

五、發明說明()

本發明係有關 3-芳醯基苯並噻吩，含有該等化合物之組合物及彼等在防止骨質流失，治療血膽固醇過高及治療激素依賴性哺乳動物乳癌及子宮癌之用途。

骨質流失之機轉尚不充份了解，但在實務上，該症狀係因新生健康骨之生成與舊骨耗損中之不平衡而傾向於骨組織之淨損所引起。此項骨質流失包括骨內礦物質含量及蛋白質基質組份兩者之降低，及導致主要為股部各骨及前臂及脊椎各骨之增高之骨折率。此等骨折轉而造成一般致病率之升高，身材及活動性之可觀損失，及，許多情況中由併發所造成之死亡率之增高。

骨質流失發生於廣大範圍之病人中，包括絕經後之婦女，經過子宮切除之病人，經由或曾經長期投用皮質類固醇之病人，遭受庫興氏徵候群 (Cushing's syndrome) 之病人，及有性腺發育不良之病人。

不予抑阻之骨質流失可導致骨疏鬆症，一種重大之體力缺失之病症，其主要特徵為骨質量流失（減低之密度及骨空隙擴大）而不減少骨之量，而產生孔隙及脆弱性。

骨疏鬆症最普通類型之一係在絕經後之婦女所發現，單在美國就有影響到估計為 2 千至 2 千 5 百萬婦女。絕經後骨疏鬆症之最大特點為由於卵巢雌激素之生產停止，使骨質大量而快速流失。確實，數據明白支持雌激素有限制骨疏鬆之骨質流失發展之能力，及雌激素補充在美國及許多其他國家已確認為可供絕經後骨疏鬆症之治療。

所有哺乳動物細胞需要膽固醇作為彼等細胞膜之結構組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

份及供非固醇終產物。膽固醇同時亦為供類固醇激素合成所需要。但其極端之特性使得膽固醇在細胞膜中為有用，而其在水中之不溶性，亦使其成為可能之致死性。當膽固醇在不合宜位置累積時，例如在動脈壁內，因其不能輕易被移動而其存在導致動脈粥瘤硬化斑之發展。與低密度脂蛋白相關之血清膽固醇之升高濃度已被證明為動脈粥瘤硬化症之發展及進行之主要構成因素。

在哺乳動物中，血清脂蛋白係由膽固醇連同膽固醇酯類，甘油之酸酯，磷脂及脫輔基蛋白所組成。血清或血漿脂蛋白係由若干部份組成。血漿脂蛋白之主要部份或類別係極低密度脂蛋白(VLDL)，低密度脂蛋白(LDL)，中密度脂蛋白(IDL)，及高密度脂蛋白。此等類別係以在核心中甘油三酸酯及膽固醇酯類相對比例中之大小及密度及在表面上脫輔基蛋白之特性而彼此不同。

在哺乳動物中，血清膽固醇係由外源之飲食來源以及經由內源之合成而獲得。膽固醇之內源合成包括酶一催化反應及一般稱作甲羥戊酸酯途徑(mevalonate pathway)之調節機制之複雜組合。細胞須面對調節甲羥戊酸酯合成之複雜問題，因膽固醇，甲羥戊酸酯代謝作用之大量終產物，係由血漿低密度脂蛋白藉受體媒介之內吞作用而進入細胞，以及自細胞內之合成而獲得。每一細胞必須平衡此等外在及內在來源俾使支持甲羥戊酸酯合成而同時避免固醇之過高累積。此項平衡係經由甲羥戊酸酯合成中至少兩序列之酶，3-羥基-1-甲基戊二醯輔酶A(HMG-COA)合酶及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

HMG-COA 還原酶並及 LDL 受體，之反饋調節而達成，當 LDL 不存在時，哺乳動物細胞保持該兩種酶之高度活性，從而合成甲羥戊酸酯以供產生膽固醇以及非固醇產物。當 LDL 存在時，來自外源之來源，HMG-COA 合酶及還原酶活性被壓制及細胞乃產生較少量之甲羥戊酸酯以供非固醇終產物。

充份之證據顯示血脂蛋白過高症之治療將消除或防止動脈粥瘤硬化之複雜性。除在飲食上以保持正常之體重及減低血漿中脂類之濃度外，治療之策略包括消除加重血脂蛋白過高症之各種因素及投用降低血漿脂蛋白濃度之治療藥劑，不論其為減低脂蛋白之產生或藉增強彼等自血漿中移除之效率。

目前所可獲得治療血膽固醇過高症之有成效之藥劑類係藉抑制 HMG-COA 還原酶，內源之膽固醇合成之速率限制酶，而作用。此類藥劑成競爭方式抑制該酶之活性。最終，此舉降低膽固醇之內源合成及，藉內環境穩定之機制，使血漿膽固醇由 LDL 受體所吸取而回復細胞內之膽固醇平衡。

相對於體內之其他細胞，肝細胞於保持血清膽固醇內環境穩定中扮演一重要角色，其係藉釋出 LDL 之母質及經由受體媒介之 LDL 自血清吸取兩者。在人類及動物模式兩者中顯現相反之相互關連性存在於肝 LDL 受體及 LDL 相關之血清膽固醇含量之間。一般而言，較高之肝細胞受體數量導致較低之 LDL 相關之血清膽固醇含量。釋入肝細胞中之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

膽固醇可作為膽固醇酯類存儲，轉化為膽汁酸及釋入膽管中，或進入氧膽固醇池中。此即為此種氧膽固醇池被認為係與LDL受體之基因及在膽固醇合成途徑中相關之酶類兩者之終產物抑阻相關。

在冠狀心臟病為重大健康問題之人口中，疾病之發生率顯然地女性低於男性。此點在較年輕年齡群中尤其真實，例如在35至44歲年齡層間之男性及女性。

通常，血漿脂蛋白代謝作用係受性腺類固醇之循環濃度所影響。血清雌激素及雄激素濃度之改變，自性腺狀況之變化或自外源之性腺類固醇之投用所導致，係與血清脂蛋白含量之改變相關連。由雌激素及雄激素所導致之改變通常支持該主張，即在脂蛋白中之性差別係由於男性與女性間激素差別之故。

在性腺類固醇及血漿脂蛋白間一般所接受之關係為雄激素降低HDL濃度及增加LDL，因此構成當與女性比較時在男性中觀察到之低HDL及高LDL含量。雌激素在脂蛋白中持有相反之效果，亦即，HDL被升高及LDL降低。在脂蛋白濃度中之此等性類固醇一誘改之差別係認為與男性相比女性之較低心血管疾病發生率之肇因。於絕經後，在女性中雌激素之保護作用即失去，及心血管疾病之發生率趨向男性之含量上升。絕經後之女性攝用雌激素者通常具有較同年齡層不攝取雌激素者較低之心血管疾病發生率。雌激素，特別為經口服方式攝取，可降低血漿LDL含量及升高HDL含量。

五、發明說明()

由雌激素降低 LDL 含量及升高 HDL 含量之機轉迄未明悉。一般而言，脂蛋白之血漿濃度之改變係由其合成率之改變或其分解代謝作用速率之改變所導致。舉例而言，雌激素可藉增加 LDL 與血漿之間隙而降低 LDL 含量，因為雌激素增加在動物中肝 LDL 受體之數量。

坦莫克芬 (Tamoxifen) (1-對-β-二甲基胺基乙氧基苯基-反-1,2-二苯基-丁-1-烯) 係熟知之抗雌激素化合物具有對抗哺乳動物乳癌之活性。參見 The Merck Index, 11版, 1430 (1989)。再者，坦莫克芬類同物亦具有抗雌激素活性，包括對抗哺乳動物乳癌之活性 (美國第 4,623,660 號專利案)。無數其他化合物同樣地顯示抗雌激素活性導致對哺乳動物胸部腫瘤生長之壓制。例如，在美國第 4,133,814 號專利案揭示之 2-苯基-3-芳醯基苯並噻吩及 2-苯基-3-芳醯基苯並噻吩-1-氧化物；美國第 4,230,862 號專利案所敘述之 3-苯基-4-芳醯基-1,2-二氫萘及 1-芳醯基-2-苯基萘；及美國第 4,418,068 號專利案中教導之 6-羥基-2-(4-羥苯基)-3-[4-(2-六氫吡啶基乙氧基)苯醯]苯並[b]-噻吩。

雖然雌激素對骨及血清脂類具有良好之作用，但即使以極低之量長期給藥治療亦會牽連於多種疾病，包括增高子宮癌及乳癌之危險，造成許多女性避免此項治療。最近建議之治療法為尋求減低癌症之危險，例如投用孕激素及雌激素之混合物，此舉導致病人經歷規律性出血，此為大多

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

老年女性所不能接受者，對於與雌激素治療相關之極非所欲之影響及雌激素在扭轉現有骨質流失之有限能力方面之關切，乃有支持發展替代物之需要以供治療骨質流失，血膽固醇過高症及激素依賴性之哺乳動物乳癌及子宮癌，此種替代物需產生所要之效果但不造成非所欲之作用。

藉使用通稱為抗雌激素之化合物其與雌激素受體相互作用以供此種需要之意圖僅具有有限之效能，可能係由於此等化合物通常呈顯混合之催動劑／頡抗劑作用之事實。此即，雖然此等化合物可對抗雌激素與受體之相互作用，但該等化合物本身可在具有雌激素受體之該等組織中導致雌激素反應。因此，某些抗雌激素類會引致與雌激素治療相關之同樣不良作用。

本發明提供各種化合物，含有該等化合物之醫藥製劑及用以抑制骨質流失，治療血膽固醇過高症及治療激素依賴之哺乳動物乳癌及子宮癌之方法而實質上無雌激素治療之相關不良作用，及因此用作對該等疾病及症狀之一種有效及可接受之治療。

本發明提供新穎之具有下式之 3-芳醯基苯並 [b] -噻吩

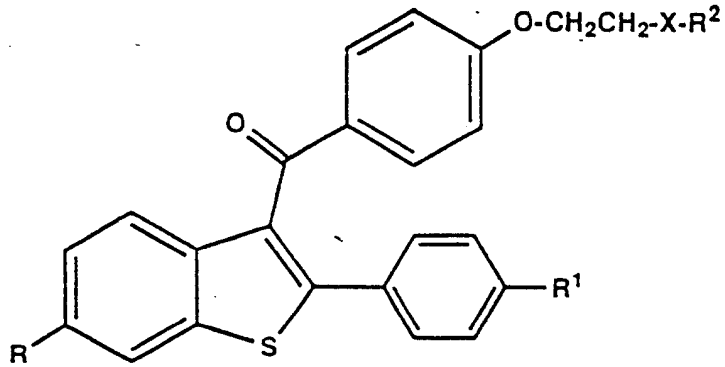
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()



I

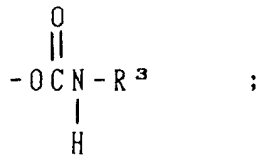
其中

X 係一個鍵或 $-CH_2-$

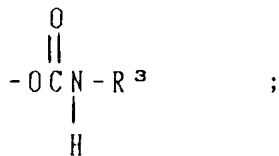
R^2 係選自吡咯啉基，六氫吡啶基或環六甲亞胺之雜環

；

R 係 $OH-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 或



R^1 係 氫，OH，氟，氯， $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 或



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

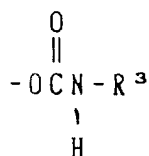
訂

線

五、發明說明 ()

各 R^3 獨立地為 C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 環烷基，未經取代或經取代之苯基，其中該取代基係氟，氯， C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基；

