

(11) Numéro du brevet d'invention: **88 660**

(12)

BREVET D'INVENTION(45) Date de délivrance du brevet d'invention: **15.07.1996**(51) Int. Cl.: **C07D333/64, C07D333/58, C07D333/56**(22) Date de dépôt: **18.09.1995**

(54) Synthèse de 3-(4-(2-Aminoéthoxy) Benzoyl) -2-Aryl-6-Hydroxybenzo (b) Thiophenes.

(30) Priorité: **19.09.1994 US 08/308,325**
26.04.1995 US 08/427,914(73) Titulaire: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center, Indianapolis
Indiana 46285 (US)(72) Inventeur: **Smith LaBell Elisabeth**
127 Detchon Court
Lafayette, IN 47905 (US)

Wayne Douglas Luke
208 Jennings Street
West Lafayette, Indiana 47906 (US)**John McNeill McGill**
III, 4428 Yale Drive
Lafayette, IN 47905 (US)**Randal Scot Miller**
4623 Brighton Court
Lafayette, IN 47905 (US)(74) Mandataire: **Freylinger, Ernest T., Armand Schmitt et/ou Pierre Kihn**
c/o Office de Brevets Ernest T. Freylinger
321, route d'Arlon
Boîte Postale 48
L-8001 Strassen (LU)

REVENDICATION DE LA PRIORITE

P-ELI-23/LU

de la demande de brevet ~~XXXXXXXXXXXX~~

En USA + USA

Du 19.09.1994 26.04.1995

No. 08/308,325 08/427,914

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au


Luxembourg

au nom de :

ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
USA

pour :

"Synthèse de 3-[4-(2-Aminoéthoxy)Benzoyl]-2-Aryl-6-Hydroxybenzo[b]Thiophenes"



SYNTHÈSE DE 3-[4-(2-AMINOÉTHOXY)BENZOYL]-2-ARYL-6-HYDROXYBENZO[b]THIOPHENES

Cette invention concerne de nouveaux procédés chimiques pour préparer des 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophènes.

La synthèse de cétones aromatiques a été passée en revue par Gore dans Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Volume 3, Partie 1, Chapitre XXXI (1964). En général, un composant acyle et un substrat aromatique sont mis à réagir en présence d'un catalyseur d'acide de Lewis de façon à produire une cétone aromatique. Des catalyseurs d'acide de Lewis appropriés pour ce type de réaction comprennent les halogénures de métaux, tels que le chlorure d'aluminium, le bromure d'aluminium, le chlorure ferrique, le bromure ferrique et le trifluorure de bore (Voir, Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Volume 1, Chapitres II, III et IV (1963)).

La classe de composés préparés par le présent procédé a été décrite pour la première fois dans le brevet des États-Unis d'Amérique No. 4.133.814. Ce brevet décrit un certain nombre de procédés pour préparer les composés, y compris l'acylation de 2-arylbenzothiophènes protégés d'une manière appropriée. Ce brevet décrit l'utilisation de groupes de protection de phénacyle, d'halogénophénacyle et d'alkyle pour les groupes hydroxyles phénoliques. Les groupes protecteurs d'alkyle ont été éliminés en traitant les éthers phénoliques avec de l'hydrochlorure de pyridine. Ce brevet a également décrit le fait que les éthers méthyliques phénoliques pouvaient être clivés sans affecter le groupe 3-aroalcoxy par réaction avec le tribromure de bore; cependant, le rendement en composé 3-aroalcoxy-substitué était faible.

Le procédé décrit dans le brevet des États-Unis d'Amérique No. 4.358.593 a utilisé des groupes de protection particulièrement avantageux pour la préparation de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-aminoéthoxy)-benzoyl]benzo[b]thiophènes. Ces groupes de protection avantageux sont

les groupes acétyle, acétyle substitué, benzoyle, alkylsulfonyle et arylsulfonyle. Ce brevet décrit l'utilisation de catalyseurs de Friedel-Crafts classiques dans l'acylation du 2-(4-hydroxyphényl)-6-hydroxybenzo[b]thiophène protégé, y compris d'halogénures de métaux, tels que le chlorure d'aluminium, le bromure d'aluminium, le chlorure de zinc, le trifluorure de bore, le tribromure de bore, le tétrachlorure de titane, le tétrabromure de titane, le chlorure stannique, le bromure stannique, le trichlorure de bismuth et le chlorure ferrique. Après l'acylation, le groupe protecteur a généralement été éliminé dans des conditions basiques.

10 Un composé particulièrement utile parmi cette série de 2-aryl-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophènes est le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène. Ce composé, de même que les méthodes de sa préparation, a été décrit pour la première fois dans le brevet des États-Unis d'Amérique No. 4.418.068. Ce composé est un antioestrogène non-stéroïde, utile pour soulager une condition pathologique dépendante des oestrogènes d'un organe cible endocrine.

15 Un procédé amélioré pour la synthèse de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophènes a été décrit dans le brevet des États-Unis d'Amérique No. 4.380.635. Ces composés ont été préparés par une acylation de Friedel-Crafts, en utilisant du chlorure d'aluminium comme catalyseur, d'un benzo[b]thiophène protégé par un groupe di-O-méthyle. Le produit d'acylation intermédiaire a été déméthylé en traitant le mélange réactionnel d'acylation avec un composé du soufre, tel que le méthane-thiol, l'éthane-thiol, le sulfure diéthylique et la méthionine.

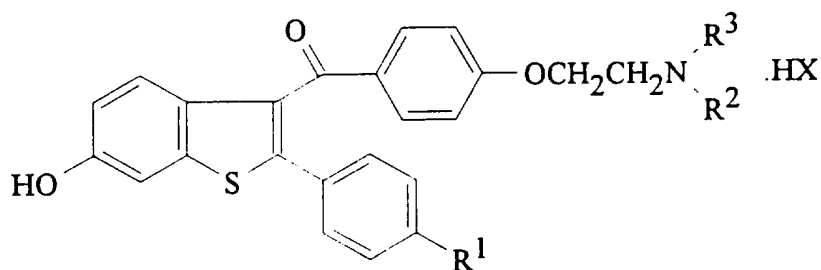
20 Malheureusement, le produit de cette réaction contenait un certain nombre d'impuretés indésirables, qui sont difficiles à éliminer du benzothiophène, y compris mais non limité aux sels d'aluminium et à divers produits secondaires de thioester. De même, le produit présentait une odeur déplaisante de thiol ou de sulfure résiduel.

30 Les halogénures de bore, tels que le trichlorure de bore et le tribromure de bore, sont utiles pour le clivage d'éthers arylméthylliques. Voir

Baht et Kulkarni, Synthesis, 249 - 282 (1983). Le tribromure de bore a été utilisé précédemment pour cliver des éthers arylméthyliques dans des composés de benzothiophène. Voir le brevet allemand No. DE 4117512 A1.

Le but de la présente invention est de proposer un nouveau procédé pour préparer des 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl]-benzo[b]thiophènes.

Ce but est atteint par le procédé pour préparer un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



I

dans laquelle :

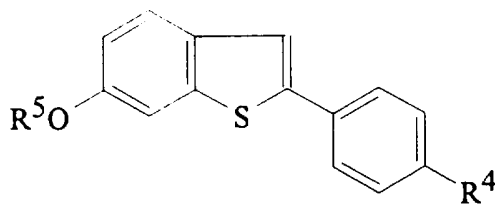
R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle;

R² et R³ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle en C₁-C₄, ou R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un noyau hétérocyclique choisi parmi le groupe constitué du groupe pyrrolidino, du groupe pipéridino, du groupe hexaméthylèneimino et du groupe morpholino; et

HX représente HCl ou HBr;

comprenant les étapes de :

(a) l'acylation d'un benzothiophène répondant à la formule

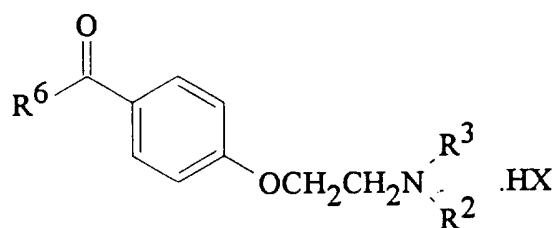


II

dans laquelle :

R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy en C_1-C_4 ;
et

R^5 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
avec un agent d'acylation répondant à la formule



5

III

dans laquelle :

R^6 représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe hydroxyle, et

10

HX , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus,

en présence de BX'_3 , dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome;

15

(b) la désalkylation d'un ou de plusieurs groupes phénoliques du produit d'acylation de l'étape (a) par réaction avec du BX'_3 supplémentaire, dans lequel X' est tel que défini ci-dessus; et

(c) l'isolement du solvate cristallin.

20

Ce nouveau procédé présente plusieurs avantages par rapport aux procédés de l'état de la technique décrits dans la littérature. Le procédé de la présente invention utilise du tribromure de bore ou du trichlorure de bore comme catalyseur d'acylation au lieu du chlorure d'aluminium. Le chlorure d'aluminium est difficile à manipuler, particulièrement à une échelle commerciale. De même, une quantité importante de chlorure d'aluminium, typiquement six équivalents, est nécessaire pour l'acylation et la désalkylation. Le chlorure d'aluminium produit une quantité importante de produits secondaires de l'aluminium, qui sont insolubles dans les solvants du traitement et difficiles à éliminer des 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophènes pharmaceutiquement actifs. Les réactions catalysées par le chlorure d'aluminium forment en général un

25

mélange hétérogène. Le procédé de la présente invention est typiquement homogène, et les produits secondaires du bore sont solubles dans les solvants du traitement. En outre, la désalkylation catalysée par le chlorure d'aluminium nécessite l'addition d'un mercaptan ou d'un sulfure pour le

5 clivage des éthers aryliques d'alkyle, produisant des sulfures dialkylés, qui présentent des odeurs désagréables. Ces mercaptans ou ces sulfures peuvent être éliminés par recristallisation; cependant, cette mesure produit un solvant de recristallisation avec des impuretés odorantes. Le procédé de la présente invention élimine l'utilisation d'aluminium et l'utilisation de

10 mercaptans et de sulfures odorants. D'une manière typique, les procédés de l'état de la technique produisaient une quantité importante de substances apparentées et des taux élevés de sels d'aluminium résiduels dans le produit final. Des substances apparentées représentatives comprennent le 6-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo-

15 [b]thiophène, le 2-(4-hydroxyphényl)-6-méthoxy-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)-benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-3-(4-hydroxybenzoyl)-2-(4-hydroxyphényl)benzo[b]thiophène, le 4-(2-pipéridinoéthoxy)thiobenzoate de propyle, le 4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoate de méthyle, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]-5-[4-(2-pipéridinoéthoxy)-

20 benzoyl]benzo[b]thiophène et le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]-7-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl] benzo [b]thiophène. Les produits secondaires du bore sont facilement éliminés du produit final. De même, le présent procédé évite le rejet de déchets d'aluminium. Lorsque la réaction est effectuée dans le 1,2-dichloroéthane,

25 les réactions sont homogènes, permettant l'utilisation de concentrations plus élevées, et elles produisent des solvates cristallins qui sont aisément isolés.

