкилирования фенольных групп ацилированного продукта со стадии (a) за счет взаимодействия с дополнительным количеством  $BX'_3$ , где  $X'$  имеет указанные ранее значения;

(c) выделения кристаллического сольвата соединения формулы I



где

$R^1$  представляет гидроксил; и

$HX$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные ранее значения;

(d) осуществления взаимодействия указанного кристаллического сольвата в метаноле или в смеси метанола и воды примерно с одним эквивалентом основания,

(e) необязательного экстрагирования раствора со стадии (d) алифатическим углеводородным растворителем,

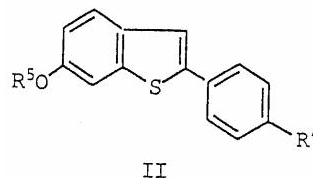
(f) добавления примерно одного эквивалента соляной кислоты к метанольному раствору, полученному на стадии (d) или (e), и

(g) выделения несольватированного кристаллического соединения.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения переменные в вышеуказанном способе имеют следующие значения:  $HX$  представляет  $HCl$ ,  $BX'_3$  представляет  $BCl_3$ , алифатическим углеводородным растворителем является гексан или гептан, а основанием является гидроксид натрия.

Настоящее изобретение относится также ко второму способу получения несольватированной кристаллической формы 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокс)-бензоил]бензо[b]тиофенгидрохлорида, который включает стадии:

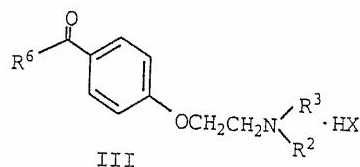
(a) ацилирования бензотиофена формулы II:



где

$R^4$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкокси, а

$R^5$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил, ацилирующим агентом формулы III:



где

$R^6$  представляет хлор, бром или гидроксил,

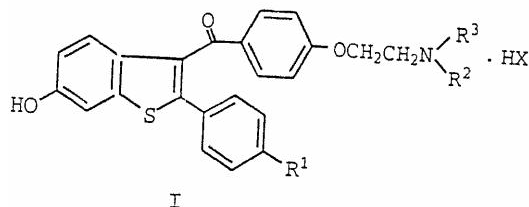
$HX$  представляет  $HCl$  или  $HBr$ , а

$R^2$  и  $R^3$  вместе с соседним атомом азота образуют пиперидино-группу в присутствии  $BX'_3$ , где  $X'$  представляет хлор или бром;

(b) деалкилирования фенольных групп продукта ацилирования со стадии (а) за счет взаимодействия с дополнительным количеством  $BX'_3$ ,

где  $X'$  имеет указанные ранее значения;

(с) выделения кристаллического сольвата соединения формулы I



где

$R^1$  представляет гидроксил; и

$HX$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные ранее значения;

(d) растворения указанного кристаллического сольвата в горячем растворе метанола в воде;

(е) необязательного фильтрования раствора со стадии (d);

(f) концентрирования раствора со стадии (d) или (е) перегонкой; и

(g) выделения несольватированного кристаллического соединения.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения переменные в указанном выше способе имеют следующие значения:  $R^4$  представляет метокси,  $R^5$  представляет метил,  $R^6$  представляет хлор,  $HX$  представляет  $HCl$ , а  $BX'_3$  представляет  $BCl_3$ .

В вышеуказанных формулах термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил" относится к неразветвленной алкильной цепочке, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Обычно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильные группы включают метил, этил, n-пропил и n-бутил. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси" представляет такие группы, как метокси, этокси, n-пропокси и n-бутокси. Предпочтительной группой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси является метокси. Термин "молярный эквивалент" в том смысле, как здесь использован, относится к количеству молей реагента трехгалогенидного бора по отношению к количеству молей исходного бензотиофенового соединения. Так например, три миллимоля треххлористого бора, которые взаимодействуют с одним миллимолем бензотиофена, соответствуют трем молярным эквивалентам треххлористого бора.

Термин "сольват" относится к агрегату, который содержит одну или более из молекул такого растворенного соединения, как соединение формулы I, с молекулой растворителя. Представители сольватов являются сольваты, образованные с метиленхлоридом, 1,2-дихлорэтаном, хлороформом и 1,2,3-трихлорпропаном.

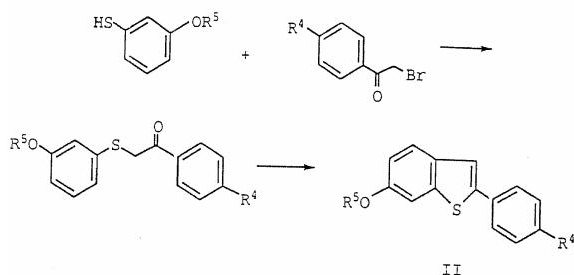
Способ настоящего изобретения можно применять для получения соединений, обладающих антиэстрогенной и антиандрогенной активностью. См. патент США № 4418068 и 4133814. Представители соединений формулы I, продуктов способа настоящего изобретения, включают следующие соединения: 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-диметил-

аминоэтокси) бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-диметиламиноэтоксис)бензоил]-бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-диэтиламиноэтоксис)бензоил]-бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-диэтиламиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-диизопропиламиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-диизопропиламиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-ди-n-бутиламиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-ди-n-бутил-аминоэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-пирролидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-пиперидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-гексаметилениминоэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-гексаметилениминоэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-фенил-3-[4-(2-морфолиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-морфолиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен.

Предпочтительными продуктами предложенных способов являются соединения формулы I, в которых  $R^1$  представляет гидроксил,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседним атомом азота образуют пирролидино, пиперидино, или гексаметиленимино группу. Представительные соединения с такими предпочтительными группами включают 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен, 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен и 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-гексаметилениминоэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен. Более предпочтительны продукты настоящего изобретения - соединения формулы I, в которых  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседним атомом азота образуют пирролидино или пиперидино группу. Представительные продукты из этой более предпочтительной группы соединений включают 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен и 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен. Наиболее предпочтительным продуктом настоящего изобретения, является соединение формулы I, в котором  $R^1$  представляет гидроксил, а  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседним атомом азота образуют пиперидино группу. Таким наиболее предпочтительным соединением является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксис)бензоил]бензо[b]тиофен.

Соединения формул II и III, исходные материалы настоящего изобретения можно получить, используя стандартные методы синтеза органической химии. Исходное соединение формулы II можно легко получить синтезом, который представлен в примере получения 1 и изображен на схеме I.