各 n 獨立地為 3，4 或 5；及其醫藥上可接受之鹽類及溶合物；其條件為至少 R 及 R^1 之一係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 或



本發明同時提供包含式 I 化合物，連同醫藥上可接受之載劑，稀釋劑或賦形劑之醫藥製劑。

本發明亦提供防止骨質流失，治療血膽固醇過高症，及治療激素依賴性哺乳動物乳癌及子宮癌之方法，包括對哺乳動物投用治療所需之有效量之依據式 I 之化合物。

式 I 各化合物可至少使用酮 (methanone) 作為分子架構或使用苯並 [b] 噻吩作為分子架構予明白地命名。為供說明之目的，式 I 各化合物係使用一種或兩種分子架構命名如下。

在式 I 化合物說明中使用之一般化學用詞具有彼等一般之意義。舉例言之，「烷基」一詞由其本身或作為其他取代基之部份意指直鏈或支鏈烷基類具有所指明之碳原子數例如甲基，乙基，丙基，及異丙基及較高之同系物及有所

五、發明說明()

指明之異構體。

「烷氧基」一詞意指具有所指明之碳原子數藉氧原子連接之烷基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，及亦包括支鏈結構例如異丙氧基。

式 I 之苯並 [b] 噻吩抑制因內源之雌激素缺乏引起之骨質流失，例如女性由於自然之，外科手術，或其他處理之月經終止後所發生者。在男性中發生之骨密度及質量之減低亦種因於激素失調，及因此亦為依據本發明方法予治療之目標。

式 1 之苯並 [b] 噻吩亦能降低人類中血清膽固醇含量。過量之血清膽固醇可自各種症狀及疾病所導致；包括缺乏內源之雌激素例如在女性中由於自然之，外科手術，或其他處理之月經終止後及有性腺發育不良者所發生。

式 (I) 各化合物當以有效量投用時亦可用於治療激素依賴性哺乳動物乳癌及子宮癌。本文中所用「治療激素依賴性乳癌及子宮癌」一詞意指對哺乳動物中乳癌及子宮癌之存在或生長有不利之影響包括預防措施。該「有效量」一詞意指足以對哺乳動物提供乳癌及子宮癌之預防或治療處理之活性物質之劑量。

該「激素依賴性癌」一詞在本技藝中一般地認識係指該等癌症其生長係受到任何方式之哺乳動物激素之存在，不存在，過多或不足之影響。此等激素包括但不限於雌激素及催乳激素。

式 I 之苯並噻吩類係一系列之非類固醇化合物，該等化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

合物對主要之性標的組織之一般雌激素受體呈現高度親和性。但彼等在該等組織中引致最低之雌激素反應，及實際上用作天然雌激素例如雌二醇之有效拮抗劑。與其他結構上不同之抗雌激素化合物相對照，式 I 之苯並噻吩能在主要之性標的組織中對抗經典之雌激素反應而同時在骨質密度，及血清膽固醇含量上引致雌激素反應。此項二分法顯出在特殊標的細胞上其為高度需要防止骨質流失及治療血膽固醇過高症方面有選擇性之催動劑／拮抗劑活性。因此，目前發現之主要優點係為式 I 之苯並噻吩能抑制骨質流失，及降低血清膽固醇含量，但在主要之性標的組織中不會引致顯著之雌激素反應。因此本發明提供抑制骨質流失及降低血清膽固醇含量之方法，包括對人類投用治療所需之式 I 化合物之一量，該量得以抑制骨質流失及／或降低血清膽固醇含量，但不會顯然影響主要之性標的組織。本發明之較佳各化合物係式 I 之該等其中 R^2 係吡咯啶基或六氫吡啶基；R 係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ ； R^1 係選自氟，氯或 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ ；各 n 獨立地為 3，4 或 5，及醫藥上可接受之酸加成鹽類及溶合物。

特別較宜之各化合物係式 I 之該等其中 R^2 係六氫吡啶基環；R 係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ ； R^1 係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ ；及各 n 獨立地為 3 或 4，及其醫藥上可接受之酸加成鹽類及溶合物。

如上文所述，本發明包括由上述式 I 所界定之各化合物之醫藥上可接受之鹽類。式 I 之化合物可與多種非毒性無

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

機鹼類及非毒性無機及有機酸類之任何種起反應而生成醫藥上可接受之鹽。一般用於製成醫藥上可接受酸加成鹽之酸類係無機酸類例如鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，磷酸，及類似者，及有機酸類例如對一甲苯一磺酸，甲烷磺酸，對一溴一苯基一磺酸，碳酸，琥珀酸，檸檬酸，苯酸，醋酸等。此等醫藥上可接受之鹽類之實例因而係硫酸鹽，焦硫酸鹽，硫酸氫鹽，亞硫酸鹽，亞硫酸氫鹽，磷酸鹽，一氫磷酸鹽，二氫磷酸鹽，偏磷酸鹽，焦磷酸鹽，氯化物，溴化物，碘化物，醋酸鹽，丙酸鹽，癸酸鹽，辛酸鹽，丙烯酸鹽，甲酸鹽，異丁酸鹽，己酸鹽，庚酸鹽，丙炔酸鹽，丙二酸鹽，琥珀酸鹽，辛二酸鹽，癸二酸鹽，富馬酸鹽，馬來酸鹽，丁炔-1,4-二酸鹽，己炔-1,6-二酸鹽，苯甲酸鹽，氫苯甲酸鹽，甲基苯甲酸鹽，二硝基苯甲酸鹽，羥基苯甲酸鹽，甲氧基苯甲酸鹽，酞酸鹽，磺酸鹽，二甲苯磺酸鹽，苯醋酸鹽，苯丙酸鹽，苯丁酸鹽，檸檬酸鹽，乳酸鹽， γ -羥基丁酸鹽，乙醇酸鹽，酒石酸鹽，甲烷磺酸鹽，丙烷磺酸鹽，萘-1-磺酸鹽，萘-2-磺酸鹽，扁桃酸鹽等。較佳之醫藥上可接受之酸加成鹽類係該等用例如鹽酸及氫溴酸之磺酸類製成者，及該等用例如檸檬酸之有機酸類製成者。

鹼基加成鹽類包括該等自非毒性無機鹼類例如銨或鹼或鹼土金屬氫氧化物類，碳酸鹽類，碳酸氫鹽類等衍生者。此等鹼類可用於製備本發明鹽類者因此乃包括氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化銨，碳酸鉀。該等鉀鹽及鈉鹽形式係特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

別合宜。

本發明各化合物可根據已建立之程序製成，例如美國第 4,133,814 號及 4,418,068 號專利案所詳述者，兩案併述於此以供參證。類同化合物之製備實例已於上述美國專利案中提供。一般而言，該方法係以具有 6-羥基及 2-(4-羥基苯基)類之苯並[b]噻吩起始。該起始化合物係予保護，烷化，及隨意除去保護而生成式 I 各化合物。進而式 I 各化合物然後可按需要製成。本發明各化合物之特殊製備法係如下文所述。對於上述方法可有必要之修正以適應特殊取代基之反應官能性。此等修正對精通本技藝人士均屬顯然及易於確定者。

醫藥上可接受之酸加成鹽類係典型地由式 I 化合物與等莫耳量或超量之鹼或酸反應而製成。各反應物通常係在共同溶劑例如二乙醚或苯中混合。鹽一般會在一小時至 10 日內由溶液中沉澱出，及藉過濾或經習用方法將溶劑汽提而分離出。

此外，式 I 之若干化合物可用水或有機溶劑例如乙醇製成溶合物。此等溶合物亦得以在本發明方法中使用。

下列實例將說明本發明各化合物之製備，但非另在任何方面加以限制。

實例 1

[6-(正-丁基磺醯)-2-(4-(正-丁基磺醯)
)苯基] 苯並[b]噻吩-3-基] [4-(2-(1-六

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

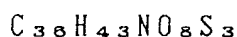
訂

線

五、發明說明 ()

氫吡啶基) 乙氧基] 一苯基] 酮之製備。

將 5.1 克 (10 毫莫耳) [6-羟基-2-(4-羟基苯基)-苯並[b]噻吩-3-基]-[4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮，鹽酸鹽懸浮於 250 毫升無水 THF 中及加入 7.1 克 (70 毫莫耳) 三乙胺。使反應混合物在冰浴中冷卻至 0 °C 及加入 10 毫克二甲基胺基吡啶 (DMAP)。徐緩加入 4.7 克 (30 毫莫耳) 正-丁基磺醯氯。將反應混合物置於氮氣下及使徐緩加溫至室溫及繼續 72 小時，過濾反應混合物及蒸發成油。將油狀殘渣溶解於氯仿中及在矽膠柱上用線型梯度之氯仿至氯仿-甲醇 (19:1;) 溶析施以色層分析。將所要各部份混合及蒸乾而得呈褐色非晶形粉末之 5.60 克標題化合物



MS (FD) m/e = 714 (M+1)

NMR 與建議之結構相符合。

實例 2

[6-(正-丁基磺醯)-2-[4-(正-丁基磺醯)苯基]苯並[b]噻吩-3-基]-[4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]一苯基]酮，鹽酸鹽之製備。

將 5.4 克 (6-(正-丁基磺醯)-2-[4-(正-丁基磺醯)苯基]苯並[b]噻吩-3-基)-[4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]一苯基]酮溶解於醋酸乙酯 (EtOAc) 中及加入用鹽酸飽和之醚溶液直至不再生成沉澱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

物。慢慢倒出該液體及將固體用醚研製。將標題化合物自熱醋酸乙酯結晶而得呈白色粉末之3.74克。

$C_{36}H_{43}NO_8S_3$ —鹽酸

元素分析：	C	H	N
計算值：	57.7	5.88	1.87
實驗值：	57.75	5.93	1.93

NMR 與建議之結構相符合。

實例 3

[6 - (正 - 戊基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 戊基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮之製備。

將 3 克 (5.9 毫莫耳) [6 - 羥基 - 2 - (4 - 羥基苯基) - 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮，鹽酸鹽懸浮於 100 毫升 THF 中及加入 10 毫克 DMAP，隨後加入 3 克 (30 毫莫耳) 三乙胺。將反應混合物在室溫中及於氮氣下攪拌約 20 分鐘。將溶解於 25 毫升 THF 中之 2.5 克 (14.7 毫莫耳) 正 - 戊基磺醯氯徐緩加至攪拌中之反應混合物內。使該反應在室溫中及氮氣下進行 18 小時。過濾反應混合物及真空蒸發移除揮發部份。將所得物質溶解於少量氯仿中及在矽膠柱上用氯仿起始及以氯仿 - 甲醇 (19 : 1 ; 容積比) 為終之線型梯度溶析施以色層分析 (HPLC)。將所要部份經薄層色層分析 (TLC) 加以確定，混合及蒸發而得呈厚油之 3.82 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

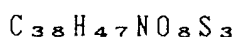
裝

訂

線

五、發明說明()

標題化合物。



NMR 與建議之結構相符合。

MS (FD) $m/e = 743 (M+2)$

元素分析：	C	H	N
計算值：	61.51	6.39	1.89
實驗值：	57.63	6.44	1.50

實例 4

[6 - (正 - 戊基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 戊基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮，鹽酸鹽之製備。

將 3.7 克 [6 - (正 - 戊基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 戊基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮溶解於 25 毫升醋酸乙酯中及加入鹽酸 - 乙醚二乙醚之溶液。生成沉澱物及慢慢倒出液體。將膠狀固體用乙醚研製及於室溫中真空乾燥而得呈白色非晶形及收濕固體之 2.12 克標題化合物。