La présente invention concerne une synthèse améliorée de 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophènes, qui comprend l'acylation d'un composé de départ protégé d'une manière appropriée et la

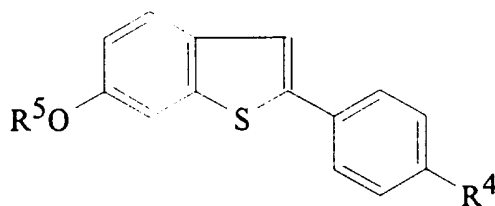
30 désalkylation du ou des groupes phénoliques protégés de façon à obtenir le produit souhaité. Conformément à un aspect préféré de la présente

invention, les étapes d'acylation et de désalkylation sont réalisées successivement dans un seul récipient de réaction.

Des aspects supplémentaires de la présente invention sont des solvates cristallins de l'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, qui sont des produits nouveaux du présent procédé inventif.

La présente invention concerne également un nouveau procédé pour préparer une forme cristalline non-solvatée d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, comprenant les étapes de :

(a) l'acylation d'un benzothiophène répondant à la formule



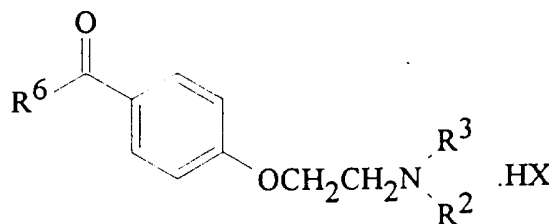
II

dans laquelle :

R⁴ représente un groupe alcoxy en C₁-C₄, et

R⁵ représente un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec un agent d'acylation répondant à la formule



III

dans laquelle :

R⁶ représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe hydroxyle,

HX représente HCl ou HBr; et

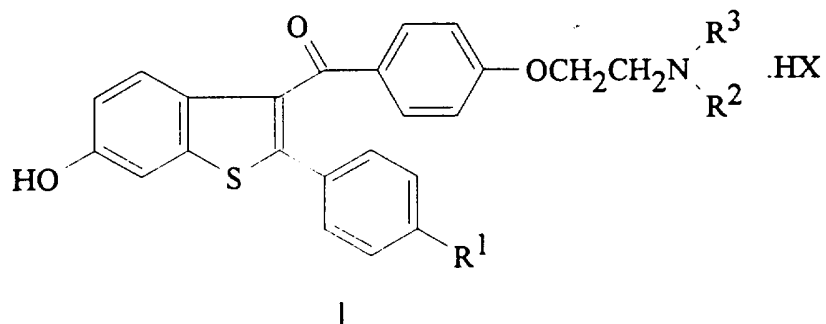
R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino;

en présence de BX'_3 , dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome;

(b) la désalkylation des groupes phénoliques du produit d'acylation de l'étape (a) par réaction avec du BX'_3 supplémentaire, dans lequel X' est tel que défini ci-dessus;

5

(c) l'isolement d'un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



10

dans laquelle

R^1 représente un groupe hydroxyle; et

HX , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus;

(d) la réaction dudit solvate cristallin dans le méthanol, ou dans un mélange de méthanol et d'eau, avec environ un équivalent de base,

15

(e) l'extraction facultative de la solution de l'étape (d) avec un solvant hydrocarboné aliphatique,

(f) l'addition d'environ un équivalent d'acide chlorhydrique à la solution dans le méthanol de l'étape (d) ou (e), et

(g) l'isolement du composé cristallin non-solvaté.

20

Dans un aspect préféré de la présente invention, les variables dans les procédés ci-dessus sont définies de la manière suivante : R^4 représente un groupe méthoxy, R^5 représente un groupe méthyle, R^6 représente un atome de chlore, HX représente HCl , BX'_3 représente BCl_3 , le solvant hydrocarboné aliphatique est l'hexane ou l'heptane, et la base est l'hydroxyde de sodium.

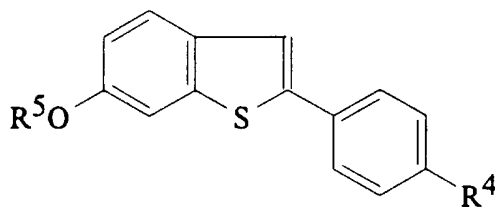
25

La présente invention concerne également un deuxième procédé pour préparer une forme cristalline non-solvatée de l'hydrochlorure de 6-

R

hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, comprenant les étapes de :

(a) l'acylation d'un benzothiophène répondant à la formule



II

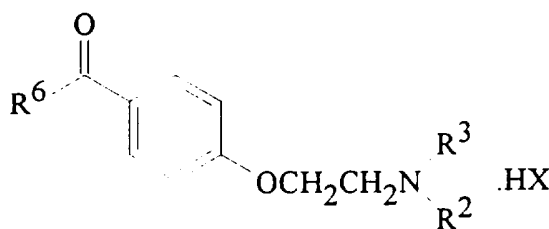
5

dans laquelle :

R⁴ représente un groupe alcoxy en C₁-C₄, et

R⁵ représente un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec un agent d'acylation répondant à la formule



III

10

dans laquelle :

R⁶ représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe hydroxyle,

15

HX représente HCl ou HBr; et

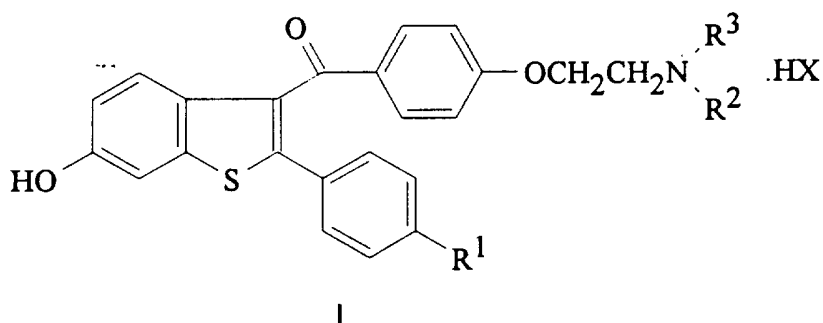
R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino;

en présence de BX'₃, dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome;

20

(b) la désalkylation des groupes phénoliques du produit d'acylation de l'étape (a) par réaction avec du BX'₃ supplémentaire, dans lequel X' est tel que défini ci-dessus;

(c) l'isolement d'un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



dans laquelle

R^1 représente un groupe hydroxyle; et

5 HX , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus;

(d) la dissolution du disolvate cristallin dans une solution chaude comprenant du méthanol et de l'eau;

(e) la filtration facultative de la solution de l'étape (d);

(f) la concentration de la solution de l'étape (d) ou (e) par distillation;

10 et

(g) l'isolement du composé cristallin non-solvaté.

Dans un aspect préféré de la présente invention, les variables dans le procédé ci-dessus sont définies de la manière suivante : R^4 représente un
15 groupe méthoxy, R^5 représente un groupe méthyle, R^6 représente un atome de chlore, HX représente HCl et BX'_3 représente BCl_3 .

Dans la formule ci-dessus, le terme "alkyle en C_1-C_4 " représente une chaîne alkyle linéaire présentant de 1 à 4 atomes de carbone. Des groupes alkyles en C_1-C_4 typiques comprennent le groupe méthyle, le groupe éthyle,
20 le groupe n-propyle et le groupe n-butyle. Le terme "alcoxy en C_1-C_4 " représente des groupes tels que le groupe méthoxy, le groupe éthoxy, le groupe n-propoxy et le groupe n-butoxy. Le groupe alcoxy en C_1-C_4 préféré est le groupe méthoxy.

Le terme "équivalents molaires", tel qu'utilisé dans ce document, fait
25 référence au nombre de moles de réactif trihalogénure de bore en relation au nombre de moles de composés benzothiophènes de départ. Par exemple, trois millimoles de trichlorure de bore réagissant avec une

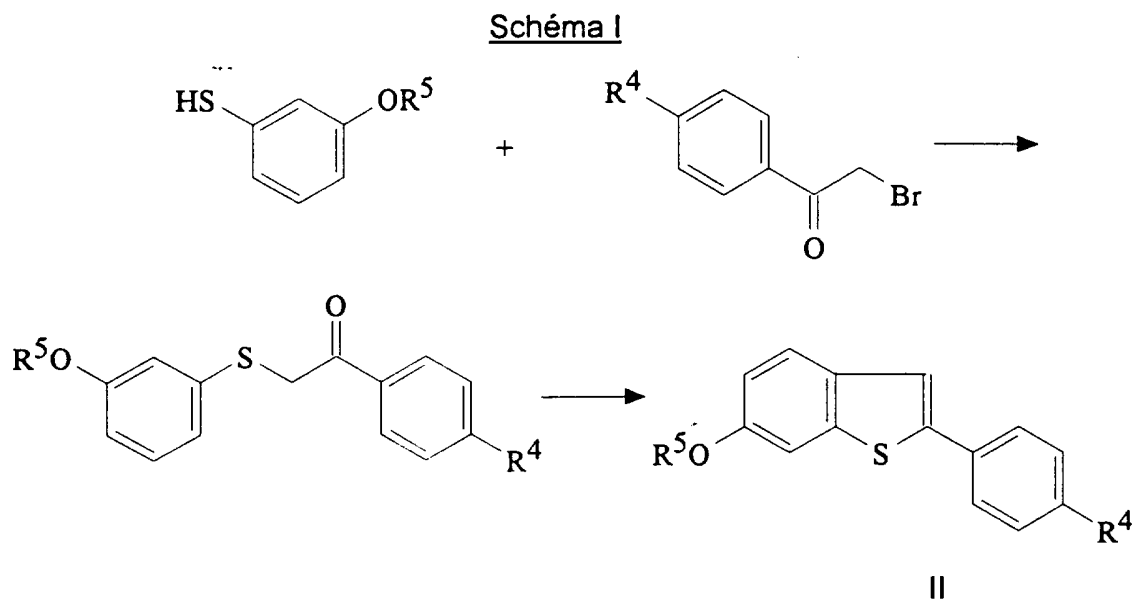
millimole de composé benzothiophène représenteraient trois équivalents molaires de trichlorure de bore.

Le terme "solvate" représente un agrégat qui comprend une ou plusieurs molécules du soluté, tel que le composé répondant à la formule I, avec une molécule de solvant. Des solvates représentatifs sont formés avec le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le 1,2,3-trichloropropane.

Le procédé de la présente invention est utile pour la synthèse d'une série de composés présentant une activité antioestrogène et antiandrogène. Voir les brevets des États-Unis d'Amérique No. 4.418.068 et No. 4.133.814. Des composés répondant à la Formule I représentatifs, les produits du procédé de la présente invention, comprennent les composés suivants : le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-diméthylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-diméthylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-diéthylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-diéthylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-diisopropylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-diisopropylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-di-n-butylaminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-di-n-butyl-aminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-pyrrolidinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pyrrolidinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-hexaméthylèneiminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-hexaméthylèneiminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-phényl-3-[4-(2-morpholinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-morpholinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène.