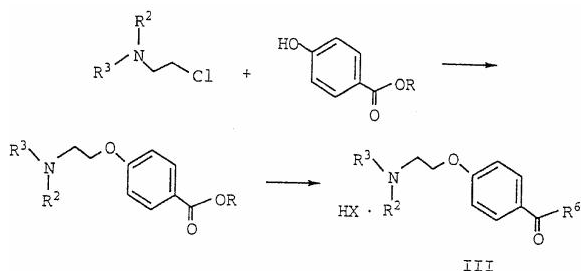
Схема I  
Scheme I



Соединения формулы II, где  $R^4$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкокси, а  $R^5$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил, можно получить, вначале подвергая взаимодействию 3-алкоксибензолтиол с 4'-алкоксифенацилбромидом в присутствии сильного основания. Подходящие основания для этого превращения включают (но не ограничиваются ими) гидроксид калия и гидроксид натрия. Реакцию обычно ведут в этаноле или в смеси воды и этаноле при температуре от около  $0^\circ\text{C}$  до около  $50^\circ\text{C}$ . Следующая стадия является циклизацией 3-алкоксифенилфенацилсульфида. Циклизацию обычно ведут, нагревая 3-алкоксифенилфенацилсульфид в полифосфорной кислоте. Обычно циклизацию ведут при температуре от около  $80^\circ\text{C}$  до около  $120^\circ\text{C}$ , предпочтительно, от  $85^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ . Бензотиофен формулы II обычно очищают за счет перекристаллизации. Так например, если  $R^4$  представляет метокси, а  $R^5$  представляет метил, соединение формулы II можно перекристаллизовать из этилацетата.

Ацилирующий агент для рассматриваемого способа, соединение формулы III, можно получить как показано на схеме II, где переменные  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $HX$  имеют указанные ранее значения, а  $R$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Схема II  
Scheme II



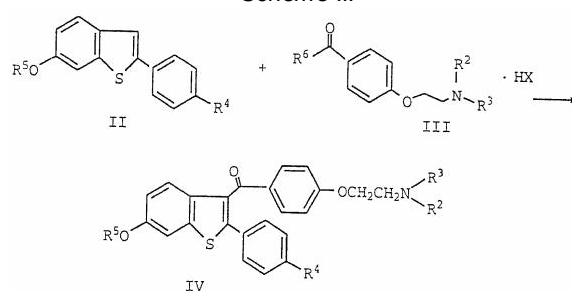
Обычно,  $C_1$ - $C_4$  алкил-4-гидроксibenзоат алкилируют 1-[2-хлорэтил]-пиперидином в присутствии неорганического основания, и сложноэфирную группу гидролизуют до получения соединений формулы III, где  $R^6$  представляет гидроксид. Подходящие для этого алкилирования основания включают карбонат калия и карбонат натрия. Подходящими для такого алкилирования растворителями являются такие не реакционные полярные органические растворители, как метилэтилкетон и диметилформамид. Сложный эфир гидролизуют, используя стандартные способы синтеза, например, реакцию алкилированного промежуточного соединения с водной кислотой или основанием. Так, например, этиловый сложный эфир легко гидролизуется в реакцию с 5N гидроксидом натрия в

смешивающемся с водой органическом растворителе, например, метаноле. В результате подкисления реакционной смеси концентрированной соляной кислотой приводит к получению соединения формулы III, где  $R^6$  представляет гидроксил, в виде соли - гидрохлорида.

Соединения формулы III, где  $R^6$  представляет хлор или бром, можно получить в результате галоидирования соединений формулы II, где  $R^6$  представляет гидроксил. Подходящие галоидирующие агенты включают оксалилхлорид, тионилхлорид, тионилбромид, трехбромистый фосфор, трифосген и фосген. Предпочтительно, чтобы  $R^6$  представлял хлор. Подходящие растворители для этой реакции включают метилхлорид, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол и 1,2-дихлорэтан. Предпочтительно вести реакцию галоидирования в том же растворителе, что и последующую реакцию ацилирования. Каталитическое количество диметилформамида, от около 0,05 до около 0,25 эквивалентов, добавляют в реакционную смесь хлорирования. Если реакцию ведут в 1,2-дихлорэтаноле, реакция завершается за промежуток времени от около 2 до 5 часов при температуре около  $47^\circ\text{C}$ . Соединения формулы III, в которых с  $R^6$  представляет хлор, можно хранить либо в твердом виде, либо в растворе, либо в смеси с метилхлоридом, хлорбензолом, 1,2-дихлорбензолом или 1,2-дихлорэтаном. Предпочтительно вести реакцию хлорирования и ацилирования последовательно в одном и том же реакторе.

2-арил-6-гидроксиз-3-[4-(2-аминоэтокси)бензоил][b]тиофены можно получить ацилированием и последующим деалкилированием фенольных групп на двух различных стадиях, или последовательно в одном реакторе. Постадийный синтез описывается далее. Ацилированное производное бензотиофена, соединение формулы IV можно получить как показано на схеме III, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $HX$  имеют указанные ранее значения.

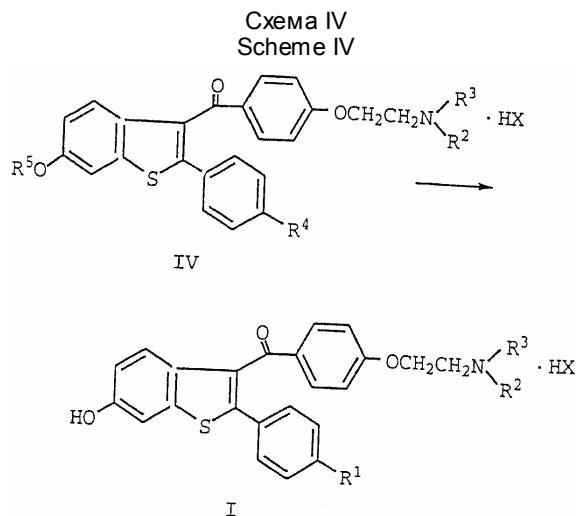
Схема III  
Scheme III



Обычно бензотиофеновое производное II ацилируют соединением формулы III, используя треххлористый бор или трехбромистый бор в качестве катализатора ацилирования. Реакцию ведут в таком органическом растворителе, как хлорбензол, метилхлорид, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дихлорбензол, бромбензол, хлороформ, 1,1,2,2-тетрахлорэтан, 1,2,3-трихлорпропан или фторбензол. Предпочтительно проводить ацилирование в метилхлориде, хлорбензоле или 1,2-дихлорэтаноле. Более предпочтительно проводить стадию ацилирования в метилхлориде. Скорость ацилирования соединения формулы II и скорость деалкилирования