$C_{38}H_{47}NO_8S_3$ 鹽酸鹽

NMR : 與建議之結構相符合。

元素分析：	C	H	N
計算值：	58.63	6.22	1.80
實驗值：	57.35	6.45	1.38

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

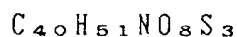
五、發明說明()

實例 5

[6 - (正 - 己基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 己基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮之製備。

將 3 克 (5.9 毫莫耳) [6 - 正 - 己基 - 2 - (4 - 正 - 己基 - 苯基) - 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] - 酮鹽酸鹽懸浮於 250 毫升 THF 中及加入 10 毫克 DMAP, 加入 4 克 (40 毫莫耳) 三乙胺及將反應混合物在室溫中及於氮氣下攪拌約 20 分鐘。將 25 毫升 THF 中之 3.6 克 (19.6 毫莫耳) 正 - 己基磺醯氯徐緩加至反應混合物中。使該反應在室溫中於氮下進行 3 日。將反應混合物真空蒸發及再懸浮於醋酸乙酯中並用水清洗。將有機層藉經由無水硫酸鈉過濾而乾燥及蒸成黃色油。將油溶解於氯仿中及在矽膠柱上用氯仿起始及以氯仿 - 甲醇

(19 : 1 ; 容積比) 為終之線型梯度溶析施以色層分析 (HPLC) 。將所要之部份藉 TLC 予以確定, 混合及蒸發而得呈厚油之 3.14 克標題化合物。



NMR : 與建議之結構相符合。

MS (FD) m/e = 771 (M+1)

元素分析 :	C	H	N
計算值 :	62.39	6.68	1.82
實驗值 :	62.33	6.62	2.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

實例 6

[6 - (正 - 己基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 己基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮，鹽酸鹽之製備。

將 3 克 [6 - [正 - 己基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 己基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮溶解於 20 毫升醋酸乙酯中及加入鹽酸 - 乙醚。生成沉澱物。將反應混合物蒸發成厚油及用乙醚研製數次並在室溫中真空乾燥而得呈白色非晶形收濕性粉末之 1.64 克標題化合物。

NMR: 與建議之結構相符合。

元素分析：	C	H	N
計算值：	59.67	6.50	1.74
實驗值：	59.47	6.59	1.77

$C_{40}H_{51}NO_8S_3$ -鹽酸鹽

實例 7

[6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮，檸檬酸鹽之製備。

將 2 克 (2.8 毫莫耳) [6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮溶解於 200 毫升丙酮中及加入 0.63 克 (3 毫莫耳) 檸檬酸。

五、發明說明 ()

將反應混合物保持於室溫及氮氣下18小時。將反應混合物於50℃真空蒸發。用醚研製反應混合物數次及在室溫中真空乾燥而得呈白色非晶形吸濕性粉之2.35克標題化合物。

元素分析：	C	H	N
計算值：	55.68	5.67	1.55
實驗值：	55.39	5.60	1.60

NMR: 與建議之結構相符合。

實例 8

[6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [3 - (1 - 六氫吡啶基) 丙氧基] - 苯基] 酮之製備。

將 2.5 克 (4.77 毫莫耳) [6 - 羥基 - 2 - (4 - 羥基苯基) 苯並 - [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [3 - (1 - 六氫吡啶基) 丙氧基] - 苯基] 酮鹽酸鹽溶解於 100 毫升 THF 中，加入 3.9 克 (39 毫莫耳) 三乙胺及 10 毫克 DMAP。將反應混合物於室溫中在氮氣下攪拌 15 分鐘。將在 15 毫升 THF 中之 4 克 (25.5 毫莫耳) 正 - 丁基磺醯氮徐緩加入。使反應在室溫中氮下進行 18 小時，藉加入 25 毫升甲醇中止該反應及真空中減量。將粗產物在矽膠柱上用氯仿 - 甲醇 (19 : 1 ; 容積比) 溶析施以色層分析。經 TLC 確定所要之部份，加以混合及蒸成褐色油。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

實例 9

[6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [3 - (1 - 六氫吡啶基) 丙氧基] - 苯基] 酮，鹽酸鹽之製備。

將 (6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] - 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (1 - 六氫吡啶基) 丙氧基] - 苯基] 酮溶解於醋酸乙酯 - 己烷中及將鹽酸氣起泡加入。蒸減反應混合物及將其於矽膠柱上用氯仿及然後用氯仿 - 甲醇 (19 : 1 ; 容積比) 溶析以施行色層分析 (HPLC) 。藉 TLC 確定所要之部份及加以混合及蒸減成褐色非晶形粉末而得 2.5 克標題化合物。

NMR : 與建議之結構相符合。

MS : (FD) $m/e = 728$ (M - HCl)

元素分析：	C	H	N
計算值：	58.14	6.07	1.83
實驗值：	57.90	6.05	1.82

$C_{37}H_{46}NO_8S_3$ - 鹽酸鹽

實例 10

[6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - 丁基磺醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 吡咯啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮之製備。

將 1.5 克 (6 - 羥基 - 2 - [4 - 羥基苯基) 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (1 - 吡咯啶基) 乙氧基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

] 一苯基] 酮鹽酸鹽 (3 毫莫耳) 懸浮於 200 毫升 THF 中。加入 1.5 克三乙胺 (15 毫莫耳) 及 10 毫克 4-N, N-二甲基胺基吡啶。將反應混合物在氮氣下攪拌數分鐘。將 1.56 克正一丁基磺醯氯 (10 毫莫耳) 溶解於 50 毫升 THF 中及於 20 分鐘時段徐緩加至反應混合物內。將反應混合物於室溫中及氮氣下攪拌 18 小時。將反應混合物在真空中蒸成膠狀，將粗產物懸浮於 100 毫升醋酸乙酯中及用碳酸氫鈉溶液清洗及隨後用水清洗。使有機層經由無水硫酸鈉過濾予以乾燥及蒸發成黃色油。最後產物自熱醋酸乙酯-己烷結晶而得 410 毫克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

MS: $m/e = 700 (M+1)FD$

元素分析:	C	H	N
計算值:	60.2	5.86	2.01
實驗值:	59.94	5.94	2.00

MW = 699

$C_{35}H_{41}NO_8S$

實例 11

[6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) - 一苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 吡咯啶基) 乙氧基] - 一苯基] 酮鹽酸鹽之製備。

將 350 毫克 (6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - 丁基磺醯) - 一苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

(1 - 吡咯啶基) 乙氧基] 一 苯基 酮 (0.5 毫莫耳) 溶解於 10 毫升 醋酸 乙酯 中 及 加入 鹽酸 在 醚 中 之 飽和 溶液 , 無 沉澱 物 生成 及 將 反應 混合物 蒸發 成 膠狀 白色 固體 , 用 乙醚 (2 X) 研製 該 產物 , 過濾 及 在 室溫 中 真空 乾燥 而 產生 220 毫克 標題 化合物 。

NMR: 與 建議 之 結構 相符合 。

元素分析 :	C	H	N
計算值 :	57.09	5.75	1.90
實驗值 :	57.27	5.91	1.86

MW = 736,37

C₃₅H₄₁NO₈S₃ - 鹽酸鹽

實例 12

[6 - 羥基 - 2 - [4 - (正 - 丁基 磺醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙氧基] 苯基] 酮 之 製備 。

將 20 克 [6 - 羥基 - 2 - [4 - 羥基 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙氧基] 苯基] 酮 (瑞羅克芬 「Raloxifene」) 鹽酸鹽 (0.04 莫耳) 懸浮於 250 毫升 THF 中 。 加入 10 克 三乙胺 (0.1 莫耳) 及 10 毫克 4 - N , N - 二 甲基 胺 基 吡 啶 。 將 反應 混合物 在 氮 下 攪拌 數 分鐘 。 將 6.25 克 正 - 丁基 磺醯 氯 (0.04 莫耳) 溶解於 25 毫升 THF 中 及 於 20 分鐘 時段 中 徐緩 加至 反應 混合物 中 。 使 該 反應 在 室溫 中 及 氮 下 繼續 5 日 。 將 反應 混合

(請先閱讀請背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

物蒸發成膠及懸浮於醋酸乙酯中，用水連續清洗該醋酸乙酯混合物，用碳酸氫鈉及水稀釋。將該醋酸乙酯溶液經由無水硫酸鈉過濾予以乾燥及蒸發成非晶形固體。將所得固體溶解於50毫升二氯甲烷中及在矽膠柱上用氯仿至氯仿-甲醇(19:1)(容積比)之線型梯度溶析施以色層分析(HPLC)。將4部份藉TLC予以確定及真空中蒸發成非晶形固體：

部份 A： [6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - 2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮， 5.43克

部份 B： [6 - 羥基 - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮， 2.19克

$R_f = 0.50$ ，矽膠，氯仿-甲醇(19:1)容/容

部份 C： [6 - 正 - 丁基磺醯 - 2 - (4 - 羥基苯基) 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮， 3.60克

$R_f = 0.41$ ，矽膠，氯仿-甲醇(19:1)容/容

部份 D： 瑞羅克芬 (Raloxifene)， 3.94克

將所有部份 B 溶解於熱醋酸乙酯中及加入己烷及結晶出標題化合物而得 1.89克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

MS: $m/e = 594 (M+1)FD$

元素分析:	C	H	N
計算值:	64.8	5.90	2.36
實驗值:	64.85	6.07	2.49

$C_{32}H_{35}NO_6S_2$

實例 13

[6 - 經基 - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽之製備。

將 1.7 克 [6 - 經基 - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙氧基] - 苯基] 酮 (2.86 毫莫耳) 溶解於醋酸乙酯中及加入飽和之鹽酸 - 乙醚溶液。生成厚白色沉澱物。將液體慢慢倒出。用乙醚 (2 X) 研製餘留之固體及使乾燥而得呈白色非晶形粉之 1.57 克標題化合物。

NMR: 與建議之結構相符合。

元素分析:	C	H	N
計算值:	60.99	5.76	2.22
實驗值:	61.17	5.88	2.27

MW = 630.23

$C_{32}H_{35}NO_6S_2$ - 鹽酸鹽

MS: $m/e = 594 (M - 鹽酸) F.D.$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

實例 14

[6 - 正 - 丁基磺醯 - 2 - [4 - 羥基苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮之製備。

將得自實例 17 之所有部份 C 溶解於 50 毫升熱醋酸乙酯及己烷中。未產生結晶作用。將溶劑真空蒸發而得呈油狀白色固體之 3.17 克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

MS: $m/e = 594 (M+1)FD$

元素分析：	C	H	N
計算值：	64.8	5.90	2.36
實驗值：	64.37	5.87	2.28

MW = 593

$C_{32}H_{35}NO_6S$

實例 15

[6 - 正 - 丁基磺醯 - 2 - [4 - 羥基苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽之製備。

將 3 克 [6 - 正 - 丁基磺醯 - 2 - [4 - 羥基苯基] - 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮溶解於 50 毫升醋酸乙酯中及加入飽和以鹽酸之乙醚溶液。生成厚白色沉澱物及將液體慢慢倒出。將固體用乙醚研製 (2 X) 及使乾燥。此舉產生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

呈白色非晶形粉末之2.51克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

元素分析：	C	H	N
計算值：	60.99	5.76	2.22
實驗值：	60.71	5.84	2.21

MW = 630.23

$C_{32}H_{35}NO_6S_2$ —鹽酸鹽

MS: m/e = 594 (M—鹽酸鹽)F.D.