Les produits préférés des procédés revendiqués sont les composés répondant à la Formule I, dans laquelle R¹ représente un groupe hydroxyle et R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pyrrolidino, un groupe pipéridino ou un groupe hexaméthylèneimino. Des produits représentatifs parmi ce groupe préféré comprennent le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pyrrolidinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène, le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène et le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-hexaméthylèneiminoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène. D'une manière davantage préférée, les produits de la présente invention sont les composés répondant à la Formule I, dans laquelle R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pyrrolidino ou un groupe pipéridino. Des produits représentatifs parmi ce groupe davantage préféré comprennent le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pyrrolidinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène et le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène. De la manière la plus préférée, le produit de la présente invention est le composé répondant à la Formule I dans laquelle R¹ représente un groupe hydroxyle et R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino. Ce produit le plus préféré est le 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène.

Les composés répondant à la Formule II et III, les matériaux de départ pour la présente invention, peuvent être préparés en utilisant des méthodes de synthèse organique standards. Le composé de départ répondant à la Formule II peut être obtenu facilement par une synthèse qui est illustrée ci-dessous dans la Préparation I et décrite dans le Schéma I.



5 Les composés répondant à la Formule II, dans laquelle R^4 et R^5 sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés en faisant réagir d'abord un 3-alkoxybenzène-thiol avec un bromure de phénacyle ou de 4-alkoxyphénacyle en présence d'une base forte. Des bases appropriées pour cette transformation comprennent, mais ne sont pas limitées à, l'hydroxyde

10 de potassium et l'hydroxyde de sodium. La réaction est effectuée d'une manière typique dans l'éthanol ou dans un mélange d'eau et d'éthanol à une température d'environ $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ à environ $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'étape suivante est la cyclisation du sulfure d'arylphénacyle. La cyclisation est effectuée d'une manière pratique en chauffant le sulfure d'arylphénacyle dans de l'acide

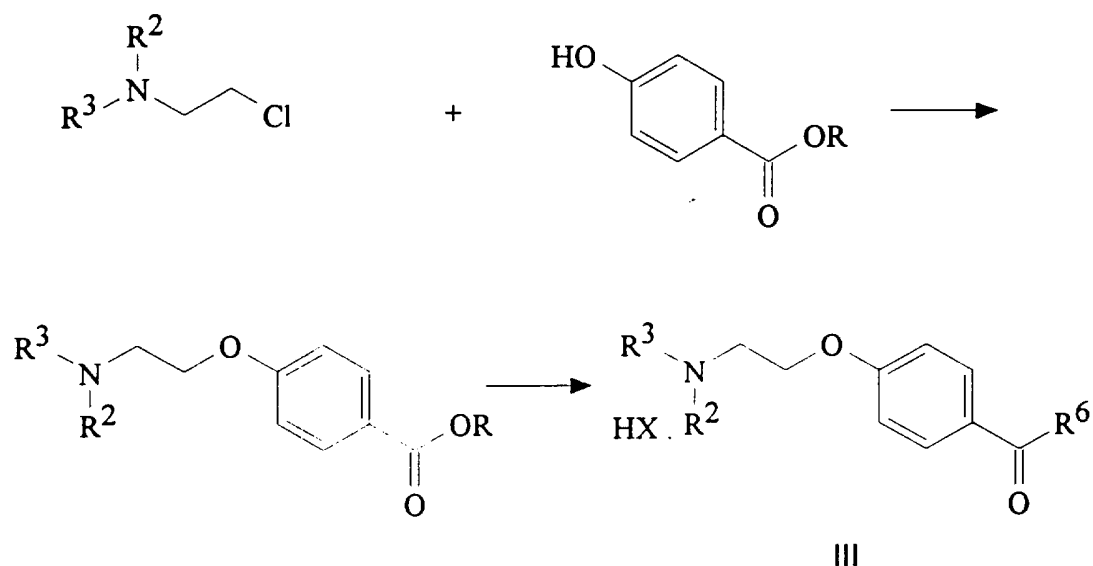
15 polyphosphorique. La cyclisation est effectuée d'une manière typique à une température d'environ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ à environ $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, de préférence entre $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le benzothiophène répondant à la Formule II est purifié d'une manière typique par recristallisation. Par exemple, lorsque R^4 représente un groupe méthoxy et R^5 représente un groupe méthyle, le composé répondant

20 à la Formule II peut être recristallisé à partir d'acétate d'éthyle.

L'agent d'acylation du présent procédé, un composé répondant à la Formule III, peut être préparé de la manière montrée dans le Schéma II,

dans lequel les variables R^2 , R^3 , R^6 et HX sont telles que définies ci-dessus et R représenté un groupe alkyle en C_1-C_4 .

Schéma II

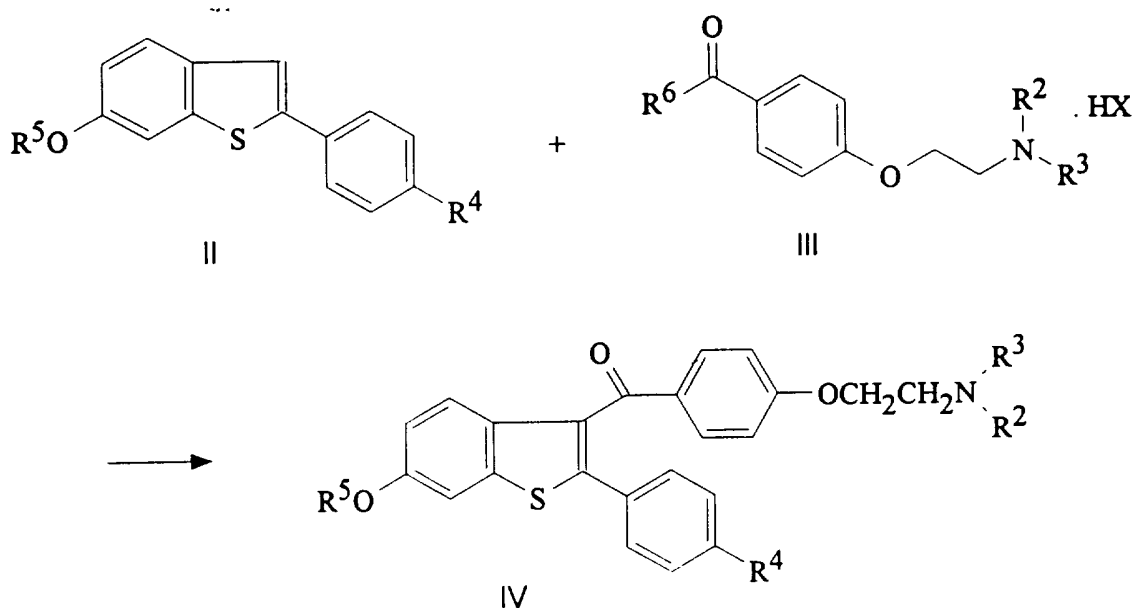


En général, un 4-hydroxybenzoate d'alkyle en C_1-C_4 est alkylé avec une chloroéthylamine en présence d'une base inorganique et le groupe ester est hydrolysé de façon à produire les composés répondant à la Formule III, dans laquelle R^6 représente un groupe hydroxyle. Des exemples de chloroéthylamines qui sont utiles pour préparer les composés répondant à la Formule I sont la 1-(2-chloroéthyl)pipéridine, la 4-(2-chloroéthyl)morpholine et la 1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine. Des bases inorganiques appropriées pour cette alkylation comprennent le carbonate de potassium et le carbonate de sodium. Des solvants appropriés pour cette alkylation sont des solvants organiques polaires non-réactionnels tels que la méthyléthylcétone et la diméthylformamide. L'ester est hydrolysé en utilisant des méthodes de synthèse standards, tel que par réaction de l'intermédiaire alkylé avec un acide ou une base aqueuse. Par exemple, l'ester éthylique est hydrolysé facilement par réaction avec de l'hydroxyde de sodium 5 N dans un solvant organique miscible à l'eau, tel que le méthanol. L'acidification de la réaction avec de l'acide chlorhydrique concentré produit

le composé répondant à la Formule III, dans laquelle R^6 représente un groupe hydroxyle, tel que le sel d'hydrochlorure.

Les composés répondant à la Formule III, dans laquelle R^6 représente un atome de chlore ou un atome de brome, peuvent être préparés en halogénant les composés répondant à la Formule III dans laquelle R^6 représente un groupe hydroxyle. Des agents d'halogénéation appropriés comprennent le chlorure d'oxalyle, le chlorure de thionyle, le bromure de thionyle, le tribromure phosphoreux, le triphosgène et le phosgène. De préférence, R^6 représente un atome de chlore. Des solvants appropriés pour cette réaction comprennent le chlorure de méthylène, le 1,2-dichlorobenzène et le 1,2-dichloroéthane. De préférence, la réaction d'halogénéation est effectuée dans le même solvant que la réaction d'acylation subséquente. Une quantité catalytique de diméthylformamide, d'environ 0,05 à environ 0,25 équivalent, est ajoutée à la réaction de chloration. Lorsque la réaction est effectuée dans le 1,2-dichloroéthane, la réaction est complète après environ 2 à 5 heures à environ 47 °C. Les composés répondant à la Formule III, dans laquelle R^6 représente un atome de chlore, peuvent être stockés en tant que solide, ou en tant que solution ou mélange dans le chlorure de méthylène, le chlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène ou le 1,2-dichloroéthane. De préférence, la réaction de chloration et la réaction d'acylation sont effectuées successivement dans le même récipient de réaction.

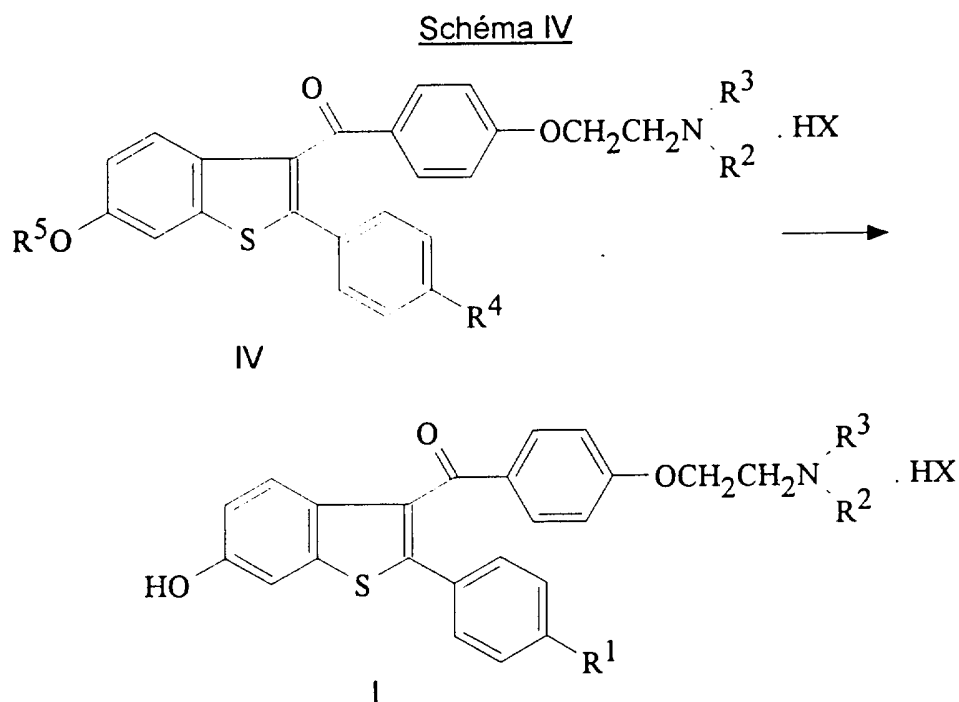
Les 2-aryl-6-hydroxy-3-[4-(2-aminoéthoxy)benzoyl[b]thiophènes peuvent être préparés par acylation et par désalkylation subséquente des groupes phénoliques dans deux étapes distinctes, ou successivement dans une réaction "à un seul réacteur". La synthèse par étapes est décrite dans les paragraphes suivants. L'intermédiaire benzothiophène acylé, un composé répondant à la Formule IV, est préparé de la manière montrée dans le Schéma III, dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et HX sont tels que définis ci-dessus.