фенольных эфиров формул II и IV, меняются в зависимости от выбора растворителя, температуры реакции и выбора тригалоида бора. Так как соединения формулы II содержат одну или более из незащищенных фенольных групп, их не легко ацилировать в таких условиях, и степень деалкилирования следует свести к минимуму. Так как трехбромистый бор наиболее предпочтителен для деалкилирования фенольных эфиров, предпочтительным тригалоидом бора для катализа ацилирования является треххлористый бор. Для реакций с катализатором треххлористым бором в метиле-нхлориде реакцию ацилирования можно проводить при комнатной температуре, с минимальным деалкилированием соединений формулы II и IV. В других растворителях реакцию ацилирования ведут при более низких температурах, таких, как  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $10^{\circ}\text{C}$ , для того, чтобы свести к минимуму степень деалкилирования в реакции исходных материалов и продукта. Если  $R^6$  представляет хлор, для реакции ацилирования необходимы, по крайней мере, 2 молярных эквивалента такого реагента, как тригалоид бора. Если в качестве ацилирующего агента используют бензойную кислоту ( $R^6 = \text{OH}$ ), тогда обычно используют пять эквивалентов тригалоида бора. Соединение формулы IV можно выделить в виде соли - гидробромида или гидрохлорида, или в виде свободного основания.

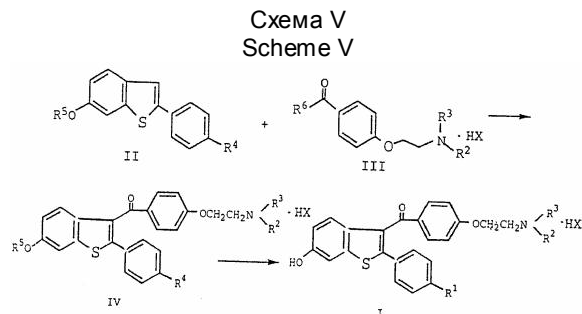
В поэтапном способе ацилированное промежуточное соединение (соединение формулы IV) деалкилируют до получения соединения формулы I, как показано на схеме IV, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $\text{HX}$  имеют указанные ранее значения.



Соединение формулы I можно получить при взаимодействии гидрохлоридной или гидробромидной соли соединения формулы IV с трехбромистым бором или треххлористым бором. Предпочтительным тригалоидом бора для деалкилирования является трехбромистый бор. Такую реакцию деалкилирования можно вести в различных органических растворителях, таких как метиле-нхлорид, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, 1,1,2,2-тетрахлорэтан, 1,2,3-трихлорпропан, 1,2-дихлорбензол или фторбензол. Предпочтительным растворителем является 1,2-дихлорэтан. Если в качестве исходного соединения используют соль присоединения кислоты, количество побочного продукта, обра-

зующегося при деалкилировании аминоэтильной группы, сводится к минимуму. Если в качестве растворителя используют метиле-нхлорид, а реагентом бора является треххлористый бор, реакцию обычно ведут при температуре от около  $55^{\circ}\text{C}$  до около  $75^{\circ}\text{C}$ , получая соединение формулы I без заметного отщепления аминоэтильной группы. В таких других растворителях, как хлороформ, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дихлорбензол или фторбензол, деалкилирование происходит легко при комнатной температуре. Так например, если растворителем является 1,2-дихлорэтан, реакцию обычно ведут при  $25^{\circ}\text{C}$  -  $35^{\circ}\text{C}$  без заметного отщепления аминоэтильной группы. Для завершения реакции в разумное время обычно используют четыре эквивалента реагента - тригалоида бора.

Предпочтительно получать соединения формулы I в реакции "в одном реакторе", синтезируя их из соединений формул II и III, как представлено на схеме V, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , и  $\text{HX}$  имеют указанные ранее значения.



Бензотиофен соединения формулы II ацилируют соединением формулы III в присутствии треххлористого бора или трехбромистого бора; треххлористый бор предпочтителен для способа "в одном реакторе". Реакцию можно вести в таких различных органических растворителях, как хлороформ, метиле-нхлорид, 1,2-дихлорэтан, 1,2,3-дихлорпропан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан, 1,2-дихлорбензол или фторбензол. Предпочтительным растворителем для этого синтеза является 1,2-дихлорэтан. Реакцию ведут при температуре от около  $-10^{\circ}\text{C}$  до около  $10^{\circ}\text{C}$  предпочтительно, при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакцию лучше вести при концентрации бензотиофенового соединения формулы II от около 0,2 М до около 1,0 М. Реакция ацилирования обычно завершается примерно через два-восемь часов.

Ацилированный бензотиофен соединения формулы IV превращают в соединение формулы I без выделения. Это превращение осуществляют, добавляя дополнительное количество тригалоида бора и нагревая реакционную смесь. Предпочтительно добавлять от двух до пяти эквивалентов треххлористого бора к реакционной смеси, более предпочтительно, три молярные эквивалента. Эту реакцию ведут при температуре около  $25^{\circ}\text{C}$  -  $40^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно при  $35^{\circ}\text{C}$ . Обычно реакция завершается спустя четыре - сорок восемь часов. Реакцию ацилирования/деалкилирования гасят спиртом или смесью спиртов. Подходящие для гашения реакции спирты включают метанол, этанол, и изопропанол. Предпочтительно, реакционную смесь ацилирования/деалкилирования доба-

влять к 95:5 смеси этанола и метанола (3А). За этанол может быть комнатной температуры, или может быть нагрет до температуры кипения, предпочтительно, при кипении с обратным холодильником. Если реакцию гасят таким образом, соединение формулы I легко кристаллизуется из полученной спиртовой смеси. Обычно используют 1,25-3,75 мл спирта на миллимоль исходного бензотиофена.

Если используют  $\text{BCl}_3$ , кристаллический продукт этого процесса "в одном реакторе" выделяют в виде сольвата гидрохлоридной соли. Такие кристаллические сольваты получают в различных условиях. Обычно форма продукта, получаемого таким способом определяется выбором растворителя ацилирования/деалкилирования, тригалоида бора и условий обработки. Так например, если растворителем ацилирования/деалкилирования служит 1,2-дихлорэтан, 1,2,3-трихлорпропан или фторбензол, выделяемый продукт представляет собой кристаллический сольват, содержащий 1,2-дихлорэтан, 1,2,3-трихлорпропан или фторбензол, соответственно.