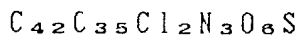
實例 16

[6 — [N — (4 — 氯 苯 基) 胺 基 甲 醜] — 2 — [4 — [N — (4 — 氯 苯 基) 胺 基 甲 醜] 苯 基] 苯 並 [b] 噻 吩 — 3 — 一 基] [4 — [2 — (1 — 六 氫 吡 啶 基) 乙 氧 基] — 苯 基] 酮 之 製 備 。

將 5.56 克 (10.7 毫 莫 耳) [6 — 羥 基 — 2 — (4 — 羥 基 苯 基) 苯 並 [b] 噻 吩 — 3 — 一 基] — [4 — [2 — (1 — 六 氫 吡 啶 基) 乙 氧 基] 苯 基] 酮 溶 解 於 200 毫 升 無 水 THF 中 及 加 入 5.45 克 (35.2 毫 莫 耳) 4 — 氯 苯 基 異 氰 酸 酯 。 將 反 應 混 合 物 在 室 溫 中 於 氮 氣 下 攪 拌 。 於 18 小 時 後 ， 藉 真 空 蒸 發 移 除 溶 劑 ， 及 再 溶 解 於 氯 仿 中 ， 使 氯 仿 溶 液 冷 卻 至 -20 ℃ 達 24 小 時 及 濾 除 生 成 之 沉 澱 物 。 將 餘 留 之 溶 液 在 矽 膠 柱 上 用 氯 仿 而 以 氯 仿 — 甲 醇 為 終 之 線 型 梯 度 (19 : 1) (容 積 比) 溶 析 施 行 色 層 分 析 (水 預 備 500 , HPLC) 。 將 所 要 之 部 份 藉 TLC 確 定 ， 予 以 混 合 及 蒸 乾 而 產 生 呈 褐 色 非 晶

五、發明說明 ()

形粉末之4.01克標題化合物



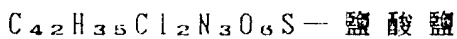
元素分析：	C	H	N
計算值：	64.6	4.48	5.38
實驗值：	65.69	4.81	4.83

MS (FD) m/e = 779, 781

實例 17

[6 - [N - (4 - 氯苯基) 胺基甲醯] - 2 - [4 - [N - (4 - 氯苯基) 胺基甲醯] 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮鹽酸鹽之製備。

將4.01克 [6 - [N - (4 - 氯苯基) 胺基甲醯] - 2 - [4 - [N - (4 - 氯苯基) 胺基甲醯] 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮溶解於200 毫升醚中及加入少量THF 以影響溶液。加入用鹽酸飽和之醚溶液直至不再生成沉澱物。將反應混合物蒸乾及用醚研製數次。試圖自熱醋酸乙酯及絕對乙醇使該鹽結晶，確實成功。蒸發溶劑產生呈褐色非晶形粉末之2.58克標題化合物。



元素分析：	C	H	N
計算值：	61.73	4.44	5.14
實驗值：	57.43	4.29	4.19

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

NMR : 與建議之結構相符合及含有不測定量之溶劑。

實例 18

[6 - (N - 正 - 丁基胺基甲醯) - 2 - [4 - (N - 正 - 丁基胺基甲醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮之製備。

將 4.47 克 (9 毫莫耳) [6 - 羥基 - 2 - (4 - 羥基苯基) 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮溶解於 250 毫升 THF 中及加入 4 克 (40 毫莫耳) 正 - 丁基異氰酸酯。使在室溫中氮下之反應混合物反應 72 小時。該反應混合物於此時段終了時已蒸發及將殘渣溶解於微量氯仿中。將此溶液在矽膠柱上用氯仿至氯仿 - 甲醇 (19 : 1) 之線型梯度溶析施行色層分析 (HPLC) 而得呈褐色非晶形粉末之 4.87 克標題化合物。

元素分析：	C	H	N
計算值：	67.73	6.75	6.52
實驗值：	66.43	6.67	6.24

MS (FD) m/e = 672 (M+1)

NMR 與建議之結構相符合。

實例 19

[6 - (N - 甲基胺基甲醯) - 2 - [4 - (N - 甲基胺基甲醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮之製備。

製備3克(5.9毫莫耳)[6-羥基-2-(4-羥基苯基)]苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮鹽酸鹽在250毫升無水THF中之懸浮液。在此懸浮液中加入2克(10毫莫耳)三乙胺及將該反應混合物在室溫中於氮氣下攪拌約15分鐘，在攪拌之混合物中加入5.8克(20毫莫耳)甲基異氰酸酯。使該反應繼續36小時。過濾該反應混合物及真空蒸乾。將殘渣溶解於30毫升氯仿中及在矽膠柱上用氯仿至氯仿-甲醇(19:1)溶劑之線型梯度溶析施行色層分析(HPLC)。將各部份藉TLC分析及混合各所要部份及真空蒸乾而得呈非晶形粉末之2.2克標題化合物。

NMR：與建議之結構相符合。

IR：3465, 2942, 1741 cm^{-1} (CHCl_3)

MS：m/e = 588 (M+1) FD

$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

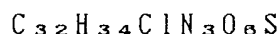
五、發明說明()

實例 20

[6 - (N - 甲基胺基甲醯) - 2 [4 - (N - 甲基胺基甲醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽之製備。將 2 克 [6 - (N - 甲基胺基甲醯) - 2 [4 - (N - 甲基胺基甲醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮溶解於 20 毫升醋酸乙酯中及加入鹽酸一醚之溶液。生成白色沉澱物。將反應混合物真空蒸乾。將固體自丙酮 - 醋酸乙酯結晶，過濾及用醋酸乙酯清洗及乾燥而得 1.98 克標題化合物。

NMR: 與建議之結構相符合。

元素分析：	C	H	N
計算值：	61.58	5.49	6.73
實驗值：	61.25	5.96	5.97



實例 21

[6 - (N - 乙基胺基甲醯) - 2 [4 - (N - 乙基胺基甲醯) - 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮之製備。

將 4 克 (7.85 毫莫耳) [6 - 羥基 - 2 - [4 - 羥基苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽懸浮於 250 毫升無水 THF 中及加入 3 克 (30 毫莫耳) 三乙胺。將反應混合物在室溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

中氮下攪拌15分鐘。加入1.67克(23.5毫莫耳)乙基異氰酸酯。於24小時後，藉TLC檢驗該反應及未完成。加入另外之4.5克異氰酸酯。於96小時後，過濾反應混合物及按實例19施行色層分析而產生呈白色非晶形粉末之4.23克標題化合物。

NMR: 與建議之結構相符合。

MS: $m/e = 616 (M+1)FD$

$C_{34}H_{37}N_3O_6S$

實例 22

[6-(N-乙基胺基甲醯)-2-[4-(N-乙基胺基甲醯)苯基]苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮鹽酸鹽之製備。

本化合物係實質上按實例20相同之程序製備，而產生3.58克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

元素分析：	C	H	N
計算值：	62.61	5.87	6.44
實驗值：	62.33	6.16	6.41

$C_{34}H_{38}ClN_3O_6S$

實例 23

[6-(N-異丙基胺基甲醯)-2-[4-(N-異丙基胺基甲醯)苯基]苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

(1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮之製備。

將 4 克 (7.85 毫莫耳) [6 - 經基 - 2 - (4 - 經基苯基) - 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - { 2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽懸浮於 250 毫升無水 THF 中及加入 3 克 (30 毫莫耳) 三乙胺。將反應混合物於室溫中氮下攪拌 15 分鐘，加入 2.77 克 (32.6 毫莫耳) 異丙基異氰酸酯。於 24 小時後，藉 TLC 檢驗該反應是否完成，發現未完成。加入另外之 10.8 克 (130.4 毫莫耳) 異氰酸酯及使該反應繼續另外 96 小時。實質上依據實例 19 所述程序分析之化合物而得呈褐色非晶形粉末之 4.01 克標題化合物。

NMR : 與建議之結構相符合。

MS: $m/e = 644 (M+1) FD$

$C_{36}H_{41}N_3O_6S$

實例 24

[6 - (N - 異丙基胺基甲醯) - 2 - { 4 - (N - 異丙基胺基甲醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] - [4 - { 2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽之製備。

本化合物係實質上按照實例 20 之程序製備而得呈白色結晶粉末之 3.58 克標題化合物。

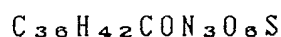
NMR : 與建議之結構相符合。

元素分析 : C H N

五、發明說明()

計算值： 63.56 6.22 6.18

實驗值： 63.63 6.52 5.95



實例 25

[6 - (N - 環己基胺基甲醯) - 2 [4 - (N - 環己基胺基甲醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮之製備。

將 3 克 (5.9 毫莫耳) [6 - 經基 - 2 - (4 - 經基苯基) - 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽懸浮於 250 毫升無水 THF 中及加入 2 克 (20 毫莫耳) 三乙胺。將反應混合物在室溫中氮下攪拌 15 分鐘，加入 14.5 克 (105 毫莫耳) 環己基異氰酸酯。使該反應繼續 48 小時，然後加入另外之 20 毫莫耳異氰酸酯。於再 24 小時後，實質上按實例 19 之程序分析所要之產物而得呈褐色非晶形粉末之 4.07 克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

MS: $m/e = 724 (M+1) FD$



實例 26

[6 - (N - 環己基胺基甲醯) - 2 [4 - (N - 環己基胺基甲醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩基 - 3 - 基] [4 - [2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

— (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙 氧 基] 苯 基] 酮 鹽 酸 鹽 之 製 備 。

將 3.9 克 6 - (N - 環 己 基 胺 基 甲 醯) - 2 [4 - (N - 環 己 基 胺 基 甲 醯) 苯 基] 苯 並 [b] 噻 吩 基 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙 氧 基] 苯 基] 酮 實 質 上 藉 實 例 20 所 述 之 同 一 程 序 轉 化 為 其 鹽 酸 鹽 及 自 熱 醋 酸 乙 酯 結 晶 。 此 舉 產 生 呈 白 色 粉 末 之 3 克 標 題 化 合 物 。

NMR : 與 建 議 之 結 構 相 符 合 。

元 素 分 析 :	C	H	N
計 算 值 :	66.35	6.63	5.53
實 驗 值 :	66.32	6.92	5.62

$C_{42}H_{50}ClN_3O_6S$

實 例 27

[6 - (N - 苯 基 胺 基 甲 醯) - 2 [4 - (N - 苯 基 胺 基 甲 醯) 苯 基] 苯 並 [b] 噻 吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙 氧 基] 苯 基] 酮 之 製 備 。

將 3 克 (5.9 毫 莫 耳) [6 - 羥 基 - 2 (4 - 羥 基 苯 基) 苯 並 [b] 噻 吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六 氫 吡 啶 基) 乙 氧 基] 苯 基] 酮 鹽 酸 鹽 懸 浮 於 250 毫 升 無 水 THF 中 及 加 入 2 克 (20 毫 莫 耳) 三 乙 胺 。 將 反 應 混 合 物 在 室 溫 中 氮 下 攪 拌 15 分 鐘 ， 加 入 15 毫 升 苯 基 異 氰 酸 酯 及 使 反 應 繼 續 96 小 時 ， 加 入 另 外 之 5 毫 升 異 氰 酸 酯 。 於 再 48 小 時 後 ， 過 濾 反 應 混 合 物 及 蒸 發 成 油 。 將 該 油 用 庚 烷 研 製 及 慢 慢 倒

五、發明說明()