Schéma III

En général, l'intermédiaire benzothiophène II est acylé avec un
 5 composé répondant à la Formule III, en utilisant du trichlorure de bore ou du
 tribromure de bore comme catalyseur d'acylation. La réaction est effectuée
 dans un solvant organique, tel que le chlorure de méthylène, le 1,2-
 dichloroéthane, le 1,2-dichlorobenzène, le bromobenzène, le chloroforme, le
 1,1,2,2-tétrachloroéthane, le 1,2,3-trichloropropane et le fluorobenzène. De
 10 préférence, l'acylation est effectuée dans le chlorure de méthylène ou dans
 le 1,2-dichloroéthane. De la manière la plus préférée, l'étape d'acylation est
 effectuée dans le chlorure de méthylène. Le taux d'acylation du composé
 répondant à la Formule II et le taux de désalkylation des éthers phénoliques
 des composés répondant à la Formule II et IV varient en fonction du choix
 15 du solvant, de la température de réaction et du choix du trihalogénure de
 bore. Parce que les composés répondant à la Formule II présentant un ou
 plusieurs groupes phénoliques non-protégés ne vont pas être acylés
 facilement dans ces conditions, le taux de désalkylation doit être minimisée.
 Parce que le tribromure de bore est le plus préféré pour la désalkylation
 20 d'éthers phénoliques, le trihalogénure de bore préféré pour catalyser
 l'acylation est le trichlorure de bore. Pour les réactions catalysées au

trichlorure de bore dans le chlorure de méthylène, la réaction d'acylation peut être réalisée à température ambiante, avec un minimum de désalkylation des composés répondant à la Formule II et IV. Dans d'autres solvants, la réaction d'acylation est effectuée à des températures plus basses, telles que de -10 °C à 10 °C, de façon à minimiser le taux de désalkylation du matériau de départ et du produit de la réaction. Lorsque R⁶ représente un atome de chlore, au moins deux équivalents molaires du réactif trihalogénure de bore sont nécessaires pour l'acylation. Lorsque l'acide benzoïque est utilisé comme agent d'acylation (R⁶ = OH), cinq équivalents du trihalogénure de bore sont utilisés d'une manière typique. Le composé répondant à la Formule IV peut être isolé sous forme du sel hydrochlorure ou hydrobromure, ou sous forme de la base libre.

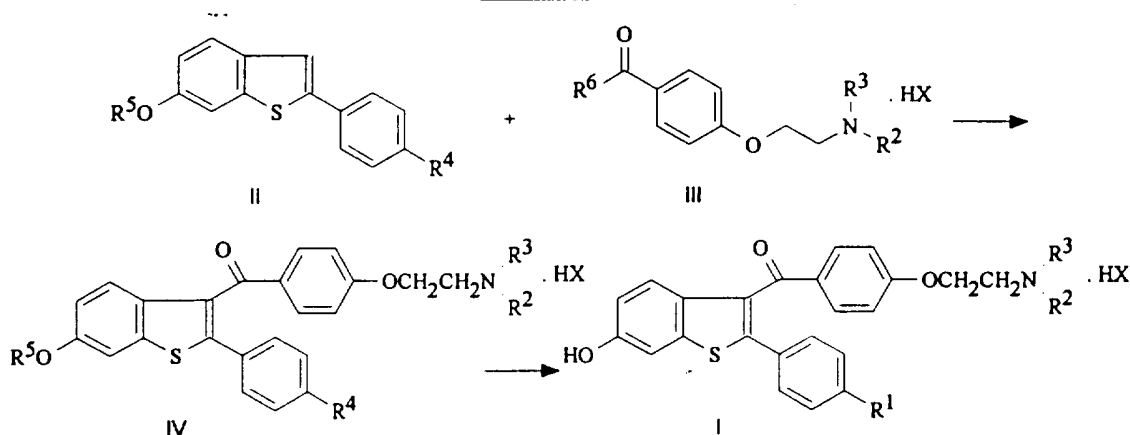
Dans le procédé par étapes, l'intermédiaire acylé (composé répondant à la Formule IV) est désalkylé de façon à produire le composé répondant à la Formule I de la manière montrée dans le Schéma IV, dans lequel R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et HX sont tels que définis ci-dessus.



Le composé répondant à la Formule I peut être produit par réaction du sel hydrochlorure ou hydrobromure du composé répondant à la Formule IV avec du tribromure de bore ou du trichlorure de bore. Le trihalogénure de bore préféré pour la désalkylation est le tribromure de bore. Cette réaction de désalkylation peut être effectuée dans une variété de solvants organiques, tels que le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, le 1,2,3-trichloropropane, le 1,2-dichlorobenzène et le fluorobenzène. Le solvant préféré est le 1,2-dichloroéthane. Lorsque le sel d'addition acide est utilisé comme matériau de départ, la quantité de produit secondaire résultant de la désalkylation du groupe aminoéthyle est minimisée. Lorsque le chlorure de méthylène est utilisé comme solvant et le réactif de bore est le trichlorure de bore, la réaction est généralement effectuée à une température d'environ 55 °C à environ 75 °C, produisant le composé répondant à la Formule I sans clivage détectable du groupe aminoéthyle. Dans d'autres solvants, tels que le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le 1,2-dichlorobenzène et le fluorobenzène, la désalkylation se produit facilement à des températures ambiantes. Par exemple, lorsque le 1,2-dichloroéthane est le solvant, la réaction est généralement effectuée à une température de 25 °C à 35 °C sans clivage détectable du groupe aminoéthyle. Au moins quatre équivalents du réactif trihalogénure de bore sont utilisés d'une manière typique pour une réaction complète endéans un temps raisonnable.

De préférence, les composés répondant à la Formule I sont préparés par une synthèse "à un seul réacteur" à partir des composés répondant à la Formule II et III tel que montré dans le Schéma V, dans lequel R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et HX sont tels que définis ci-dessus.

Schéma V



Le composé benzothiophène répondant à la Formule II est acylé
 5 avec le composé répondant à la Formule III en présence de trichlorure de bore ou de tribromure de bore; le trichlorure de bore est préféré pour le procédé "à un seul réacteur". La réaction peut être effectuée dans une variété de solvants organiques, tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloroéthane, le 1,2,3-trichloropropane, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, le 1,2-dichlorobenzène et le fluorobenzène. Le solvant
 10 préféré pour cette synthèse est le 1,2-dichloroéthane. La réaction est effectuée à une température d'environ -10 °C à environ 25 °C, de préférence à 0 °C. La réaction est effectuée de la meilleure façon à une concentration du composé benzothiophène répondant à la Formule II
 15 d'environ 0,2 M à environ 1,0 M. La réaction d'acylation est généralement complète après environ 2 heures à environ 8 heures.

Le benzothiophène acylé, le composé répondant à la Formule IV, est converti en un composé répondant à la Formule I sans isolement. Cette conversion est réalisée en ajoutant du trichlorure de bore supplémentaire et en chauffant le mélange réactionnel. De préférence, deux à cinq
 20 équivalents molaires de trichlorure de bore sont ajoutés au mélange réactionnel, de la manière la plus préférée trois équivalents molaires. Cette réaction est effectuée à une température d'environ 25 °C à environ 40 °C, de préférence à 35 °C. La réaction est généralement complète après 4 à 48

heures. La réaction d'acylation/désalkylation est terminée avec un alcool ou un mélange d'alcools. Des alcools appropriés pour l'utilisation dans la terminaison de la réaction comprennent le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol. De préférence, le mélange réactionnel d'acylation/désalkylation est ajouté à un mélange de 95 : 5 d'éthanol et de méthanol (3A). L'éthanol 3A peut se trouver à température ambiante ou être chauffé à température de reflux, de préférence à la température de reflux. Lorsque la terminaison est réalisée de cette manière, le composé répondant à la Formule I cristallise d'une manière pratique à partir du mélange dans l'alcool résultant. En général, 1,25 - 3,75 ml d'alcool par millimole de matériau de départ de benzothiophène sont utilisés.

Le produit cristallin de ce procédé "à un seul réacteur", lorsque du BCl_3 est utilisé, est isolé sous forme du solvate du sel d'hydrochlorure. Ces solvates cristallins sont obtenus dans une grande variété de conditions. La préparation d'un solvate du composé répondant à la Formule I, dans laquelle R^1 représente un groupe hydroxyle, HX représente HCl et R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino, a été décrit précédemment. Jones et coll., J. Med. Chem., 27, 1057 (1984). En général, la forme du produit du présent procédé est déterminée par le choix du solvant d'acylation/désalkylation, du trihalogénure de bore et des conditions de traitement.

Un solvate particulièrement utile du composé répondant à la Formule I est le solvate de 1,2-dichloroéthane. Ce solvate est préparé en effectuant un procédé d'acylation/désalkylation "à un seul réacteur" dans le 1,2-dichloroéthane. Lorsque R^1 représente un groupe hydroxyle, R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino, et HX représente HCl, le solvate de 1,2-dichloroéthane peut exister sous deux formes distinctes. Une forme de solvate cristallin, appelée forme cristalline I, est préparée en terminant la réaction d'acylation/désalkylation catalysée par le trichlorure de bore avec de l'éthanol. De préférence, un mélange d'éthanol et de méthanol (95 : 5) est utilisé dans la préparation de cette

forme cristalline. Cette forme cristalline particulière est caractérisée par le motif de diffraction par rayons X montré dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Motif de diffraction par rayons X pour la forme cristalline I

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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
3,5181	21,52
3,4964	18,53
3,4361	33,60
3,3610	6,21
3,3115	4,95

Tableau 1 : Motif de diffraction par rayons X pour la forme
cristalline I

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
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

La quantité d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène présente dans le matériau cristallin est d'environ 87,1 %, tel que déterminé en utilisant le dosage par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) décrit ci-dessous. La quantité de 1,2-dichloroéthane présent dans le matériau cristallin est d'environ 0,55 équivalent molaire, tel que déterminé par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire des protons.