Наиболее предпочтительным сольватом соединения формулы I является сольват 1,2-дихлорэтана. Этот сольват получают, проводя процесс ацилирования/деалкилирования "в одном реакторе" в 1,2-дихлорэтаноле. Если  $\text{R}^1$  представляет гидроксил,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  вместе с соседним атомом азота образуют пиперидиногруппу, а  $\text{HX}$  представляет  $\text{HCl}$ , тогда сольват 1,2-дихлорэтана может существовать в двух различных формах. Одна форма кристаллического сольвата, называемая кристаллической формой I, получается, когда катализируемую треххлористым бором реакцию ацилирования/деалкилирования гасят этанолом. Предпочтительно использовать смесь этанола и метанола (95:5) при получении этой кристаллической формы. Такой конкретный кристалл характеризуется дифракционной картиной рентгеновских лучей, представленной в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

Дифракционная картина рентгеновских лучей  
для кристаллической формы I  
X-ray Diffraction Pattern for Crystal Form I

Положение d-линий (Ангстрем) d-line spacing (Angstroms)	$I/I_0$ ( $\times 100$ )
16,1265	3,80
10,3744	8,63
8,3746	5,29
7,9883	36,71
7,2701	5,06
6,5567	70,77
6,2531	6,79
5,5616	24,05
5,3879	100,00
5,0471	89,64
4,7391	85,96
4,6777	39,36
4,6332	62,60
4,5191	77,56

Положение d-линий (Ангстрем) d-line spacing (Angstroms)	$I/I_0$ ( $\times 100$ )
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

Количество 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен-гидрохлорида, находящееся в этом кристаллическом материале, составляет около 87,1% по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (БЭЖХ), что раскрыто далее. Количество 1,2-дихлорэтана, присутствующее в этом кристаллическом материале, составляет около 0,55 молярных эквивалентов по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Крупный, аналитически чистый отдельный кристалл формы I сольвата 1,2-дихлорэтана получают для анализа дифракции рентгеновских лучей отдельного кристалла. Такой отдельный кристалл получают, помещая насыщенный метанольный раствор 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксифенил)бензоил]бензо[b]тиофен-гидрохлорида в атмосферу, насыщенную 1,2-дихлорэтаном (см. пример 8). Получают всего 8419 рефлексов для  $2\theta$  менее  $116^\circ$ , и их используют для определения структуры. По данным дифракции рентгеновских лучей четко видно, что кристаллический материал представляет собой сольват 1,2-дихлорэтана с отношением числа молекул растворителя к растворенному материалу 1:2. Теоретический спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, рассчитанный на основании данных для дифракционной картины отдельного кристалла, идентичен тому, который представлен в табл. 1, что свидетельствует об идентичности обоих сольватов.

Вторая форма кристаллического сольвата, названная кристаллической формой II, аналогична кристаллической форме I. Эту вторую форму получают, гася металлом реакцию ацилирования / деалкилирования с катализатором треххлористым бором, проводимую в 1,2-дихлорэтаноле. В другом варианте в реакции ацилирования/деалкилирования с катализатором треххлористым бором, про-



водимой в 1,2,3-трихлорпропане в качестве растворителя, получают 1,2,3-трихлорпропановый сольват этой формы. Эта конкретная кристаллическая форма характеризуется дифракционной картиной рентгеновских лучей, представленной в табл. 2.

Таблица 2  
Table 2

Дифракционная картина рентгеновских лучей  
для кристаллической формы II  
X-ray Diffraction Pattern for Crystal Form II

Положение d-линий (Ангстрем) d-line spacing (Angstroms)	I/I <sub>0</sub> (×100)
10,4311	22,64
8,9173	10,73
8,4765	5,31
8,0095	50,39
7,3068	4,23
6,6094	79,23
5,6196	22,34
5,4223	89,86
5,1959	11,81
5,0746	74,90
4,8017	100,00
4,7262	57,97
4,6569	53,35
4,5378	96,75
4,4376	10,83
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

Количество 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокс)бензоил]бензо[b]тиофен-гидрохлорида в этом кристаллическом материале составляет около 88,8%. Количество 1,2-дихлорэтана, присутствующее в этом кристаллическом материале составляет около 6,5% по данным газовой хроматографии.

Следующую кристаллическую сольватированную форму называют кристаллической формой III. Эту конкретную форму получают способом ацилирования/деалкилирования с катализатором треххлористым бором, проводимом в метилхлориде

или хлороформе в качестве растворителя. Эта конкретная кристаллическая форма характеризуется дифракционной картиной рентгеновских лучей, представленной в табл. 3.

Таблица 3  
Table 3

Дифракционная картина рентгеновских лучей  
для кристаллической формы III  
X-ray Diffraction Pattern for Crystal Form III

Положение d-линий (Ангстрем) d-line spacing (Angstroms)	I/I <sub>0</sub> (×100)
10,3696	14,40
8,9032	10,19
8,3125	7,61
7,9818	41,03
7,2036	7,34
6,5411	74,18
6,2367	6,39
5,5539	20,11
5,3689	100,00
5,0272	95,92
4,7085	89,13
4,6406	73,37
4,6199	77,58
4,5347	69,70
4,4818	49,86
4,2589	47,69
4,2067	44,43
4,1659	44,16
4,0957	11,96
3,9347	11,28
3,7818	40,90
3,7614	53,53
3,6375	36,68
3,5773	20,11
3,5037	25,14
3,4409	32,34
3,4270	39,54
3,3088	12,64
3,2611	9,65
3,1046	12,77
3,0263	17,53
2,8536	8,29
2,8131	12,09
2,7309	8,97

Количество 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокс)бензоил]бензо[b]тиофен-гидрохлорида, присутствующее в кристаллическом материале, составляет около 80,4% по данным ВЭЖХ. Количество хлороформа в кристаллическом материале составляет около 0,42 молярных эквивалентов по данным протонного ядерного магнитного резонанса.