出液體。將油溶解於氯仿中及於矽膠柱上用氯仿至氯仿—
 甲醇(19:1)之線型梯度溶析施行色層分析(HPLC)。

混合所要之部份及蒸發成油而得3.31克標題化合物。

NMR 與建議之結構相符合。

MS: $m/e = 711$ 及若干212 (二苯基脲)

$C_{42}H_{37}N_3O_6S$

實例 28

[6-(N-苯基胺基甲醯)-2-[4-(N-苯基胺基
 甲醯)苯基]苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-
 六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮鹽酸鹽之製備。將
 3.2克[6-(N-苯基胺基甲醯)-2-[4-(N-苯
 基胺基甲醯)苯基]苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-
 (1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮溶解於醋酸乙酯
 中及予以過濾。將鹽酸一醚加入該溶液內及生成白色沉澱
 物。慢慢倒出液體。將固體溶解於少量丙酮中及過濾，然
 後將其蒸乾而得呈褐色非晶形粉末之270毫克標題化合物。

元素分析：	C	H	N
計算值：	67.42	5.12	5.62
實驗值：	67.51	5.37	5.50

$C_{42}H_{38}ClN_3O_6S$

精通本技藝人士實質上可按上述程序製成式 I 各化合物

五、發明說明 ()

。如上文所述，本發明化合物係用於骨質流失，降低血清膽固醇含量及治療激素依賴性哺乳動物乳癌及子宮癌。因此，本發明之另外具體實例係用以抑制骨質流失，降低血清膽固醇及治療激素依賴性乳癌及子宮癌之方法，其法係藉對哺乳動物投用以治療骨質流失抑制，血清膽固醇降低或激素依賴性乳癌或子宮癌抑制劑量（有效量）所需之依據式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶合劑。

本文所用「有效量」一詞係意指本發明化合物之一量，該量乃能抑制骨質流失，降低血清膽固醇含量或抑制激素依賴性乳癌及子宮癌者。本發明各方法依適當狀況包括醫藥治療及／或預防治療依據本發明投用特定劑量之化合物以獲得治療及／或預防之效果當然將由與病例相關之特定環境而定包括例如所投用之化合物，投用之途徑及所治療之症狀。一典型之每日劑量將為含有自約 0.1 毫克／公斤至約 1000 毫克／公斤體重無毒性劑量含量之本發明活性化合物，單獨投用或與雌激素投用或與雌激素混合投用。較佳之每日劑量一般將自約 0.5 至約 600 毫克／公斤及理想者為自約 1.0 至約 300 毫克／公斤。一般而言，雌激素之可接受及有效之每日劑量將自約 0.01 至約 4.0 毫克，及更普遍者自約 0.1 至約 2.0 毫克。

本發明之方法可用於男性，以及女性。雌激素反應實質上之不存在使男性使用本發明方法無雌激素或雌激素催動劑例如男乳房增殖之女性化反應之徵象。但較佳者本發明

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 ()

方法係用於女性，尤特殊者為雌激素缺乏之女性。預期之骨質流失係以靜態之骨量之骨質量減失例如骨疏鬆症及克興氏病症。雌激素缺少可自然發生，例如絕經後或外科手術。正從事或已經長期投用皮質類固醇之病人及該等具有性腺發育不良之病人亦可使用本發明各化合物，製劑及方法。

各化合物可由不同之途徑投用包括口服，直腸，經皮，皮下，靜脈內，肌肉內及鼻內投用。本發明各化合物較宜於在投藥前調劑。因此，本發明之另一具體實例係為醫藥之製劑包括有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶合物，單獨或與雌激素混合，及醫藥上可接受之載劑，稀釋劑或賦形劑。

此類製劑之活性成份包括按製劑之重量計之 0.1% 至 99.9%。「醫藥上可接受」意指該載劑，稀釋劑或賦形劑及須與製劑中之其他成份相容及對接受者無害。

本醫藥用製劑係藉已知之程序使用熟知及易於獲得之成份製成。於製造本發明組合物中，該活性成份通常將與載劑摻合，或由載劑稀釋，或在載劑內包封而可呈膠囊，小藥囊，紙或其他容器之形式。當該載劑係用作稀釋劑時，其可為固體，半固體或液體物質而作用為供活性成份之載體，賦形劑或媒質。因此，該等組合物可呈下列形式：片劑，丸劑，粉末，錠劑，小藥囊，扁囊，醃劑，懸浮液，乳液，溶液，糖漿，氣溶劑，（呈固體或液體媒質），軟及硬膠囊，栓劑，滅菌注射溶液，滅菌包裝粉末等。供局

五、發明說明 ()

部投藥用設計之典型製劑係軟膏，乳劑，膠，及乳液，含有例如高達按重量計10%之活性化合物。

下列製劑實例係僅供說明及非旨在任何方面限制本發明範圍。「活性成份」當然意指依據式 I 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

製劑 1

硬式膠囊係使用下列成份製成：

	<u>數量(毫克/膠囊)</u>
活性成份	250
澱粉、乾燥	200
硬脂酸鎂	<u>10</u>
總量	460毫克

製劑 2

片劑係使用下列成份製成：

	<u>數量(毫克/片)</u>
活性成份	250
微晶纖維素	400
發煙之二氧化矽	10
硬脂酸	<u>5</u>
總量	665毫克

該等組份經摻合及壓縮而形成每片重665毫克之片劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

製劑 3

氣溶劑溶液係使用下列組份製成：

	重 量
活性成份	0.25
乙醇	25.75
推進劑 22 (氯二氟甲烷)	<u>70.00</u>
總量	100.00

將活性化合物與乙醇混合及將混合物加至一部份推進劑 22 中，冷卻至 -30°C 及移轉至一填充裝置。然後將所需之量讀入一不銹鋼容器內及用推進劑之餘部份稀釋。然後配置容器之閥裝置。

製劑 4

片劑，每片含有 60 毫克活性成份，製備如下：

活性成份	60 毫克
澱粉	45 毫克
微晶纖維素 (呈在水中之 100% 溶液)	4 毫克
羧甲基鈉澱粉	4.5 毫克
硬脂酸鎂	0.5 毫克
滑石	<u>1 毫克</u>

五、發明說明 ()

總量 150 毫克

將活性成份，澱粉及纖維素通過 45 號篩孔美國篩及徹底混合。將含有聚乙炔吡咯酮之水液與所得之粉末混合，及使該混合物通過 14 號篩孔美國篩。將由此產生之顆粒在 50℃ 乾燥及通過 18 號篩孔美國篩。預行將羧甲基鈉澱粉，硬脂酸鎂及滑石通過 60 號篩孔美國篩，然後加至顆粒中，於混合後，在一製片機中壓縮而製成每片重 150 毫克之片劑。

製劑 5

膠囊，每個含 80 毫克活性成份，係製備如下：

活性成份	80 毫克
澱粉	59 毫克
微晶纖維素	59 毫克
硬脂酸鎂	<u>2 毫克</u>
總量	200 毫克

將活性成份，纖維素，澱粉及硬脂酸鎂摻合，通過 45 號篩孔美國篩及填入 200 毫克量之硬式膠囊中。

製劑 6

栓劑，每個含 225 毫克活性成份，係製備如下：

五、發明說明()

活性成份	225毫克
飽和脂肪酸甘油酯	<u>2,000毫克</u>
總量	2,225毫克

將活性成份通過60號篩孔美國篩及懸浮於預行用最低必需熱度熔融之飽和脂肪酸甘油酯中。然後將混合物傾入標稱2克容量之栓劑模具中及使其冷卻。

製劑 7

懸浮液，每5毫升劑量含50毫克活性成份，係製備如下

活性成份	50毫克
羧甲基鈉纖維素	50毫克
糖漿	1.25毫升
苯酸溶液	0.10毫升
滋味劑	所需量
色劑	所需量
純化之水至總量	5毫升

使活性成份通過45號篩孔美國篩及與羧甲基鈉纖維素及糖漿混合以形成平滑之膏。將苯酸溶液，滋味劑及色劑用一部份水稀釋及加入並予攪拌。然後加入足量之水以製成

五、發明說明 ()

所需之量。

製劑 8

一種靜脈內製劑可製備如下：

活性成份	100毫克
等滲之鹽水	1,000毫升

上述成份之溶液一般係以每分鐘 1 毫升之速率靜脈投用於病人。

下列鑑定係於絕經後骨質疏鬆症之類型中進行，其中確定對於末梢股骨密度及血清膽固醇上不同之治療效果。

骨密度

自查理士河實驗室 (Charles River Laboratories) (Portage, MI) 獲得 75 日大之雌性史潑拉道萊 (Sprague Dawley) 大鼠 (重量範圍 225 至 275 克)。彼等以三隻之各組飼養及隨意接近食物 (約 1% 鈣含量) 及水。室溫保持於 $22.2^{\circ} \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ 於最低相對溫度 40%。室中光時段係 12 小時光亮及 12 小時黑暗。

於抵達一週後，將大鼠於麻醉下從事兩側卵巢切除 (44 毫克/公斤 Ketamine 及 5 毫克/公斤 Xylazine (Butler, Indianapolis, IN) 肌肉下投用)。於施手術之日自麻醉恢復後開始用載體，雌激素，或式 I 化合物治療。口服劑

五、發明說明()

係由 0.5 毫升 10% 羧甲基纖維素 (CMC) 以灌食行之。體重係於手術時及其後每週確定及劑量係以體重之改變予以調整。載體或雌激素治療之卵巢切除 (OVX) 大鼠及未行卵巢切除 (未施行) 之大鼠以每實驗組平行評估以用作負及正對照。

對大鼠每日治療達 35 日 (每治療組 6 隻鼠) 及於第 36 日藉二氧化碳窒息予以犧牲, 在某些情況中, 於二氧化碳犧牲前自麻醉 (ketamine/xylazine) 之大鼠收集心臟之血液樣品 (供膽固醇分析)。35 日之時段足以在骨密度中達最大之減低, 如本文述測定。在犧牲時, 將子宮均移除, 無外部組織解剖, 於確定濕重量前將流體含量排除以便證實與完全卵巢切除相關之雌激素缺乏。子宮重量通常對應於卵巢切除而減少約 75%。然後將子宮置於 10% 中和緩衝之甲醛液中以供其後之組織學分析。

將各右股骨切除及在自膝蓋骨槽 1 毫米處用單光子吸收計於末梢幹骨後端處掃描。光密度計測量之結果代表作為骨礦物含量與骨寬度之一函數之骨密度之計算。

血清膽固醇 (4 一日驗定)

自查理士河實驗室 (Portage, MI) 獲得 75 日大雌性史潑拉道萊大鼠 (重量範圍 200 至 225 克)。將該等動物兩側卵巢切除 (OVX) 或暴露於查理士河實驗室之謝姆 (Sham) 外科手術程序, 然後於一週後裝運。於抵達後, 彼等以每籠 3 或 4 只之各組飼養於金屬掛籠中及隨意接近食物 (含約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

0.5 之鈣) 及水達一週，室溫維持於 $22.2^{\circ} \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ 與最低相對溫度 40%。室中之光時段係 12 小時光亮及 12 小時黑暗。