Un grand cristal unique analytiquement pur de la forme I de solvate de 1,2-dichloroéthane, a été préparé pour une analyse de cristaux uniques par rayons X. Ce cristal unique a été préparé en plaçant une solution dans le méthanol saturée d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène dans une atmosphère saturée par du 1,2-dichloroéthane (voir Exemple 8). Un total de 8.419 réflexions avec 2θ inférieur à 116° ont été recueillies et utilisées pour résoudre la structure. La structure par rayons X montre clairement que le matériau cristallin est un solvate de 1,2-dichloroéthane présentant un rapport 1 : 2 de molécules de solvant par rapport aux molécules de soluté. Le spectre théorique de motif de diffraction par rayons X de la poudre, calculé à partir des données par rayons X du cristal unique, est identique à

celui présenté dans le Tableau 1, indiquant que les deux solvates sont identiques.

Une deuxième forme de solvate cristallin, appelée forme cristalline II, est similaire à la forme cristalline I. Cette deuxième forme est préparée en terminant la réaction d'acylation/désalkylation catalysée par le trichlorure de bore effectuée dans le 1,2-dichloroéthane avec du méthanol. En variante, la réaction d'acylation/désalkylation catalysée par le trichlorure de bore en utilisant le 1,2,3-trichloropropane comme solvant, produit un solvate de 1,2,3-trichloropropane de cette forme. Cette forme cristalline particulière est caractérisée par le motif de diffraction des rayons X montré dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Motif de diffraction par rayons X pour la forme cristalline II

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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

Tableau 2 : Motif de diffraction par rayons X pour la forme
cristalline II

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
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

La quantité d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène présent dans le matériau cristallin est d'environ 86,8 %. La quantité de 1,2-dichloroéthane présent dans le matériau cristallin est d'environ 6,5 %, tel que déterminé par chromatographie gazeuse.

Une autre forme solvatée cristalline est appelée forme cristalline III. Cette forme particulière est préparée par le procédé d'acylation/désalkylation catalysé par le trichlorure de bore en utilisant du chlorure de méthylène ou du chloroforme comme solvant. Cette forme cristalline

particulière est caractérisée par le motif de diffraction des rayons X montré dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Motif de diffraction des rayons X pour la forme
cristalline III

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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

Tablëau 3 : Motif de diffraction des rayons X pour la forme
cristalline III

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
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

La quantité d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène présent dans le matériau cristallin est d'environ 80,4 %, tel que déterminé par analyse par HPLC. La quantité de chloroforme présent dans le matériau cristallin est d'environ 0,42 équivalent molaire, tel que déterminé par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire des protons.

Une forme cristalline préférée de l'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène est une forme cristalline non-solvatée. Cette forme particulière est préférée pour l'utilisation dans la préparation de formulations pharmaceutiques à cause de l'absence de solvant qui pourrait affecter le patient. Cette forme cristalline particulière peut être préparée par recristallisation du sel d'hydrochlorure solvaté produit par le procédé d'acylation/désalkylation catalysé par le trichlorure de bore. Dans le procédé de recristallisation préféré, le sel hydrochlorure solvaté est ajouté à une solution d'hydroxyde de sodium dans le méthanol ou dans un mélange de méthanol et d'eau. Au moins un équivalent de base est utilisé pour la dissolution et pour garantir que le sel hydrochlorure est converti en base libre. Du charbon actif est ajouté facultativement à la solution résultante pour faciliter l'élimination d'impuretés. Le mélange est filtré facultativement de façon à éliminer le

charbon actif, s'il est présent, et toutes impuretés insolubles. Le filtrat est extrait facultativement avec un solvant hydrocarboné aliphatique, tel que l'hexane ou l'heptane, de façon à éliminer le solvant organique utilisé dans la réaction d'acylation/désalkylation. L'étape d'extraction est nécessaire

5 lorsque la réaction d'acylation/désalkylation est effectuée dans des solvants aromatiques, tels que le fluorobenzène, le bromobenzène et l'o-dichlorobenzène. La solution dans le méthanol est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique, tel que de l'acide chlorhydrique gazeux ou aqueux, provoquant la cristallisation du 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-

10 pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène sous forme du sel hydrochlorure non-solvaté. La suspension cristalline résultante est de préférence agitée à température ambiante pendant environ 1 à environ 2 heures de façon à garantir une cristallisation complète. La forme cristalline non-solvatée est isolée par filtration, suivie par un séchage sous vide. Cette

15 forme cristalline particulière est caractérisée par le motif de diffraction des rayons X montré dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Motif de diffraction des rayons X pour la forme cristalline non-solvatée

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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

Tableau 4 : Motif de diffraction des rayons X pour la forme
cristalline non-solvatée

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
3,5037	7,97
3,4522	18,02
3,4138	4,65
3,2738	10,23
3,1857	8,90
3,1333	6,24
3,0831	9,43
3,0025	12,13
2,9437	4,96
2,8642	7,70
2,7904	11,95
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,30

La quantité d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène présent dans le matériau cristallin vaut au moins 95 %.

5 Un deuxième procédé pour la préparation de matériau cristallin non-solvaté est la cristallisation de certaines formes solvatées d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo-
[b]thiophène. En général, le sel hydrochlorure solvaté est dissous dans une solution chaude, d'environ 50 °C à environ la température de reflux, comprenant du méthanol et de l'eau, l'eau représentant d'environ 3 % à
10 environ 10 % par volume. La solution résultante peut ensuite être filtrée de façon à éliminer des impuretés insolubles. La solution, ou le filtrat, est concentrée par distillation du solvant, produisant le matériau cristallin non-solvaté. Ce matériau cristallin non-solvaté est isolé en utilisant des techniques standards, telles que par filtration et par séchage. Ce procédé
15 de cristallisation dans le méthanol/eau chaude peut être utilisé pour la préparation de la forme cristalline non-solvatée à partir de certains solvates cristallins, pour lesquels le point d'ébullition du solvant dans le solvate est inférieur à environ 85 °C.

Le matériau cristallin non-solvaté est plus pur que le matériau
20 produit par les procédés décrits dans les brevets auxquels on a fait référence ci-dessus. Le présent matériau est exempt d'impuretés d'aluminium, de même que de solvants hydrocarbonés aliphatiques chlorés et de solvants aromatiques. Cette forme cristalline non-solvatée est particulièrement préférée pour l'utilisation dans la préparation de
25 compositions pharmaceutiques.

Les exemples suivants illustrent davantage la présente invention. Les exemples ne sont pas destinés à limiter l'étendue de la présente invention de quelque façon que ce soit et ne devraient pas être considérés
30 comme tels. Toutes les expériences ont été effectuées sous pression positive d'azote sec. Tous les solvants et tous les réactifs ont été utilisés tels quels. Les pourcentages sont généralement calculés sur une base

pondérale (w/w); sauf pour les solvants d'HPLC qui sont calculés sur une base volumique (v/v). Les spectres de résonance magnétique nucléaire des protons (RMN ^1H) ont été obtenus sur un spectromètre de type Bruker AC-300 FTNMR à 300,135 MHz. Les points de fusion ont été déterminés par calorimétrie à balayage différentiel (differential scanning calorimetry (DSC)) dans un instrument TA de type DCS 2920 en utilisant une cellule close et un taux de chauffage de 2 °C/min. Les spectres de diffraction par rayons X de poudre ont été obtenus dans un diffractomètre de type Siemens D5000 X-Ray Powder Diffraktometer, en utilisant le rayonnement du cuivre et un détecteur au Si(Li).

Les réactions ont été suivies généralement du point de vue de l'achèvement en utilisant une chromatographie liquide à haute performance (HPLC). La réaction produisant le chlorure acide, le composé répondant à la Formule III dans laquelle R^6 représente un atome de chlore, a été suivie en utilisant une colonne de type Zorbax RX-C8 (25 cm x 4,6 mm DI, 5 μ particules), en éluant avec un mélange de phosphate (KH_2PO_4) 60 mM et d'octanesulfonate (pH 2,0) 10 mM/acétonitrile (60 : 40). Le composé répondant à la Formule III a été dérivé avec du méthanol, et analysé en utilisant un standard de référence d'ester méthylique. La réaction a été suivie par l'addition d'environ 0,3 ml de la solution de chlorure acide à 1 ml de méthanol de qualité d'HPLC. Le mélange résultant a été agité vigoureusement et laissé dériver. Après 30 minutes, de l'acétonitrile (6 ml) a été ajouté suivi par la dilution à 100 ml avec l'éluant décrit ci-dessus.

Les réactions d'acylation, de désalkylation ou d'acylation/désalkylation ont été suivies du point de vue de l'achèvement par HPLC. Un échantillon du mélange réactionnel a été dosé en utilisant une colonne de type Zorbax RX-C8 (25 cm x 4,6 mm DI, 5 μ particules), en éluant avec un gradient de la manière décrite ci-dessous :

SYSTÈME DE GRADIENT DE SOLVANT

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

A : HClO₄ 0,05 M (pH = 2,0)

B : acétonitrile

5 Le mélange réactionnel a été analysé en diluant un échantillon de 0,1 ml à 0,2 ml à 50 ml avec un mélange 60 : 40 de A/B. D'une manière similaire, la liqueur-mère des recristallisations a été échantillonnée d'une manière similaire.