Предпочтительной кристаллической формой 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокс)бензоил]бензо[b]тиофенгидрохлорида является несольватированная кристаллическая форма. Эта конкретная форма предпочтительна для использования при приготовлении фармацевтических композиций, так как в ней нет растворителя, который может повредить пациенту. Эту конкрет-

ную кристаллическую форму можно получить за счет перекристаллизации сольватированной гидрохлоридной соли, полученной в способе ацилирования/деалкилирования с катализатором треххлористым бором. В предпочтительном способе перекристаллизации сольватированную гидрохлоридную соль добавляют к раствору гидроксида натрия в метаноле или в смеси метанола и воды. По крайней мере, один эквивалент основания используют для растворения и для того, чтобы обеспечить превращение гидрохлоридной соли в свободное основание. При желании добавляют активированный уголь к полученному раствору для облегчения удаления примесей. Полученную смесь необязательно фильтруют для удаления активированного угля, если он присутствует, и любых нерастворимых примесей. Полученный фильтрат необязательно экстрагируют алифатическим углеводородным растворителем, используемым в реакции ацилирования/деалкилирования. Стадия экстракции, необходима в том случае, когда реакцию ацилирования/деалкилирования ведут в таком ароматическом растворителе, как фторбензол, бромбензол или о-дихлорбензол. Метанольный раствор подкисляют соляной кислотой, например, газообразной или водной соляной кислотой, что вызывает кристаллизацию 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[b]тиофена в виде несольватированной соли соляной кислоты. Полученную кристаллическую суспензию, предварительно, перемешивают при комнатной температуре в течение около одного-двух часов для обеспечения полной кристаллизации. Несольватированную кристаллическую форму выделяют фильтрованием с последующей сушкой в вакууме. Эта конкретная кристаллическая форма характеризуется дифракционной картиной рентгеновских лучей, представленной в табл. 4.

Таблица 4

Дифракционная картина рентгеновских лучей для несольватированной кристаллической формы

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
13,3864	71,31
9,3598	33,16
8,4625	2,08
7,3888	7,57
6,9907	5,80
6,6346	51,04
6,1717	29,57
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07

Положение d-линий (Ангстрем)	I/I <sub>0</sub> (×100)
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
3,5037	7,97
3,4522	18,02
3,4138	4,65
3,2738	10,23
3,1857	8,90
3,1333	6,24
3,0831	9,43
3,0025	12,13
2,9437	4,96
2,8642	7,70
2,7904	11,95
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,30

Количество 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[b]тиофен-гидрохлорида, присутствующего в кристаллическом материале, составляет, по крайней мере, 95%.

Вторым способом получения несольватированного кристаллического материала является кристаллизация определенных сольватированных форм 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[b]тиофенгидрохлорида. Обычно сольватированную гидрохлоридную соль растворяют в горячем растворе (от около 50°C до температуры кипения с обратным холодильником), содержащем метанол и воду, где вода составляет от около 3 до 10 объемных %. Полученный раствор можно отфильтровать для удаления нерастворимых примесей. Этот раствор или фильтрат концентрируют за счет перегонки растворителя, получая несольватированный кристаллический материал. Этот несольватированный кристаллический материал выделяют, используя стандартные методики, такие, как фильтрование и сушку. Такой процесс кристаллизации в горячем метаноле/воде можно использовать для получения несольватированных кристаллических форм некоторых кристаллических сольватов, у которых температура кипения растворителя в сольвате менее чем около 85°C.

Несольватированный кристаллический материал более чист, нежели материал, получаемый способами, описанными в вышеприведенных ссылках на патенты. Материал, полученный способами настоящего изобретения не содержит примесей соединений алюминия, а также хлорированных алифатических углеводородных растворителей и ароматических растворителей. Такая несольватированная кристаллическая форма наиболее предпочтительна для использования при приготовлении фармацевтических композиций.

Нижеследующие примеры иллюстрируют далее настоящее изобретение. Эти примеры не пре-

дизайнены для того, чтобы ограничить объем изобретения каким-либо образом. Все эксперименты по ацилированию и деалкилированию ведут при повышенном давлении сухого азота. Все растворители и реагенты используют без очистки. Проценты обычно выражаются как весовые проценты (вес/вес), за исключением растворителей ВЭЖХ, которые рассчитывают как объемные (объем/объем). Данные протонного магнитного ядерного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) получены на спектрометре Bruker AC-300 FTNMR с рабочей частотой 300, 135 мГц. Температуры плавления определяют с помощью дифференциального сканирующего калориметра (DSC) в ТА приборе DCS 2920, используя закрытую кювету при скорости нагревания  $2^\circ\text{C}/\text{минуту}$ . Дифракционный спектр рентгеновских лучей для порошков получают на рентгеновском порошковом дифрактометре Siemens D 5000, используя излучение меди и Si (Li) детектор.

За окончание реакции обычно контролируют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Ход реакции получения хлорангидрида, соединения формулы III, где  $\text{R}^6$  представляет хлор, контролируют с помощью Zorbax RX-C8 колонки (25 см  $\times$  4,6 мм В н. Д., 5 мкм размер частиц), элюируя смесью 60 мМ фосфата ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) и 10 мМ октансульфоната / pH 2,0 / ацетонитрила / 60:40/. Соединение формулы III обрабатывают метанолом, и анализируют, используя в качестве стандарта для сравнения метиловый сложный эфир. Реакцию контролируют, добавляя около 0,3 мл раствора хлорангидрида к 1 мл метанола ВЭЖХ степень чистоты. Полученную смесь интенсивно встряхивают и оставляют реагировать. Через 30 минут добавляют 6 мл ацетонитрила, а затем разбавляют до 100 мл указанным ранее элюентом.

Завершение реакций ацилирования, деалкилирования или ацилирования/деалкилирования контролируют с помощью ВЭЖХ. Образцы реакционной смеси анализируют, используя колонку Zorbax RX-C8 (25 см  $\times$  4,6 мм Внутр. Д., 5 мкм размер частиц), используя в качестве элюента градиентную систему растворителей, представленную далее:

#### Градиентная система растворителей

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

A: 0,05 М  $\text{HClO}_4$  (pH=2,0)

B: ацетонитрил

Реакционную смесь анализируют, разбавляя 0,1-0,2 мл образец до объема 50 мл смесью 60:40 A/B. Аналогично, маточный раствор перекристаллизации исследуют подобным образом, отбирая образцы.