劑量治療法 / 組織 收集 於一週之環境適應期後 (因此，於卵巢切除後兩週) 開始每日劑量之試驗化合物。所有化合物均係以 1 毫升 / 公斤體重口服投用，除非另有說明者外。 17β - 雌二醇係於 20% 聚乙二醇載劑中作皮下投藥， 17α 乙炔基雌二醇 及試驗化合物係在 1% 羧甲基纖維素或 20% 環糊精中之懸浮液以口服投藥，除非另有說明者外。各動物係每日投藥達 4 日。於 4 日後將投藥治療之動物稱量體重及用 ketamine:xylazine (2 : 1 , 容 / 容) 混合物予以麻醉及藉心臟穿刺收集血樣。然後將動物用二氧化碳窒息予以犧牲及經由中線切開移出子宮並確定濕重。

膽固醇分析 使血樣在室溫中凝塊 2 小時，及在 3000rpm 中離心作用達 10 分鐘後獲得血清。血清膽固醇係使用 Boehringer Mannheim Diagnostics 高性能膽固醇驗定予以確定。簡言之，膽固醇係經氧化為膽固 - 4 - 烯 - 3 - 酮及過氧化氫。然後使過氧化氫與酚及 4 - 胺基非那等於過氧化物酶之存在中反應而產生對 - 苯醌亞胺染料，將其於 500 納米以分光光度測度方式讀出。然後對照一標準曲線計算出膽固醇濃度，整個驗定係使用 Biomek

五、發明說明 ()

Automated Workstation 自動完成。

子宮嗜伊紅體過氧化物酶驗定 得自骨密度及血清膽固醇檢定兩者之子宮係保持於 4 °C 直至酶催化分析之時間。然後將子宮在含有 0.005% 三通 (Triton) X - 100 之 50 納莫耳 Tris 緩衝液 (pH - 8.0) 50 容量中均化。於在 Tris 緩衝液中加入 0.01% 過氧化氫及 10 毫莫耳鄰一苯二胺 (最後濃度)，觀察到於 450 納米吸收率之增加達一分鐘。子宮中嗜伊紅體之存在係顯示化合物雌激素活性。15 秒間隔之最大速率係在反應曲線之起始直線部份予以確定。

各化合物之來源 17 β - 雌二醇，及 17 α 乙炔基雌二醇係自西格馬化學公司 (Sigma Chemical Co. St. Louis MO.) 獲得。

統計： 所有之實驗組係由 5 或 6 只動物組成。統計之比較係使用單向自由度分析施行，及當統計意義顯示 (P \leq 0.05) 時，意義係由此後範圍分析所分開。結果係以與載體處理之卵巢切除 (OVX) 對照組比較計算之百分率 (%) 改變予以報告。

在美國第 4,418,068 號專利案中揭示之 [6 - (甲基磺醯氧基) - 2 - [4 - (甲基磺醯氧基) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽；及 [6 - (苯基磺醯氧基) - 2 - [4

五、發明說明 ()

一 (苯基磺醯氧基) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽之製備係作為在該專利案中揭示之所要化合物合成中用作羥基 - 保護之中間物者。此等中間物係經製成及亦在上述之試驗系統中予以評鑑。

該 4 - 日評鑑之結果係列於表 1 及 35 - 日評鑑列於表 2。表 3 及 4 所列結果係自美國第 4,418,068 號專利案之受保護中間物使用同一評鑑程序及在本發明範圍外之磺化類似物上獲得者，其中，根據式 I，R 及 R¹係 -OSO₂-(CH₂)_n-CH₃ 及 n 係 2 或 6；X 係一個鍵；及 R²係六氫吡啶基 (僅 4 - 日評鑑)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

表 1

4日卵巢切除

實例 編號	劑量 (毫克/公斤)	子宮重量 (增加%)	嗜伊紅體過氧化物酶 (最高速率)	血清膽固醇 (減低%)
1	0.1	-7.2	5.2	32.0
	1	-8.9	5.6	44.8
	10	-6.4	5.0	65.2
2	0.01	0	4.2	0
	0.1	22.4	4.2	32.9
	1	32.6	5.2	58.0
	10	27.6	7.0	69.9
4	0.1	-8.4	5.2	-10.9
	1	-1.3	3.2	14.7
	10	24.2	5.6	37.7
6	0.1	-11.8	3.8	29.7
	1	-11.8	4.1	15.1
	10	10.1	4.4	26.6
9	0.1	19.5	4.7	31.7
	1	43.9	7.3	52.0
	10	56.1	22.9	73.0
11	0.1	2.8	14.9	33.4
	1	17.7	14.4	61.7
	10	22.3	10.1	62.3
13	0.1	33.3	7.7	44.4
	1	12.5	7.6	72.0
	10	25.0	5.5	75.2
15	0.1	6.3	5.3	72.7
	1	16.7	4.8	69.9
	10	-2.0	5.3	72.1
20	0.01	16.7	5.3	24.3
	0.1	19.0	4.9	23.0
	1	45.2	10.7	52.0
22	0.1	48.8	3.1	43.8
	1	35.1	3.7	65.5
	10	41.8	1.2	63.0
24	0.1	34.9	4.8	28.2
	1	42.3	7.1	56.1
	10	50.5	5.3	55.7
26	0.1	13.0	3.5	12.2
	1	23.7	4.6	51.3
	10	14.4	5.2	52.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

表 2

35—日 卵 巢 切 除

實例 編號	劑量 (毫克/公斤)	骨礦物含量 (%受保護)	子宮重量 (%增加對 卵巢切除)	血清膽固醇 (%減低對 卵巢切除)
2	0.01	-40	14.4	0.9
	0.1	-17.5	49.0	16.4
	1.0	-7.5	71.2	30.7
	10.0	50	73.5	48.2
4	0.01	10.7	-1.0	2.3
	0.1	14.7	-4.8	-37
	1.0	41.3	74.8	-24
	10.0	54.2	83.3	51.3
6	0.01	6.7	13.4	-1.5
	0.1	10.0	16.2	-15.8
	1.0	0	27.6	-11.6
	10.0	40.0	77.6	-2.0
20	0.01	-2.1	38.6	45.0
	0.1	20.8	89.2	42.6
	1.0	12.5	78.4	57.7
	10.0	25	90.6	53.6
22	0.01	-24.4	-2.3	9.2
	0.1	6.7	55.0	31.9
	1.0	44.4	48.4	53.5
	10.0	42.2	48.8	59.5
24	0.01	-24.4	4.2	19.9
	0.1	33.3	40.0	30.6
	1.0	31.1	81.6	49.6
	10.0	64.4	42.0	50.5
26	0.01	0	1.3	0.5
	0.1	-29.2	41.1	39.4
	1.0	54.2	96.9	51.8
	10.0	50.0	62.5	45.0
28	0.01	-0.6	13.4	-6.1
	0.1	42.7	61.8	10.4
	1.0	22.1	80.8	4.4

表 3

4—日卵巢切除

化 合 物	劑 量 毫克/公斤	子 宮 重 量 (%增加)	嗜伊紅體 過氧化酶 (最大速率)	血 清 膽 固 醇 (%減低)
[6—(甲基磺醯氧基) — 2— [4—(甲基磺醯氧基) 苯並[b]噻吩—3—基] — 3—基] [4—(甲基磺醯氧基) 1—六氫吡啶基) 乙氧基] 酮鹽酸鹽	0.1 1.0 10.0	-19.6 -20.8 -17.8	6.2 8.3 6.2	1.7 6.2 3.7
[6—(苯基磺醯氧基) — 2— [4—(苯基磺醯氧基) 苯並[b]噻吩—3—基] — 3—基] [4—(苯基磺醯氧基) 1—六氫吡啶基) 乙氧基] 酮鹽酸鹽	0.1 1.0 10.0	20.9 -7 27.9	4.8 3.6 4.9	-6.8 -0.2 6.1
[6—(正—丙基磺醯氧基) — 2— [4—(正—丙基磺醯氧基) 苯並[b]噻吩—3—基] — 3—基] [4—(正—丙基磺醯氧基) 1—六氫吡啶基) 乙氧基] 酮鹽酸鹽	0.1 1.0 10.0	-22.2 -12.6 4.8	16.1 6.6 11.6	-8 7.3 10.7
[6—(正—庚基磺醯氧基) — 2— [4—(正—庚基磺醯氧基) 苯並[b]噻吩—3—基] — 3—基] [4—(正—庚基磺醯氧基) 1—六氫吡啶基) 乙氧基] 酮鹽酸鹽	0.1 1.0 10.0	2.9 -2.6 3.5	3.6 4.0 3.5	11.6 9.9 13.5

五、發明說明 ()

A7
B7

35—日卵巢切除

表 4

化 合 物	劑量 毫克/公斤	骨礦物含量 (%受保護)	子宮重量 (%增加對 卵巢切除)	血清膽固醇 (%減低對 卵巢切除)
[6--(甲基磺醯氧基) 2--[4-- (甲基磺醯氧基) 苯基] 苯並[b]噻吩 --3--基] [4--[2--(1--六氣吡 啶基) 乙氧基] 苯基] 甲醇鹽酸鹽	0.01 0.1 1.0 10.0	2.8 5.6 2.8 5.6	-17.7 -10.5 -13.4 -7.9	4 3.6 2.6 3.5
[6--(苯基磺醯氧基) 2--[4-- (苯基磺醯氧基) 苯基] 苯並[b]噻吩 --3--基] [4--[2--(1--六氣吡 啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽	0.01 0.1 1.0 10.0	-35.3 5.9 -17.6 -50.0	-6.4 -7.7 -9.9 -29.4	-10.8 -14.4 -19.0 -15.5

五、發明說明 ()

A7
B7

五、發明說明()

DMBA-誘導之哺乳動物腫瘤抑制

使哺乳動物腫瘤產生於雌性史潑拉道來大鼠，該等鼠係購自印地安那州，印地安那波利史之哈蘭工業公司(Harlan Industries)於約55日大時，使該等大鼠接受單次口服餵食20毫克7,12-二甲基苯並[a]蒽(DMBA)。於投用DMBA六週後，以每週間隔觸診哺乳動物各腺體對腫瘤之出現。當一或多個腫瘤出現時將每一腫瘤之最長及最短直徑用公制卡規測量，記錄該等尺寸，及選擇該動物以供實驗，儘量於治療組及對照組中均勻分體不同尺寸之腫瘤俾使平均尺寸之腫瘤在各試驗組之間等量分配。每一實驗之各對照組及試驗組包含5至9只動物，各試驗動物之平均數在本案所列數據表中之每一實驗均予說明。

各種試驗化合物係經由在20%金合歡中之腹膜內注射投藥，或口服投藥。口服投用之各化合物係溶解或懸浮於2.0毫升玉米油中。每次處理，包括金合歡及玉米油對照處理，係每日一次投藥於每一試驗動物，於起始腫瘤量測及試驗動物選擇後，腫瘤係每週按上述方法量測。各動物之治療及量測繼續3至5週，在該時間中各腫瘤之最後面積經被確定。對每一化合物及對照處理，平均腫瘤面積之改變均予確定。使用學生之t一試驗分析平均改變對其之意義。此等試驗之結果列於下表5。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

3-芳醯基苯並[b]噻吩之磺酸酯及
胺基甲酸酯衍生物

本發明係關於3-芳醯基苯並[b]噻吩之磺酸酯及胺基甲酸酯衍生物，含有此等化合物之醫藥製劑及使用此等化合物以供抑制骨質流失，降低血清膽固醇含量及治療激素依賴性之哺乳動物乳癌及子宮癌之方法。

英文發明摘要(發明之名稱：

"SULFONATE AND CARBAMATE DERIVATIVES OF
3-AROYL BENZO[b]THIOPHENES

The present invention relates to sulfonate and carbamate derivatives of 3-arylbenzo[b]thiophenes, pharmaceutical formulations containing these compounds and methods of using such compounds for inhibiting the loss of bone, lowering serum cholesterol levels and therapeutically treating hormone dependent mammalian breast and uterine carcinoma.