10 La quantité (pourcentage) d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène dans le matériau cristallin (pureté) a été déterminée par la méthode suivante. Un échantillon du solide cristallin (5 mg) a été pesé dans un ballon volumétrique de 100 ml et dissous dans un mélange 70/30 (v/v) de tampon de phosphate de potassium 75 mM (pH 2,0) et d'acétonitrile. Un aliquote de cette solution (10 µl) a été dosé par chromatographie liquide à haute performance, en utilisant une colonne de type Zorbax RX-C8 (25 cm x 4,6 mm DI, 5 µparticules) et par détection UV (280 nm).
15 Le système de gradient de solvant suivant a été utilisé :

SYSTÈME DE GRADIENT DE SOLVANT (PURETÉ)

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

A : tampon KH_2PO_4 75 mM (pH 2,0)

B : acétonitrile

Le pourcentage d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène dans l'échantillon a été calculé en utilisant la surface du pic, la pente (m) et l'intercepte (b) de la courbe de calibrage avec l'équation suivante :

$$\% \text{ de pureté} = \frac{\text{Surface du pic} - b}{m} \times \frac{\text{Volume d'échantillon (ml)}}{\text{Masse d'échantillon (mg)}}$$

La quantité (pourcentage) de solvant, tel que le méthanol, l'éthanol ou le 1,2-dichloroéthane, présente dans le matériau cristallin peut être déterminée par chromatographie gazeuse. Un échantillon de solide cristallin (50 mg) a été pesé dans un ballon volumétrique de 10 ml, et dissous dans une solution de 2-butanol (0,025 mg/ml) dans le diméthylsulfoxyde. Un échantillon de cette solution a été analysé sur un chromatographe gazeux en utilisant une colonne de type DB Wax (30 m x 0,53 mm DI, 1 μ particule), avec un débit de colonne de 10 ml/min et une détection par ionisation de flamme. La température de la colonne a été augmentée de 35 °C à 230 °C pendant une période de 12 minutes. La quantité de solvant a été déterminée par comparaison à un standard interne (2-butanol), en utilisant la formule suivante :

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

dans laquelle :

C = rapport de solvant dans l'échantillon

D = rapport moyen du standard pour le solvant spécifique

E = masse moyenne du standard

F = masse de l'échantillon (mg)

5 G = volume d'échantillon (10 ml)

H = volume de standard (10.000 ml)

I = pureté du standard (%)

Préparation 1

6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzo[b]thiophène

10 Une solution de 3-méthoxybenzène-thiol (100 g) et d'hydroxyde de potassium (39,1 g) dans l'eau (300 ml) a été ajoutée à de l'éthanol dénaturé (750 ml) et le mélange résultant a été refroidi à environ 0 °C. Le mélange froid a été traité avec du bromure de 4'-méthoxyphénacyle (164 g) en plusieurs petites portions. Après l'addition complète, le mélange a été
15 refroidi pendant 10 minutes supplémentaires, ensuite laissé réchauffer jusqu'à température ambiante. Après 3 heures, le mélange a été concentré sous vide et le résidu a été traité avec de l'eau (200 ml). Le mélange résultant a été traité avec de l'acétate d'éthyle et les phases ont été séparées. La phase organique a été lavée avec de l'eau (deux fois), une
20 solution de bicarbonate de sodium (deux fois) et avec une solution de chlorure de sodium (deux fois). La phase organique a ensuite été séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité sous vide de façon à donner 202 g de α -(3-méthoxyphénylthio)-4-méthoxyacétophénone. Ce produit brut a été cristallisé à partir de méthanol et lavé avec de l'hexane
25 de façon à donner 158 g. Point de fusion 53 °C.

De l'acide polyphosphorique (930 g) a été chauffé à 85 °C et traité avec le produit intermédiaire de l'étape ci-dessus (124 g) en petites portions pendant 30 minutes. Après addition complète, le mélange résultant a été agité à 90 °C. Après 45 minutes supplémentaires, le mélange réactionnel a
30 été laissé refroidir à température ambiante. Ce mélange a été traité avec de

la glace pilée pendant que le mélange a été refroidi dans un bain de glace. Le mélange résultant a été traité avec de l'eau (100 ml) produisant un précipité rose clair. Le précipité a été isolé par filtration, lavé avec de l'eau et du méthanol, et séché sous vide à 40 °C de façon à donner 119 g de 6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)benzo[b]thiophène. Ce produit brut a été mis en suspension dans du méthanol chaud, filtré et lavé avec du méthanol froid. Le matériau solide résultant a été recristallisé à partir d'acétate d'éthyle (4 l), filtré, lavé avec de l'hexane, et séché sous vide de façon à obtenir 68 g du composé sous rubrique. Point de fusion 187 - 190,5 °C.

10

Préparation 2

4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoate d'éthyle

Un mélange de 4-hydroxybenzoate d'éthyle (8,31 g), de monohydrochlorure de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine (10,13 g), de carbonate de potassium (16,59 g) et de méthyléthylcétone (60 ml) a été chauffé à 80 °C. Après une heure, le mélange a été refroidi à environ 55 °C et traité avec davantage de monohydrochlorure de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine (0,92 g). Le mélange résultant a été chauffé à 80 °C. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (TLC), en utilisant des plaques de gel de silice et un mélange d'acétate d'éthyle/acétonitrile/triéthylamine (10 : 6 : 1, v/v). Des portions supplémentaires d'hydrochlorure de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine ont été ajoutées jusqu'à ce que l'ester 4-hydroxybenzoate de départ ait été consommé. Après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel a été traité avec de l'eau (60 ml) et laissé refroidir à température ambiante. La phase aqueuse a été écartée et la phase organique a été concentrée sous vide à 40 °C et 40 mm Hg. L'huile résultante a été utilisée dans l'étape ultérieure sans purification supplémentaire.

Préparation 3

Hydrochlorure de l'acide 4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoïque

Une solution du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 2 (environ 13,87 g) dans le méthanol (30 ml) a été traitée avec
5 de l'hydroxyde de sodium 5 N (15 ml) et chauffée à 40 °C. Après 4,5 heures, de l'eau (40 ml) a été ajoutée. Le mélange résultant a été refroidi à 5 à 10 °C, et de l'acide chlorhydrique concentré (18 ml) a été ajouté lentement. Le composé sous rubrique cristallisait pendant l'acidification. Ce produit cristallin a été recueilli par filtration et séché sous vide à 40 à 50 °C
10 de façon à donner un rendement de 83 % du composé sous rubrique. Point de fusion 270 - 271 °C.

Préparation 4

Hydrochlorure du chlorure de 4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyle

Une solution du composé préparé de la manière décrite à la
15 Préparation 3 (30,01 g) et de diméthylformamide (2 ml) dans le chlorure de méthylène (500 ml) a été traitée avec du chlorure d'oxalyle (10,5 ml) pendant une période de 30 à 35 minutes. Après agitation pendant environ 18 heures, la réaction a été dosée du point de vue de l'achèvement par analyse par HPLC. Du chlorure d'oxalyle supplémentaire peut être ajouté à
20 la réaction si l'acide carboxylique de départ est présent. Après achèvement, la solution de la réaction a été évaporée jusqu'à siccité sous vide. Le résidu a été dissous dans le chlorure de méthylène (200 ml) et la solution résultante a été évaporée jusqu'à siccité. Cette procédure de dissolution/évaporation a été répétée de façon à donner le composé sous
25 rubrique sous forme d'un solide. Le composé sous rubrique peut être stocké sous forme d'un solide ou sous forme d'une solution de 0,2 M dans le chlorure de méthylène (500 ml).

Exemple 1

Hydrochlorure de 6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène

Un mélange du composé préparé de la manière décrite à la
5 Préparation 1 (8,46 g) et du chlorure acide préparé de la manière décrite à
la Préparation 4 (10,0 g) dans le chlorure de méthylène (350 ml) a été
refroidi à environ 20 - 25 °C. Le mélange froid a été traité avec du
trichlorure de bore (2,6 ml) et le mélange résultant a été agité
mécaniquement. La réaction a été suivie par HPLC en utilisant le dosage
10 décrit ci-dessus. Après 85 minutes, le rendement par HPLC in situ sur base
d'un standard de 6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)-
benzoyl]benzo[b]thiophène était de 88 %.

Exemple 2

15 Solvate de 1,2-dichloroéthane d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-
hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme
Cristalline I)

Une solution d'hydrochlorure de 6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3-
[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (2,0 g) dans du 1,2-
dichloroéthane (20 ml) a été traitée par du trichlorure de bore (2,0 ml). Le
20 mélange résultant a été agité à 35 °C pendant environ 18 heures. Un
mélange d'éthanol et de méthanol (10 ml, 95 : 5, 3A) a été traité avec le
mélange réactionnel de l'étape précédente, provoquant le reflux du mélange
dans l'alcool. Après la fin de l'addition, la suspension cristalline résultante a
été agitée à 25 °C. Après une heure, le produit cristallin a été filtré, lavé
25 avec de l'éthanol froid (10 ml) et séché à 40 °C sous vide de façon à donner
1,78 g du composé sous rubrique. Le motif de diffraction par rayons X de la
poudre est identique à celui rapporté dans le Tableau 1. Point de fusion
255 °C.

Pureté : 80,2 %

1,2-dichloroéthane : 7,5 % (chromatographie gazeuse)

Exemple 3

5 Solvate de chlorure de méthylène d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme Cristalline III)

10 Un mélange du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 1, (7,54 g) dans le chlorure de méthylène (10 ml) et de chlorure acide préparé de la manière décrite à la Préparation 4 (140 ml, solution à 0,21 M dans le chlorure de méthylène) a été placé dans un récipient de réaction scellé (Hastalloy Parr). La solution a été refroidie à 0 °C et traitée par du trichlorure de bore (7,2 ml). Le mélange réactionnel résultant a été agité à température ambiante. Après trois heures, la réaction a été refroidie dans un bain de glace pendant 10 minutes. Une deuxième portion de trichlorure de bore (4,8 ml) a été ajoutée au mélange réactionnel et le

15 mélange a été chauffé à 75 °C. Après 2,5 heures, le mélange réactionnel a été refroidi à environ 15 °C. Le mélange froid a été traité avec du tétrahydrofurane (15 ml) et du méthanol (45 ml). Ce mélange a été agité pendant environ une heure à 18 °C, produisant un solide cristallin. Le solide cristallin a été enlevé par filtration, rincé avec du méthanol froid (45 ml) et séché sous vide à 40 °C pendant 18 heures de façon à donner 12,5 g du

20 composé sous rubrique. Le motif de diffraction par rayons X de la poudre est identique à celui rapporté dans le Tableau 3. Point de fusion 207 °C.

Pureté : 81,8 %

Chlorure de méthylène : 0,4 équivalent molaire (RMN ¹H)

Exemple 4

Solvate de 1,2-dichloroéthane d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme Cristalline I)

5 Un mélange du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 3 (15 g) et de diméthylformamide (0,2 ml) dans du 1,2-dichloroéthane (250 ml) a été refroidi à 0 °C. Du phosgène (8,25 ml) a été condensé dans un entonnoir d'addition à chemise, froid (- 10 °C) et ajouté au mélange froid pendant une période de deux minutes. Le mélange
10 résultant a été chauffé à environ 47 °C. Après environ deux heures et demie, la réaction a été dosée par HPLC du point de vue de l'achèvement. Du phosgène supplémentaire peut être ajouté pour favoriser l'achèvement de la réaction. Le phosgène en excès a été éliminé par distillation sous vide à 30 - 32 °C et à 105 - 110 mm Hg.

15 Après environ trois à quatre heures, la solution de réaction a été traitée avec le composé préparé de la manière décrite à la Préparation 1 (13,52 g). La solution résultante a été refroidie à 0 °C. Du trichlorure de bore (12,8 ml) a été condensé dans un cylindre gradué et ajouté au mélange réactionnel froid. Après 8 heures à 0 °C, la solution réactionnelle a été
20 traitée avec du trichlorure de bore supplémentaire (12,8 ml). La solution résultante a été chauffée à 30 °C. Après 15 heures, la réaction a été suivie par HPLC du point de vue de l'achèvement.

Un mélange d'éthanol et de méthanol (125 ml, 95 : 5, 3A) a été chauffé à reflux et traité avec la solution réactionnelle de l'étape précédente pendant une période de 60 minutes. Après la fin de l'addition, le ballon de
25 réaction d'acylation/déméthylisation a été rincé avec de l'éthanol 3A supplémentaire (30 ml). La suspension résultante a été laissé refroidir à température ambiante sous agitation. Après une heure à température ambiante, le produit cristallin a été filtré, lavé avec de l'éthanol 3A (75 ml) et
30 séché à 40 °C sous vide de façon à donner 25,9 g du composé sous

rubrique. Le motif de diffraction par rayons X de la poudre est rapporté dans le Tableau 1. Point de fusion 261 °C.