Количество (в процентах) 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидинозтокси)бензо-ил]бензо[b]тиофенгидрохлорида в кристаллическом материале (степень чистоты) определяют следующим способом. Образец кристаллического твердого вещества (5 мг) взвешивают в 100 мл мерной колбе и растворяют в смеси 70/30 75 мМ буфера фосфата калия (pH 2,0) и ацетонитрила. Аликвоту этого раствора (10 мкл) анализируют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя колонку Zorbax RX-C8 (25 см  $\times$  4,6 мм внутр. Д. размер частиц 5 мкм) и детектор УФ (280 нм). При этом используют следующую градиентную систему растворителей:

#### Градиентная система растворителей (чистота)

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

A: 75 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  буфер (pH 2,0)

B: Ацетонитрил

Процентное содержание 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидинозтокси)бензо-ил]бензо[b]тиофенгидрохлорида в образце рассчитывают, используя площадь пика, наклон (m) и отсекаемый отрезок (b) калибровочной кривой со следующим уравнением:

$$\% \text{ чистоты} = \frac{\text{площадь пика} - b}{m} \times \frac{\text{объем образца (мл)}}{\text{вес образца (мг)}}$$

Процентное содержание растворителя, такого, как метанол, этанол или 1,2-дихлорэтан, присутствующее в кристаллическом материале, определяют с помощью газовой хроматографии. Образец твердого кристаллического образца (50 мг) взвешивают в 10 мл мерной колбе и растворяют в растворе 2-бутанола (0,025 мг/мл) и диметилсульфоксида. Образец этого раствора анализируют с помощью газовой хроматографии, используя колонку DBWax (30 м  $\times$  0,53 мм вн. диаметр, размер частиц 1 мкм), при скорости потока 10 мл/мин с пламенно-ионизационным детектором. Температуру колонки повышают с  $35^\circ\text{C}$  до  $230^\circ\text{C}$  за 12 минут. Количество растворителя определяют по сравнению с внутренним стандартом (2-бутанолом), используя следующую формулу:

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

где

C доля растворителя в образце

D средняя доля стандарта для конкретного растворителя

E средний вес, стандарта

F вес образца (мг)

G объем образца (10 мл)

H объем стандарта (10,000 мл)

I чистота стандарта (%)

Пример получения 1

6-метокси-2-(4-метоксифенил)бензо[b]тиофен

Раствор 3-метоксибензолтиола (100 г) и гидроксида калия (39,1 г) в 300 мл воды добавляют к денатурированному этанолу (750 мл), и получен-

ную смесь охлаждают примерно до 0°C. Эту холодную смесь обрабатывают 4'-метоксифенилбромидом (164 г) несколькими небольшими порциями. После завершения добавления полученную смесь охлаждают еще 10 минут, затем дают ей нагреться до комнатной температуры. Через три часа эту смесь концентрируют в вакууме, а остаток обрабатывают водой (200 мл). Полученную смесь обрабатывают этилацетатом, и фазы разделяют, органическую фазу промывают дважды водой, раствором бикарбоната натрия тоже дважды, и дважды раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха в вакууме до получения 202 г  $\alpha$ -(3-метоксифенилтио)-4-метоксиацетофенона. Неочищенный продукт кристаллизуют из метанола и промывают гексаном до получения 158 г вещества. Т. плавления 53°C. 930 г полифосфатной кислоты нагревают до 85°C и обрабатывают промежуточным продуктом, полученным ранее (124 г) небольшими порциями за 30 минут. После завершения добавления полученную смесь перемешивают при 90°C. Еще спустя 45 минут реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры. Полученную смесь обрабатывают измельченным льдом, охлаждая смесь на ледяной бане. Полученную смесь обрабатывают водой (100 мл), в результате чего образуется светлорозовый осадок. Этот осадок выделяют фильтрованием, промывают водой и метанолом и сушат в вакууме при 40°C до получения 119 г 6-метокси-2-(4-метоксифенил)бензо[*b*]тиофена. Этот неочищенный продукт суспенсируют в горячем метаноле, фильтруют и промывают холодным метанолом. Полученный твердый материал перекристаллизовывают из этилацетата (4 л), фильтруют, промывают гексаном и сушат в вакууме до получения 68 г указанного в заглавии соединения. Т. плавления 187-190,5°C.

#### Пример получения 2

Этил-4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоат

Смесь этил-4-гидроксibenzoата (8,31 г), 1-(2-хлорэтил) пиперидинмоногидрохлорида (10,13 г), карбоната калия (16,59 г) и 60 мл метилэтилкетона нагревают до 80°C. Спустя один час полученную смесь охлаждают до 55°C и обрабатывают дополнительным количеством 1-(2-хлорэтил) пиперидинмоногидрохлорида (0,92 г). Полученную смесь нагревают до 80°C. За реакцией следят с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), используя пластины силикагеля и смесь этилацетат / ацетонитрил / триэтиламин (10:6:1 объем/объем). Добавляют дополнительную порцию 1-(2-хлорэтил)пиперидингидрохлорида до тех пор, пока исходный 4-гидроксibenzoатный сложный эфир не прореагирует весь. После завершения реакции, реакционную смесь обрабатывают водой (60 мл) и оставляют остывать до комнатной температуры. Водный слой сливают, а органический слой концентрируют в вакууме при 40°C и 40 мм. рт. ст. Полученное масло используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Пример получения 3

4-(2-пиперидиноэтоксид) бензойной кислоты гидрохлорид

Раствор соединения, полученного в примере получения 2 (около 13,87 г) в 30 мл метанола об-

рабатывают 5 н гидроксидом натрия (15 мл) и нагревают до 40°C. Спустя 4,5 часа добавляют 40 мл воды. Полученную смесь охлаждают до 5-10°C и медленно добавляют концентрированную соляную кислоту (18 мл). В процессе подкисления кристаллизуется указанное в заглавии соединение. Кристаллический продукт собирают фильтрованием и сушат в вакууме при 40-50°C до получения 83% выхода указанного в заглавии соединения. Т. плавления 270-271°C

#### Пример получения 4

4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоилхлорида гидрохлорид

Раствор соединения, полученного по способу примера получения 3 (30,01 г) и 2 мл диметилформамида в 500 мл метиленхлорида обрабатывают оксалилхлоридом (10,5 мл) в течение 30-35 минут. После перемешивания в течение примерно 18 часов, реакционную смесь анализируют на предмет завершения реакции с помощью ВЭЖХ. Если в смеси еще присутствует исходная карбоновая кислота, добавляют дополнительно оксалилхлорид. После завершения реакции, реакционный раствор выпаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в 200 мл метиленхлорида, и полученный раствор выпаривают досуха. Эту процедуру растворения/выпаривания повторяют до получения указанного в заглавии соединения виде твердого вещества. Указанное в заглавии соединение можно хранить в виде твердого вещества или в виде 0,2 М раствора в 500 мл метиленхлорида.