附註：本案已向

美

國(地區) 申請專利，申請日期：

1993.3.19.

案號：

08/035,121

修正 84.3.22
 本年 月 日
 補充

公告本

申請日期	82.3.26.
案號	82102292
類別	C7D 40 ⁹ / ₁₂ , A61K 3 ³ / ₄₂ , 3 ³ / ₄₂

A4
C4

Int. Cl⁶

修正本 (84年3月)

304953

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	3-芳醯基苯並[b]噻吩之磺酸酯及胺基甲酸酯衍生物
	英文	"SULFONATE AND CARBAMATE DERIVATIVES OF 3-AROYL BENZO[b]THIOPHENES
二、發明 創作人	姓名	1. 賴瑞·約翰·布來克 2. 亨利·尤曼·布瑞安特 3. 喬治·約瑟夫·古里那
	國籍	均美國
	住、居所	1. 美國印第安那州印第安那普利市卡生路4721號 2. 美國印第安那州印第安那普利市索木大道6025號 3. 美國印第安那州崔法格市郵箱468魯拉路1號
三、申請人	姓名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代表人 姓名	雷羅·懷奈克

裝

訂

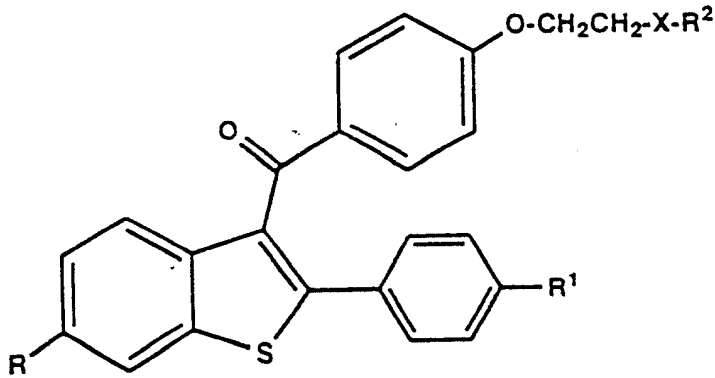
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

公 告 本

1. 一種下式之化合物



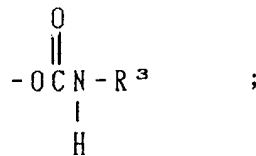
I

其中

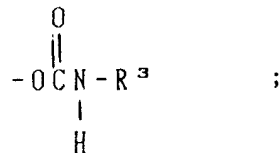
X 係一個鍵或 $-CH_2-$

R^2 係選自吡咯啉基或六氫吡啶基之雜環；

R 係 OH $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 或



R^1 係 OH, $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 或

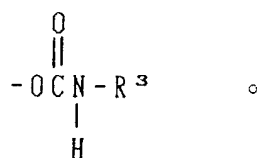


六、申請專利範圍

各 R^3 獨立地為 C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 環烷基，未經取代或經取代之苯基，其中該取代基係氟或氯；

各 n 獨立地為 3，4 或 5；及

其醫藥上可接受之鹽類及溶合物類；其條件為至少 R 及 R^1 之一係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 或



2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 係吡咯啉基或六氫吡啶基環。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 及 n 係 3，4 或 5。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^1 係 OH 或 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ 及 n 係 3，4 或 5。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 係六氫吡啶基環； R 及 R^1 係 $-OSO_2-(CH_2)_n-CH_3$ ；及各 n 獨立地係 3 或 4。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，該化合物係 [6 - (正 - 丁基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 丁基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噁吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂

六、申請專利範圍

7. 根據申請專利範圍第5項之化合物，該化合物係 [6 - (正 - 戊基磺醯) - 2 - [4 - (正 - 戊基磺醯) 苯基] 苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 六氫吡啶基) 乙氧基] - 苯基] 酮或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。
8. 一種用於抑制骨質流失，降低血清膽固醇含量，或治療激素依賴性乳癌或子宮癌醫藥組合物，包含如申請專利範圍第1至7項任一項之化合物與一或多種醫藥上可接受之載劑，稀釋劑或賦形劑相組合者。
9. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，其可用於抑制骨質流失，降低血清膽固醇含量，或治療激素依賴性乳癌或子宮癌。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

8 p. 6

實例1

[6-(正丁基磺醯)-2-[4-(正丁基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基]酮

PMR: (CDCl₃) δ 0.99(t, J=4Hz, 3H); 1.05(t, J=4Hz, 3H); 1.43-
1.64(m, 10H); 1.86-2.05(m, 4H); 2.48(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 4H);
2.73(t, J=3Hz, 2H); 3.18(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 4H); 3.28(dd,
J₁=2Hz, J₂=5Hz, 2H); 4.09(t, J=3Hz, 2H); 6.78(d, J=4Hz, 2H);
7.16(d, J=3Hz, 2H); 7.27(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H);
7.48(d, J=5Hz, 2H); 7.71(d, J=4Hz, 3H); 7.84(d, J=1Hz, 1H)

實例2

[6-(正丁基磺醯)-2-[4-(正丁基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基]酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 0.99(t, J=4Hz, 3H); 1.10(t, J=4Hz, 3H); 1.45-
1.60(m, 10H); 1.82-2.00(m, 8H); 3.36(dd, J₁=2Hz, J₂=5Hz, 2H);
3.44(dd, J₁=2Hz, J₂=5Hz, 2H); 3.51(t, J=3Hz, 2H);
4.37(t, J=3Hz, 2H); 6.90(d, J=5Hz, 2H); 7.19(d, J=5Hz, 2H);
7.38(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H);
7.73(d, J=5Hz, 2H); 7.80(d, J=5Hz, 1H); 8.00(d, J=1Hz, 1H)

實例3

[6-(正-戊基磺醯)-2-[4-(正-戊基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基]酮

PMR: (CDCl₃) δ 0.86-1.00(m, 6H); 1.32-1.50(m, 10H); 1.78-
1.95(m, 6H); 2.10-2.24(m, 2H); 2.71-2.90(m, 2H); 3.23-
3.35(m, 4H); 3.42(dd, J_{1,2}=3Hz, 2H); 3.65(d, J=8Hz, 2H);
4.54(dd, J_{1,2}=3Hz, 2H); 6.78(d, J=4Hz, 2H); 7.16(d, J=3Hz, 2H);
7.27(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H);
7.71(d, J=4Hz, 3H); 7.84(d, J=1Hz, 1H)

實例4

[6-(正-戊基磺醯)-2-[4-(正-戊基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基]酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 0.90-1.00(m, 6H); 1.33-1.54(m, 8H); 1.80-
2.03(m, 10H); 3.03(m, 2H); 3.30(m, 2H);
3.33(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H); 3.44(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H);
3.52(dd, J₁=2Hz, J₂=4Hz, 2H); 4.36(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 2H);
6.90(d, J=5Hz, 2H); 7.19(d, J=5Hz, 2H);
7.38(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H);
7.73(d, J=5Hz, 2H); 7.80(d, J=5Hz, 1H); 8.00(d, J=1Hz, 1H)

實例5

[6-(正己基磺醯)-2-[4-(正己基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 0.93(t, J=4Hz, 6H); 1.25-1.40(m, 8H); 1.40-
1.55(m, 6H); 1.64-1.75(m, 4H); 1.88-2.04(m, 2H); 2.54-
2.72(m, 4H); 2.82-2.94(m, 2H); 3.20(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 2H);
3.30(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 2H), 4.22(m, 2H); 6.78(d, J=4Hz, 2H);
7.16(d, J=3Hz, 2H); 7.27(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H);
7.48(d, J=5Hz, 2H); 7.71(d, J=4Hz, 3H); 7.84(d, J=1Hz, 1H)

實例6

[6-(正己基磺醯)-2-[4-(正己基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 0.90-1.00(m, 6H); 1.30-1.42(m, 8H); 1.44-
1.57(m, 6H); 1.78-2.00(m, 10H); 3.04(t, J=5Hz, 2H); 3.31(m, 2H);
3.35(t, J=3Hz, 2H); 3.44(t, J=3Hz, 2H); 3.50-3.62(m, 4H);
4.36(t, J=3Hz, 2H); 6.90(d, J=5Hz, 2H); 7.19(d, J=5Hz, 2H);
7.38(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H);
7.73(d, J=5Hz, 2H); 7.80(d, J=5Hz, 1H); 8.00(d, J=1Hz, 1H)

實例7

[6-(正丁基磺醯)-2-[4-(正丁基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯
基] 酮檸檬酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 0.98(t, J=3Hz, 3H); 1.00(t, J=3Hz, 3H); 1.44-
1.60(m, 4H); 1.80-2.00(m, 8H); 2.64(d, J=8Hz, 2H);
2.82(d, J=8Hz, 2H); 3.22-3.50(m, 12H); 4.37(t, J=3Hz, 2H);
6.90(d, J=5Hz, 2H); 7.19(d, J=5Hz, 2H);
7.38(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H);
7.73(d, J=5Hz, 2H); 7.80(d, J=5Hz, 1H); 8.00(d, J=1Hz, 1H)

實例9

[6-(正丁基磺醯)-2-[4-(正丁基磺醯)苯基]苯並
[b]噻吩-3-基][4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯
基] 酮鹽酸鹽

PMR: (CDCl₃) δ 1.09(t, J=3Hz, 3H); 1.12(t, J=3Hz, 3H); 1.58-
1.75(m, 6H); 1.96-2.18(m, 10H); 2.32-2.40(m br, 1H); 2.90-3.05(m
br, 6H); 3.35(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 2H); 3.40(dd, J₁=3Hz, J₂=5Hz, 2H);
4.18(t, J=4Hz, 2H); 6.85(d, J=7Hz, 2H);
7.23(d, J=8Hz, 2H) 7.39(dd, J₁=1Hz, J₂=7Hz, 1H); 7.58(d, J=7Hz, 2H);
7.80(d, J=8Hz, 2H); 7.82(d, J=7Hz, 1H); 7.96(d, J=1Hz, 1H)

實例10

[6-(正-丁基磺醯)-2-[4-(正-丁基磺醯)-苯基]苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-吡咯啉基)乙氧基]-苯基]酮

PMR: (CDCl₃) δ 0.97(t, J=4Hz, 3H); 1.01(t, J=4Hz, 3H); 1.43-1.60(m, 4H); 1.82-2.06(m, 8H); 2.80-2.95(m br, 4H); 3.08(m br, 2H); 3.24(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H); 3.30(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H); 4.26(m br, 2H); 6.78(d, J=4Hz, 2H); 7.16(d, J=3Hz, 2H); 7.27(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H); 7.71(d, J=4Hz, 3H); 7.84(d, J=1Hz, 1H)

實例11

[6-(正-丁基磺醯)-2-[4-(正-丁基磺醯)-苯基]苯並[b]噻吩-3-基]-[4-[2-(1-吡咯啉基)乙氧基]-苯基]酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 0.98(t, J=4Hz, 3H); 1.01(t, J=4Hz, 3H); 1.45-1.60(m, 4H); 1.83-2.10(m, 6H); 2.14-2.22(m, 2H); 3.10-3.24(m br, 2H); 3.36(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H); 3.46(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H); 3.60-3.74(m br, 4H); 4.34(m br, 2H); 6.90(d, J=5Hz, 2H); 7.19(d, J=5Hz, 2H); 7.38(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.48(d, J=5Hz, 2H); 7.73(d, J=5Hz, 2H); 7.80(d, J=5Hz, 1H); 8.00(d, J=1Hz, 1H)