Pureté : 87,1 %

1,2-dichloroéthane : 0,55 équivalent molaire (RMN ¹H)

5

Exemple 5

Solvate de 1,2-dichloroéthane d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme Cristalline II)

Un mélange du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 1 (2,92 g), du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 4 (3,45 g) et de 1,2-dichloroéthane (52 ml) a été refroidi à environ 0 °C. Du gaz de trichlorure de bore a été condensé dans un cylindre gradué froid (2,8 ml) et ajouté au mélange froid décrit ci-dessus. Après 8 heures à 0 °C, le mélange réactionnel a été traité avec du trichlorure de bore supplémentaire (2,8 ml). La solution résultante a été chauffée à 35 °C. Après 16 heures, la réaction était complète.

Du méthanol (30 ml) a été traité avec le mélange réactionnel de l'étape précédente pendant une période de 20 minutes, provoquant le reflux du méthanol. La suspension résultante a été agitée à 25 °C. Après une heure, le produit cristallin a été filtré, lavé avec du méthanol froid (8 ml) et séché à 40 °C sous vide de façon à donner 5,14 g du composé sous rubrique. Le motif de diffraction par rayons X de la poudre est rapporté dans le Tableau 2. Point de fusion 225 °C.

Pureté : 86,8 %

25

1,2-dichloroéthane : 6,5 % (chromatographie gazeuse)

Exemple 6

Hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène

5 Le composé préparé de la manière décrite à l'Exemple 4 (4,0 g) a été mis en suspension dans du méthanol (30 ml) à température ambiante. Le mélange résultant a été traité avec une solution d'hydroxyde de sodium (0,313 g) dans le méthanol (10 ml). Après dissolution complète, du charbon actif (0,4 g, Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI) a été ajouté à la solution. Après 30 minutes, la suspension a été filtrée à travers
10 un papier-filtre de type Whatman # 1 prérevêtu de terre de diatomées (Hyflo Super Cel[®], Aldrich Chem. Co.). Le gâteau du filtre a été rincé avec du méthanol (10 ml). Le filtrat combiné a été traité (goutte à goutte) avec de l'acide chlorhydrique 2 N (4 ml). La suspension résultante a été agitée pendant 60 minutes à température ambiante, et filtrée. Le gâteau du filtre a
15 été rincé avec du méthanol froid (14 ml, 0 °C) et séché sous vide à 60 °C pendant environ 18 heures de façon à donner 3,00 g d'une poudre fluide blanc cassé. Le motif de diffraction par rayons X de la poudre était le même que celui montré dans le Tableau 4. Point de fusion 262 °C.

Pureté : 99,1 %

20 Substances apparentées : 0,85 %

Exemple 7

Solvate de 1,2-dichloroéthane d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme Cristalline I)

25 Une solution saturée d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène a été produite en agitant une suspension du composé préparé de la manière décrite à l'Exemple 6 dans le méthanol à température ambiante pendant une nuit. Le mélange a été filtré (papier-filtre de type Whatman # 1). Une portion du

filtrat (20 - 25 ml) a été placée dans un ballon d'Erlenmeyer de 50 ml. Ce ballon a été placé dans une bouteille en verre (3,5 " x 4 ") contenant du 1,2-dichloroéthane (environ 10 ml). La bouteille a été scellée et on a laissé la combinaison au repos à température ambiante. Après 24 heures, des cristaux séparés avaient cristallisé à partir de la solution de méthanol. Ces cristaux ont été filtrés et séchés sous vide. Point de fusion 273 °C. La structure cristalline a été déterminée au moyen d'un diffractomètre de type Siemens R3m/V automatisé à quatre cercles utilisant le rayonnement monochrome du cuivre ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$). La structure cristalline a été résolue en utilisant la routine de méthodes directes TREF de la bibliothèque de programme SHELXTL PLUS. Une amélioration de matrice entière par les moindres carrés a été effectuée avec les facteurs de températures anisotropes pour tous les atomes sauf pour les atomes d'hydrogène, qui ont été inclus aux positions calculées avec les facteurs de températures isotropes. Le facteur final R était de 8,02 %. Les données cristallines sont montrées ci-dessous.

Données cristallines

	Groupe spatial	C2/C
	Unité de toutes les dimensions	$a = 20,720 (7) \text{ \AA}$
20		$b = 9,492 (2) \text{ \AA}$
		$c = 28,711 (4) \text{ \AA}$
		$\beta = 96,50 (2)^\circ$
	Volume	$5.610 (2) \text{ \AA}^3$
	Densité (calculée)	$1,409 \text{ mg/m}^3$
25	Coefficient d'absorption	$3,951 \text{ mm}^{-1}$

La structure par rayons X montre clairement que le matériau cristallin est un solvate de 1,2-dichloroéthane présentant un rapport 1 : 2 de molécules de 1,2-dichloroéthane par rapport aux molécules d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo-

[b]thiophène.

Exemple 8

Solvate de 1,2,3-trichloropropane d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme Cristalline II)

5 Un mélange du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 1 (2,70 g), du composé préparé de la manière décrite à la Préparation 4 (3,60 g) et de 1,2,3-trichloropropane (50 ml) a été traité avec du trichlorure de bore (2,6 ml). Après trois heures à 20 - 25 °C, le mélange réactionnel a été traité avec du trichlorure de bore supplémentaire (2,6 ml).
10 Après environ 18 heures, le mélange réactionnel a été traité avec du tétrahydrofurane (15 ml) suivi par l'addition lente de méthanol (15 ml). Après la fin de ces additions, le mélange résultant a été agité à température ambiante. Après une heure, le solide cristallin était recueilli par filtration, lavé avec du méthanol froid (10 ml) et séché à 50 °C sous vide de façon à
15 donner 4,13 g du composé sous rubrique. Le motif de diffraction par rayons X de la poudre était identique à celui rapporté dans le Tableau 2. Point de fusion 236 °C.

Pureté : 78,9 %

1,2,3-trichloropropane : 0,5 équivalent molaire (RMN¹H)

20

Exemple 9

Solvate de chloroforme d'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène (Forme Cristalline III)

Le composé sous rubrique (4,42 g) a été préparé en utilisant la procédure décrite à l'Exemple 8, sauf que le solvant de réaction était le
25 chloroforme (50 ml). Le motif de diffraction par rayons X de la poudre était identique à celui rapporté dans le Tableau 3. Point de fusion 258 °C.

Pureté : 80,4 %

Chloroforme : 0,42 équivalents molaires (RMN ¹H)

Exemple 10

Hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène

5 Une solution d'hydroxyde de sodium (0,313 g) dans du méthanol (10 ml) a été diluée avec du méthanol supplémentaire (50 ml). Cette solution a été traitée avec le composé préparé de la manière décrite à l'Exemple 5 (4,0 g). Après 45 minutes à température ambiante, la solution a été filtrée (papier-filtre de type Whatman # 1) et le papier-filtre a été rincé avec du méthanol (3 ml). Le filtrat a été traité avec de l'acide chlorhydrique 10 2 N (4 ml), produisant une suspension cristalline. Après une heure et demie, ce produit cristallin a été filtré, lavé avec du méthanol (5 ml) et séché à 45 - 50 °C sous vide de façon à donner 2,103 g du composé sous rubrique. Le motif de diffraction par rayons X de la poudre était le même que celui montré dans le Tableau 4. Point de fusion 261 °C.

15 Pureté : 96,5 %

Exemple 11

Hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène

20 Un mélange du composé préparé de la manière décrite à l'Exemple 4 (50 g) dans le méthanol (1.125 ml) et de l'eau (60 ml) a été chauffé à température de reflux jusqu'à dissolution complète. La solution chaude a été filtrée (papier-filtre de type Whatman # 1), et le résidu a été lavé avec du méthanol (200 ml). Le filtrat combiné a été concentré par distillation, en éliminant 1.207 ml de distillat. Pendant la distillation, la cristallisation s'est 25 produite. La suspension résultante a été laissée refroidir à température ambiante et a été filtrée. Le matériau cristallin a été lavé avec du méthanol (170 ml) froid (0 °C). Ce matériau a été séché sous vide à 60 °C pendant environ 18 heures, avec une légère purge d'azote, de façon à donner

38,79 g d'un solide fluide jaune foncé. Le motif de diffraction par rayons X était le même que celui montré dans le Tableau 4. Point de fusion 275,6 °C

Pureté : 99,4 %

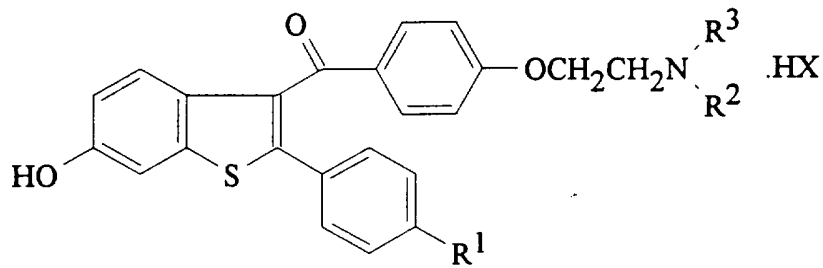
Méthanol résiduel : < 0,6 % (CG)

5

Substances apparentées : 0,51 % (HPLC)

REVENDEICATIONS

1. Procédé pour préparer un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



5

I

dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle;

R^2 et R^3 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle en C_1-C_4 , ou R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un noyau hétérocyclique choisi parmi le groupe constitué du

10

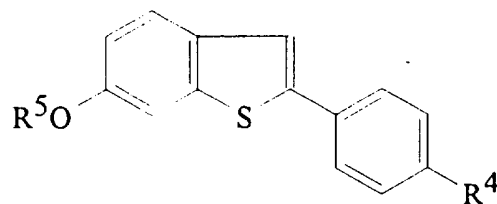
groupe pyrrolidino, du groupe pipéridino, du groupe hexaméthylèneimino et du groupe morpholino; et

HX représente HCl ou HBr;

comprenant les étapes de :

15

(a) l'acylation d'un benzothiophène répondant à la formule



II

dans laquelle :

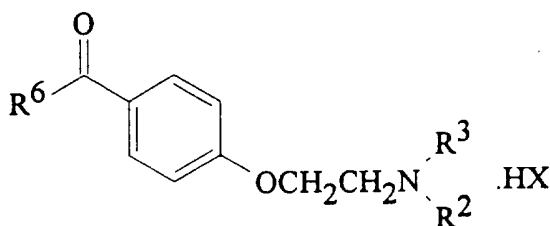
R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy en C_1-C_4 ;

20

et

R^5 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

avec un agent d'acylation répondant à la formule



III

dans laquelle :

R^6 représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe hydroxyle, et

HX, R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus,

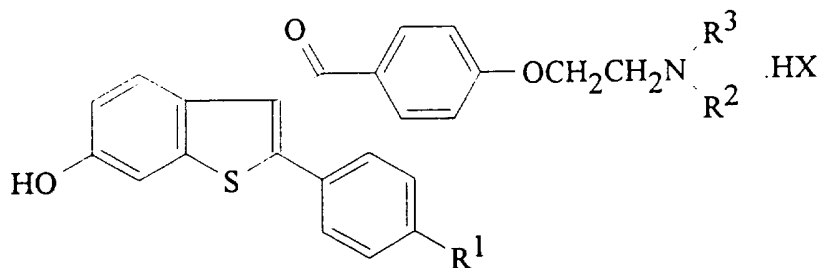
en présence de BX'_3 , dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome;

(b) la désalkylation d'un ou de plusieurs groupes phénoliques du produit d'acylation de l'étape (a) par réaction avec du BX'_3 supplémentaire, dans lequel X' est tel que défini ci-dessus; et

(c) l'isolement du solvate cristallin.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel R^1 représente un groupe hydroxyle, R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino, R^4 représente un groupe méthoxy, R^5 représente un groupe méthyle, R^6 représente un atome de chlore, HX représente HCl et X' représente un atome de chlore.