#### Пример 1

6-метокси-2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[*b*]тиофенгидрохлорид

Смесь соединения, полученного по способу примера получения 1 (8,46 г), и хлорангидрида, полученного по способу примера получения 3 (10,0 г) в 350 мл метиленхлорида охлаждают примерно до 20-25°C. Полученную смесь обрабатывают треххлористым бором (2,6 мл) и все это механически перемешивают. За реакцией следят с помощью ВЭЖХ, используя указанный ранее анализ. Спустя 85 минут по данным ВЭЖХ in situ выход в расчете на 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[*b*]тиофеновый стандарт составляет 88%.

#### Пример 2

6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[*b*]тиофенгидрохлорида 1,2-дихлорэтановый сольват

#### (Кристаллическая форма 1)

Раствор 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[*b*]тиофенгидрохлорида (2,0 г) в 20 мл 1,2-дихлорэтана обрабатывают треххлористым бором (2,0 мл). Полученную смесь перемешивают при 35°C в течение 18 часов. Смесь этанола и метанола (10 мл 95:5, 3А) обрабатывают полученной реакционной смесью, что приводит к кипению с обратным холодильником спиртовой смеси. После завершения добавления образовавшуюся кристаллическую суспензию перемешивают при 25°C. Спустя час кристаллический продукт отфильтровывают, промывают холодным этанолом (10 мл) и сушат при 40°C в вакууме до получения 1,78 г указанного в заглавии соединения. Дифракционная картина

рентгеновских лучей порошка идентична картине, приведенной в табл. 1. Температура плавления 255°C.

Степень чистоты: 80,2%

1,2-дихлорэтан: 7,5% (по данным газовой хроматографии).

Пример 3

6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[*b*]тиофенгидрохлорида метиленхлоридный сольват

(Кристаллическая форма III)

Смесь соединения, полученного по способу получения 1 / 7,54 г в 10 мл метиленхлорида и хлорангидрида, полученного по способу получения 4 / 140 мл, 0,21 М раствор в метиленхлориде / помещают в герметизированный реактор / Hastalloy Part I. Полученный раствор охлаждают до 0°C и обрабатывают треххлористым бором (7,2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Спустя 3 часа реакционную смесь охлаждают в ледяной бане в течение 10 минут. Вторую порцию треххлористого бора добавляют к реакционной смеси (4,8 мл), и полученную смесь нагревают до 75°C. Спустя 2,5 часа реакционную смесь охлаждают до около 15°C. Холодную смесь обрабатывают тетрагидрофураном (15 мл) и метанолом (45 мл). Полученную смесь перемешивают около часа при 18°C, получая твердое кристаллическое вещество. Это твердое кристаллическое вещество удаляют фильтрованием, промывают холодным метанолом (45 мл) и сушат в вакууме при 40°C в течение 18 часов до получения 12,5 г указанного в заглавии соединения. Дифракционная картина рентгеновских лучей идентична картине, представленной в табл. 3.

Температура плавления 207°C.

Степень чистоты: 81,8%

Метиленхлорид: 0,4 молярных эквивалента (по данным <sup>1</sup>H ЯМР).

Пример 4

6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[*b*]тиофенгидрохлорида 1,2-дихлорэтановый сольват

(Кристаллическая форма I)

Смесь соединения, полученного как указано в примере получения 3, (15 г) и диметилформамида (0,2 мл) в 250 мл 1,2-дихлорэтана охлаждают до 0°C, 8,25 мл фосгена конденсируют в холодной воронке (снабженной рубашкой) (-10°C) и добавляют к холодной смеси за 2 минуты. Полученную смесь нагревают примерно до 47°C. Спустя два с половиной часа реакционную смесь анализируют с помощью ВЭЖХ. Для завершения реакции может понадобиться добавление дополнительно фосгена. Избыток фосгена удаляют вакуумной перегонкой при 30-32°C и давлении 105-110 мм рт. ст.

Спустя три-четыре часа реакционный раствор обрабатывают соединением, полученным как указано в примере получения 1 (13,52 г). Полученный раствор охлаждают до 0°C. Треххлористый бор (12,8 мл) конденсируют в мерном цилиндре и добавляют к холодной реакционной смеси. Спустя восемь часов при 0°C реакционный раствор обрабатывают дополнительным количеством треххлористого бора (12,8 мл). Полученный раствор нагревают до 30°C. Через 15 часов реакционную смесь контролируют с помощью ВЭЖХ.

Смесь этанола и метанола (125 мл, 95:5, 3А) нагревают до кипения с обратным холодильником и обрабатывают реакционным раствором, полученным ранее, в течение 60 минут. После завершения добавления колбу для реакции ацилирования / деметилирования промывают дополнительным количеством этанола (30 мл). Полученную суспензию оставляют охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании. Через час при комнатной температуре отфильтровывают кристаллический продукт, промывают его этанолом (75 мл) и сушат при 40°C в вакууме до получения 25,9 г указанного в заглавии соединения. Дифракционная картина рентгеновских лучей порошка представлена в табл. 1.

Температура плавления 261°C.

Степень чистоты: 87,1%.

1,2-дихлорэтан: 0,55 молярных эквивалентов (<sup>1</sup>H ЯМР).

Пример 5

6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[*b*]тиофенгидрохлорида 1,2-дихлорэтановый сольват

(Кристаллическая форма II)

Смесь соединения, полученного как указано в примере получения 1, (2,92 г), соединения, полученного как указано в примере получения 4, (3,45 г) и 1,2-дихлорэтана (52 мл) охлаждают до примерно 0°C. Треххлористый бор конденсируют в холодный мерный цилиндр (2,8 мл), и добавляют к указанной холодной смеси. Через 8 часов при 0°C реакционную смесь обрабатывают дополнительным количеством треххлористого бора (2,8 мл). Полученный раствор нагревают до 35°C. Спустя 16 часов реакция завершается.

30 мл метанола обрабатывают реакционной смесью полученной ранее в течение 20 минут, что приводит к кипению метанола с обратным холодильником. Полученную суспензию перемешивают при 25°C. Спустя час кристаллический продукт отфильтровывают, промывают холодным метанолом (8 мл) и сушат при 40°C в вакууме до получения 5,14 г указанного в заглавии соединения.

Т. плавления 225°C.

Дифракционная картина рентгеновских лучей представлена в табл. 2.

Степень чистоты: 86,8%.

1,2-дихлорэтан: 6,5% (по данным газовой хроматографии).