實例12

[6-羥基-2-[4-(正-丁基磺醯)-苯基]苯並[b]噻吩-3-基]-[4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮

PMR: (CDCl₃) δ 0.99(t, J=3Hz, 3H); 1.48-1.55(m, 4H); 1.60-1.75(m, 4H); 1.85-1.97(m, 2H); 2.53-2.65(m br, 4H); 2.82(t, J=3Hz, 2H); 3.19(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H); 4.13(t, J=3Hz, 2H); 6.61(d, J=4Hz, 2H); 6.80(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.12(d, J=4Hz, 2H); 7.18(d, J=1Hz, 1H); 7.39(d, J=4Hz, 2H); 7.42(d, J=5Hz, 1H); 7.64(d, J=4Hz, 2H)

實例13

[6-羥基-2-[4-(正-丁基磺醯)-苯基]苯並[b]噻吩-3-基]-[4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) 0.96(t, J=4Hz, 3H); 1.42-1.54(m, 4H); 1.78-1.90(m, 6H); 2.90-3.10(m br, 2H); 3.32(dd, J₁=4Hz, J₂=8Hz, 2H); 3.42(m br, 2H); 3.50-3.62(m br, 2H); 4.36(m br, 2H); 6.88(d, J=5Hz, 2H); 6.92(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.13(d, J=4Hz, 2H); 7.32(d, J=1Hz, 1H); 7.38(d, J=4Hz, 2H); 7.47(d, J=5Hz, 1H); 8.67(d, J=5Hz, 5H)

實例14

[6—正—丁基磺醯—2—[4—羥基苯基] 苯並[b]噻吩—3—基]
—[4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 1.00(t, J=3Hz, 3H); 1.42-1.60(m, 4H); 1.60-
1.70(m, 2H); 1.92-2.04(m, 2H); 2.56-2.62(m, 4H);
2.80(t, J=2Hz, 2H); 3.30(dd, J₁=4Hz, J₂=6Hz, 2H);
4.13(t, J=2Hz, 2H); 6.63(d, J=7Hz, 2H); 6.67(d, J=7Hz, 2H);
7.17(d, J=4Hz, 2H); 7.23(dd, J₁=1Hz, J₂=4Hz, 1H);
7.64(d, J=5Hz, 2H); 7.80(m, 2H)

實例15

[6—正—丁基磺醯—2—[4—羥基苯基] 苯並[b]噻吩—3—基]
—[4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.00(t, J=3Hz, 3H); 1.50-1.62(m, 2H); 1.85-
1.98(m, 8H); 3.31(m, 4H); 3.43(dd, J₁=3Hz, J₂=6Hz, 2H); 3.53(m br,
2H); 4.36(m br, 2H); 6.64(d, J=5Hz, 2H); 6.92(d, J=5Hz, 2H);
7.24(d, J=5Hz, 2H); 7.32(dd, J₁=1Hz, J₂=4Hz, 1H);
7.68(d, J=4Hz, 2H); 7.74(d, J=5Hz, 2H); 7.93(d, J=1Hz, 1H)

實例17

[6—[N—(4—氯苯基) 胺基甲醯] —2—[4—[N—(4—氯苯基) 胺基甲醯] 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] —苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.70-1.90(m br, 6H); 2.95-3.05 (m br, 2H); 3.52(t, J=3Hz, 2H); 3.52-3.62(m br, 2H); 4.38(t, J=3Hz, 2H); 6.94(d, J=5Hz, 2H); 7.10(d, J=4Hz, 2H); 7.20-7.35(m, 5H); 7.42-7.54(m, 6H); 7.64-7.90(m, 4H)

實例18

[6—(N—正—丁基胺基甲醯] —2—[4—(N—正—丁基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] —苯基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 0.94(t, J=4Hz, 3H); 0.96(t, J=4Hz, 3H); 1.34-1.48(m, 6H); 1.48-1.64(m, 8H); 2.47(t, J=2HJz, 4H); 2.73(t, J=4Hz, 2H); 3.20-3.32(m, 4H); 4.09(t, J=4Hz, 2H); 5.05(t, J=3Hz, 1H); 5.12(t, J=3Hz, 1H); 6.78(d, J=5Hz, 2H); 7.02(d, J=4Hz, 2H); 7.10(dd, J₁=1Hz, J₂=4Hz, 1H); 7.43(d, J=5Hz, 2H); 7.59(d, J=4Hz, 1H); 7.66(d, J=1Hz, 1H); 7.74(d, J=4Hz, 2H)

實例19

[6—(N—甲基胺基甲醯) —2—[4—(N—甲基胺基甲醯) —
苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙
氧基] 苯基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 1.40-1.50(m, 2H); 1.55-1.65(m, 4H); 2.45-
2.55(m, 4H); 2.75(t, J=4Hz, 2H); 2.86(d, J=3Hz, 3H);
2.95(d, J=3Hz, 3H); 4.10(t, J=4Hz, 2H); 4.96-5.10(m br, 2H);
6.99(d, J=7Hz, 2H); 7.02(d, J=5Hz, 2H);
7.12(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.42(d, J=5Hz, 2H);
7.60(d, J=5Hz, 1H); 7.69(d, J=1Hz, 1H); 7.76(d, J=7Hz, 2H)

實例20

[6—(N—甲基胺基甲醯) —2—[4—(N—甲基胺基甲醯) —苯
基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧
基] 苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.80-1.90(m br, 6H); 2.77(s, 3H); 2.83(s, 3H);
3.32(m, 4H); 3.53(m br, 2H); 4.38(m br, 2H); 6.94(d, J=5Hz, 2H);
7.01(d, J=6Hz, 2H); 7.14(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H);
7.42(d, J=6Hz, 2H); 7.61(d, J=5Hz, 1H); 7.74(m, 3H)

實例21

[6—(N—乙基胺基甲醯) —2 [4—(N—乙基胺基甲醯) —苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 1.20(t, J=5Hz, 3H); 1.24(t, J=5Hz, 3H);
1.44(m, 2H); 1.53-1.65(m, 6H); 2.47(t, J=2Hz, 4H);
2.73(t, J=2Hz, 2H); 3.25-3.40(m, 4H); 4.09(t, J=2Hz, 2H);
4.98(m, 1H); 5.03(m, 1H); 6.99(d, J=7Hz, 2H); 7.02(d, J=5Hz, 2H);
7.12(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.42(d, J=5Hz, 2H);
7.60(d, J=5Hz, 1H); 7.69(d, J=1Hz, 1H); 7.76(d, J=7Hz, 2H)

實例22

[6—(N—乙基胺基甲醯) —2—[4—(N—乙基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.17(t, J=3Hz, 3H); 1.21(t, J=3Hz, 3H); 1.60-
1.77(m br, 2H); 1.78(m br, 4H); 3.12-3.28(m, 6H); 3.31(m, 2H);
3.54(t, J=2Hz, 2H); 4.39(t, J=2Hz, 2H); 6.94(d, J=5Hz, 2H);
7.01(d, J=6Hz, 2H); 7.14(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H);
7.42(d, J=6Hz, 2H); 7.61(d, J=5Hz, 1H); 7.74(m, 3H)

實例23

[6—(N—異丙基胺基甲醯) —2 [4—(N—異丙基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 1.22(d, J=3Hz, 6H); 1.24(d, J=3Hz, 6H); 1.40-1.48(m, 2H); 1.52-1.63(m, 4H); 2.46-2.50(m, 4H); 2.75(t, J=3Hz, 2H); 3.80-3.97(m, 2H); 4.10(t, J=3Hz, 2H); 4.86(d, J=4Hz, 1H); 4.93(d, J=4Hz, 1H); 6.88(d, J=4Hz, 2H); 7.03(d, J=7Hz, 2H); 7.08(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.42(d, J=4Hz, 2H); 7.58(d, J=5Hz, 1H); 7.67(d, J=1Hz, 1H); 7.74(d, J=7Hz, 2H)

實例24

[6—(N—異丙基胺基甲醯) —2—[4—(N—異丙基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] —[4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.18(d, J=3Hz, 6H); 1.24(d, J=3Hz, 6H); 1.80-1.93(m br, 6H); 3.10(m br, 2H); 3.31(m, 2H); 3.53(t, J=3Hz, 2H); 3.68-3.83(m, 2H); 4.38(t, J=3Hz, 2H); 6.96(d, J=5Hz, 2H); 7.02(d, J=4Hz, 2H); 7.15(dd, J₁=1Hz, J₂=4Hz, 1H); 7.42(d, J=4Hz, 2H); 7.60(d, J=4Hz, 1H); 7.76(m, 3H)

實例25

[6—(N—環己基胺基甲醯) —2 [4—(N—環己基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮

PMR: (CDCl₃) δ 1.04-1.28(m, 6H); 1.28-1.48(m, 6H); 1.57-1.67(m, 6H); 1.70-1.80(m, 4H); 1.85-2.08(m, 4H); 2.49(t, J=2Hz, 4H); 2.73(t, J=3Hz, 2H); 3.40-3.63(m, 2H); 4.08(t, J=3Hz, 2H); 4.88(d, J=4Hz, 1H); 4.97(d, J=4Hz, 1H); 6.88(d, J=4Hz, 2H); 7.03(d, J=7Hz, 2H); 7.08(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.42(d, J=4Hz, 2H); 7.58(d, J=5Hz, 1H); 7.67(d, J=1Hz, 1H); 7.74(d, J=7Hz, 2H)

實例26

[6—(N—環己基胺基甲醯) —2 [4—(N—環己基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩基—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.10-2.00(m, 26H); 3.03(t, J=7Hz, 2H); 3.34(m, 2H); 3.35-3.50(m, 2H); 3.55(m, 2H); 4.39(m, 2H); 6.96(d, J=5Hz, 2H); 7.02(d, J=4Hz, 2H); 7.15(dd, J₁=1Hz, J₂=4Hz, 1H); 7.42(d, J=4Hz, 2H); 7.60(d, J=4Hz, 1H); 7.76(m, 3H)

實例27

[6—(N—苯基胺基甲醯) —2 [4—(N—苯基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮

PMR: (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 1.44(m, 2H); 1.58(m, 4H); 2.18(m br, 2H); 3.48(m, 2H); 2.76(t, J=3Hz, 2H); 4.11(t, J=3Hz, 2H); 6.80(d, J=5Hz, 2H); 7.01(d, J=3Hz, 1H); 7.08(d, J=5Hz, 2H); 7.18(dd, J₁=1Hz, J₂=5Hz, 1H); 7.23-7.37(m, 5H); 7.40-7.55(m, 5H); 7.62(d, J=5Hz, 1H); 7.76(m, 3H); 7.99(m, 1H)

實例28

[6—(N—苯基胺基甲醯) —2 [4—(N—苯基胺基甲醯) 苯基] 苯並[b]噻吩—3—基] [4—[2—(1—六氫吡啶基) 乙氧基] 苯基] 酮鹽酸鹽

PMR: (MeOD-d₄) δ 1.40-1.60(m br, 1H); 1.65-1.95(m br, 5H); 2.95-3.10(m br, 1H); 3.54(m br, 3H); 4.36(m br, 2H); 6.62(d, J=4Hz, 1H); 6.93(m, 2H); 6.98-7.19(m, 3H); 7.20-7.38(m, 3H); 7.40-7.57(m, 8H); 7.64(d, J=4Hz, 1H); 7.75(m, 2H); 7.83(d, J=8Hz, 1H)