3. Procédé pour préparer un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



I

dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle;

R^2 et R^3 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle en C_1-C_4 , ou R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un noyau hétérocyclique choisi parmi le groupe constitué du

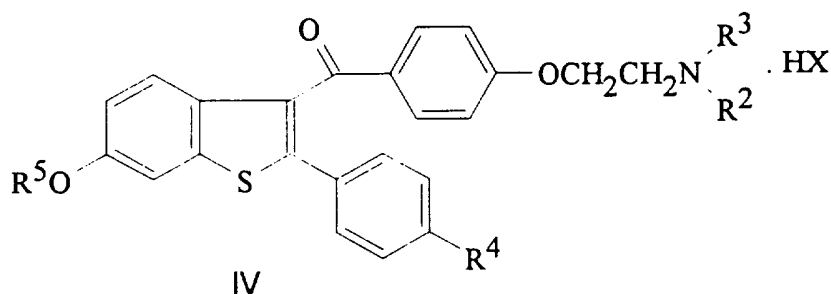
5

groupe pyrrolidino, du groupe pipéridino, du groupe hexaméthylèneimino et du groupe morpholino; et

HX représente HCl ou HBr;

comprenant (a) la désalkylation d'un ou de plusieurs groupes phénoliques d'un composé répondant à la formule

10



dans laquelle :

R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy en C_1-C_4 ;

R^5 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , et

15

HX, R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus,

par réaction avec du BX'_3 , dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome; et

(b) l'isolement du solvate cristallin.

20

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel R^1 représente un groupe hydroxyle, R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino, R^4 représente un groupe méthoxy, R^5 représente un groupe méthyle, HX représente HCl et X' représente un atome de chlore.

5. Solvate cristallin de l'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène présentant le

motif de diffraction des rayons X suivant, obtenu avec le rayonnement du cuivre :

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
2,9028	12,30
2,8302	19,59
2,7544	12,30
2,6366	6,89

6. Solvate cristallin selon la revendication 5, qui est un solvate de 1,2-dichloroéthane ou un solvate de 1,2,3-trichloropropane.

5 7. Solvate cristallin de l'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène présentant le motif de diffraction des rayons X suivant, obtenu avec le rayonnement du cuivre :

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
3,7869	36,25
3,7577	56,16
3,6509	40,62
3,5751	15,65
3,5181	21,52
3,4964	18,53
3,4361	33,60
3,3610	6,21
3,3115	4,95
3,2564	7,36
3,2002	3,80
3,1199	15,77
3,0347	14,84
2,8744	9,67
2,8174	10,82
2,7363	11,51

8. Solvate cristallin selon la revendication 7, qui est un solvate de 1,2-dichloroéthane.

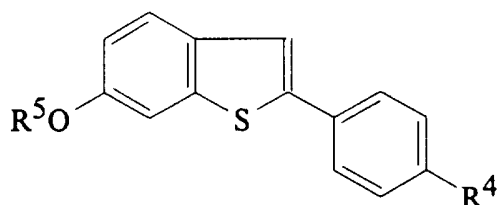
9. Procédé pour préparer de l'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène non-solvaté présentant essentiellement le motif de diffraction des rayons X
5 suivant, obtenu avec le rayonnement du cuivre :

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 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

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
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

comprenant les étapes de :

(a) l'acylation d'un benzothiophène répondant à la formule



5

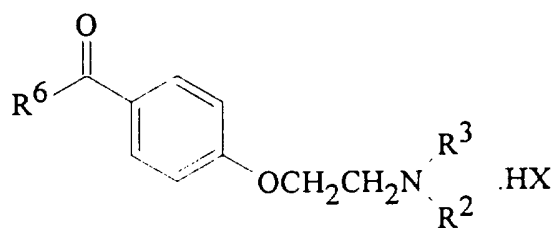
II

dans laquelle :

R^4 représente un groupe alcoxy en C₁-C₄, et

R^5 représente un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec un agent d'acylation répondant à la formule



10

III

dans laquelle :

R^6 représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe hydroxyle,

15

HX représente HCl ou HBr; et

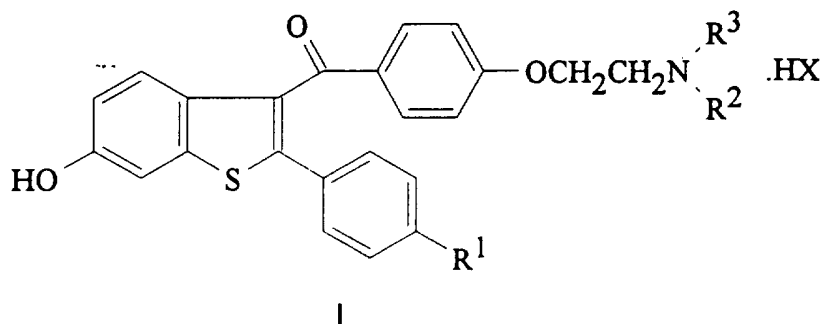
R^2 et R^3 ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino;

en présence de BX'_3 , dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome;

20

(b) la désalkylation des groupes phénoliques du produit d'acylation de l'étape (a) par réaction avec du BX'_3 supplémentaire, dans lequel X' est tel que défini ci-dessus;

(c) l'isolement d'un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



dans laquelle

R^1 représente un groupe hydroxyle; et

5 HX , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus;

(d) la réaction dudit solvate cristallin dans le méthanol, ou dans un mélange de méthanol et d'eau, avec environ un équivalent de base,

(e) l'extraction facultative de la solution de l'étape (d) avec un solvant hydrocarboné aliphatique,

10 (f) l'addition d'environ un équivalent d'acide chlorhydrique à la solution dans le méthanol de l'étape (d) ou (e), et

(g) l'isolement du composé cristallin non-solvaté.

15 10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel R^4 représente un groupe méthoxy, R^5 représente un groupe méthyle, R^6 représente un atome de chlore, HX représente HCl , BX_3 représente BCl_3 , le solvant hydrocarboné aliphatique est l'hexane ou l'heptane, et la base est l'hydroxyde de sodium.

20 11. Procédé pour préparer de l'hydrochlorure de 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-3-[4-(2-pipéridinoéthoxy)benzoyl]benzo[b]thiophène non-solvaté présentant essentiellement le motif de diffraction des rayons X suivant, obtenu avec le rayonnement du cuivre :

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I_0 (x 100)
13,3864	71,31
9,3598	33,16
8,4625	2,08
7,3888	7,57

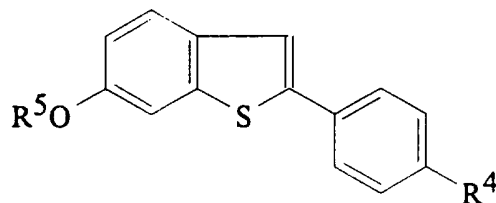
AR

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I_0 (x 100)
6,9907	5,80
6,6346	51,04
6,1717	29,57
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
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

Espacement des lignes d (Angströms)	I/I ₀ (x 100)
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,30

comprenant les étapes de :

(a) l'acylation d'un benzothiophène répondant à la formule



5

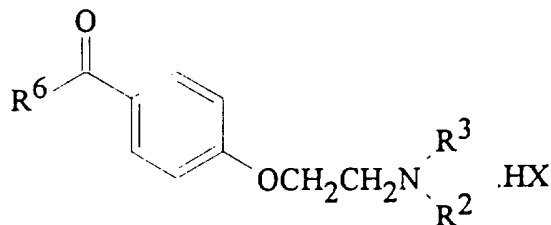
II

dans laquelle :

R⁴ représente un groupe alcoxy en C₁-C₄; et

R⁵ représente un groupe alkyle en C₁-C₄,

avec un agent d'acylation répondant à la formule



10

III

dans laquelle :

R⁶ représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe hydroxyle,

15

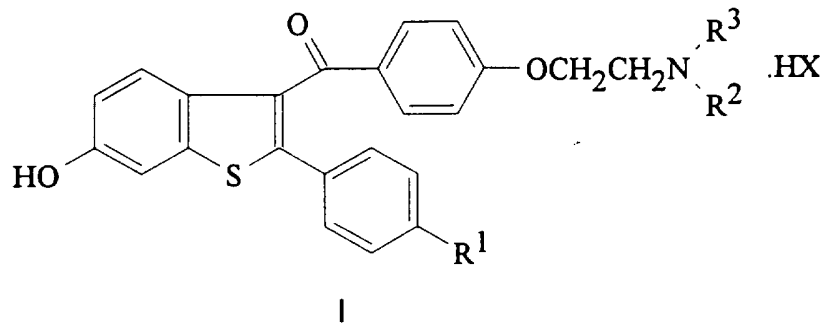
HX représente HCl ou HBr; et

R² et R³ ensemble avec l'atome d'azote adjacent forment un groupe pipéridino;

en présence de BX'₃, dans lequel X' représente un atome de chlore ou un atome de brome;

(b) la désalkylation des groupes phénoliques du produit d'acylation de l'étape (a) par réaction avec du BX'_3 supplémentaire, dans lequel X' est tel que défini ci-dessus;

5 (c) l'isolement d'un solvate cristallin d'un composé répondant à la formule



dans laquelle

R^1 représente un groupe hydroxyle; et

10 HX , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus;

(d) la dissolution du disolvate cristallin dans une solution chaude comprenant du méthanol et de l'eau;

(e) la filtration facultative de la solution de l'étape (d);

(f) la concentration de la solution de l'étape (d) ou (e) par distillation;

15 et

(g) l'isolement du composé cristallin non-solvaté.

12. Procédé selon la revendication 9, dans lequel R^4 représente un groupe méthoxy, R^5 représente un groupe méthyle, R^6 représente un atome de chlore, HX représente HCl , BX'_3 représente BCl_3 .