Пример 6

6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[*b*]тиофенгидрохлорид

Соединение, полученное по способу пример 3, (4,0 г) суспендируют в 30 мл метанола при комнатной температуре. Полученную смесь обрабатывают раствором гидроксида натрия (0,313 г) в 10 мл метанола. После завершения растворения к раствору добавляют активированный уголь (0,4 г Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI). Через 30 минут суспензию отфильтровывают через фильтровальную бумагу Ватман №1, предварительно покрытую диатомовой землей (Hyflo Super Cel®, Aldrich Chem. Co.). Фильтровальную лепешку промывают метанолом (10 мл). Объединенные фильтраты обрабатывают (каплями) 2N соляной кислоты (4 мл). Полученную суспензию

перемешивают в течение 60 минут при комнатной температуре и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают холодным метанолом (14 мл, 0°C) и сушат в вакууме при 60°C в течение около 18 часов до получения 3,0 г грязно-белого свободно пересыпающегося порошка. Т. плавления 262°C. Дифракционная картина рентгеновских лучей порошка такая же, как и представленная в табл. 4.

Степень чистоты: 99,1%.

Родственные вещества: 0,85%.

Пример 7

6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[b]тиофенгидрохлорида 1,2-дихлорэтановый сольват

(Кристаллическая форма I)

Насыщенный раствор 6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[b]тиофенгидрохлорида получают, перемешивая суспензию соединения, полученного по способу примера 6, в метаноле при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтруют (бумага Ватман № 1). Часть фильтрата (20-25 мл) помещают в 50 мл склянку Эрленмейера. Эту склянку помещают внутрь стеклянного сосуда (8,5 см × 10 см), содержащего 1,2-дихлорэтан (около 10 мл). Сосуд герметизируют, и все это оставляют при комнатной температуре. Через 24 часа отдельные кристаллы появляются из метанольного раствора. Эти кристаллы отфильтровывают и сушат в вакууме. Т. плавления 273°C. Кристаллическую структуру определяют, используя автоматический дифрактометр Siemens R3 m/v с монохроматическим медным излучателем ( $\lambda=1,54178$  Å). Кристаллическую структуру определяют, используя непосредственные методы обычной TREF программной библиотеки SHELXTL PLUS. Уточнение с полной матрицей наименьших квадратов отклонений проводят с анизотропными температурными факторами для всех атомов, кроме водородов, которые включают в расчетные положения с изотропными температурными факторами. Окончательное значение R-фактора составляет 8,02%. Результаты исследования кристалла приведены далее.

Характеристика кристаллов

Пространственная группа	C 2/C
Параметры кристаллической решетки	a=20,720 (7) Å b=9,492 (2) Å c=28,711 (4) Å $\beta=96,50$ (2) Å
Объем	5610(2) Å <sup>3</sup>
Плотность (расчетная)	1,409 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	3,951 мм <sup>-1</sup>

Рентгеноскопическое исследование структуры четко показывает, что кристаллический материал представляет собой 1,2-дихлорэтановый сольват, с отношением 1:2 молекул 1,2-дихлорэтана к молекулам 6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[b]тиофенгидрохлорида.

Пример 8

6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)-бензоил]-бензол[b]тиофенгидрохлорида 1,2,3-трихлорпропановый сольват

(Кристаллическая форма II)

Смесь соединения, полученного по способу примера получения 1 (2,70 г), соединения, полученного по способу получения 4 (3,60 г) и 50 мл 1,2,3-трихлорпропана перемешивают с треххлористым бором (2,6 мл). Через 3 часа при 20-25°C реакцию смесь обрабатывают дополнительным количеством треххлористого бора (2,6 мл). Через 3 часа при 20-25°C реакцию смесь обрабатывают дополнительным количеством треххлористого бора (2,6 мл). Через 18 часов реакцию смесь обрабатывают тетрагидрофураном (15 мл), а затем медленно добавляют метанол (15 мл). После завершения этих добавлений, реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре. Через час твердое кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают холодным метанолом (10 мл) и сушат при 50°C в вакууме до получения 4,13 г указанного в заглавии соединения. Дифракционная картина рентгеновских лучей для порошка идентична картине, представленной в табл. 2.

Температура плавления 236°C.

Степень чистоты: 78,9%.

1,2,3-трихлорпропан: 0,5 молярных эквивалента (<sup>1</sup>H ЯМР).

Пример 9

6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[b]тиофенгидрохлорида хлороформовый сольват

(Кристаллическая форма III)

Указанное в заглавии соединение (4,42 г) получают по способу примера 8, за исключением того, что растворителем в реакции является хлороформ (50 мл). Дифракционная картина рентгеновских лучей порошка идентична картине, представленной в табл. 3.

Температура плавления 258°C.

Степень чистоты: 80,4%.

Хлороформ: 0,42 молярных эквивалента (<sup>1</sup>H ЯМР).

Пример 10

6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[b]тиофенгидрохлорид

Раствор гидроксида натрия (0,313 г) в 10 мл метанола разбавляют дополнительным количеством метанола (50 мл). Этот раствор обрабатывают соединением, полученным по способу примера 5 (4,0 г). Через 45 минут при комнатной температуре полученный раствор фильтруют (фильтровальная бумага Ватман № 1), и фильтровальную бумагу промывают метанолом (3 мл). Полученный фильтрат обрабатывают 2N соляной кислотой (4 мл), получая кристаллическую суспензию. Через 1,5 часа кристаллический продукт отфильтровывают, промывают метанолом (5 мл) и сушат при 45-50°C в вакууме до получения 2,103 г указанного в заглавии соединения. Картина дифракции рентгеновских лучей порошка идентична картине, представленной в табл. 4.

Температура плавления 261°C.

Степень чистоты: 96,5%.

Пример 11

6-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо[b]тиофенгидрохлорид

Смесь соединения, полученного по способу примера 4 (50 г) в метаноле (1125 мл) и воде (60 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником до завершения растворения. Горячий раствор фильтруют (фильтровальная бумага Ватман № 1), а остаток промывают метанолом (200 мл). Объединенный фильтрат концентрируют перегонкой, удаляя 1207 мл дистиллята. Во время перегонки происходит кристаллизация. Полученную суспензию оставляют остывать при комнатной температуре и фильтруют. Кристаллический материал промывают холодным (0°C) метанолом

(170 мл). Полученный материал сушат в вакууме при 60°C в течение примерно 18 часов, слегка продувая азотом, до получения 38,79 г желто-коричневого свободно пересыпающегося твердого вещества. Дифракционная картина рентгеновских лучей идентична картине, представленной в табл. 4.

Температура плавления 275,6°C.

Степень чистоты: 99,4%.

Остаточный метанол: менее 0,6% (газовая хроматография).

Родственные вещества: 0,51% (ВЭЖХ).

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---