

# 公告本

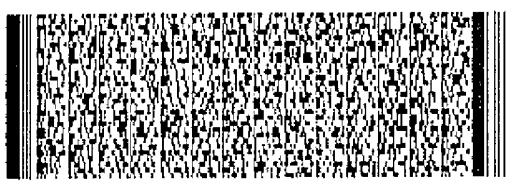
申請日期: 87/11/7 案號: 87118568

類別: C07D 333/52, A61K 3/381

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 467909

一、發明名稱	中文	用於治療喪失雌激素症候群之2-芳基苯并[b]噻吩
	英文	2-ARYLBENZO[b]THIOPHENES USEFUL FOR THE TREATMENT OF ESTROGEN DEPRIVATION SYNDROME
二、發明人	姓名(中文)	1. 喬治 約瑟 庫林納恩
	姓名(英文)	1. GEORGE JOSEPH CULLINAN
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國印第安那州崔佛葛市西725南路1663號
三、申請人	姓名(名稱)(中文)	1. 美國禮來大藥廠
	姓名(名稱)(英文)	1. ELI LILLY AND COMPANY
	國籍	1. 美國
	住、居所(事務所)	1. 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(中文)	1. 彼得. G. 史君格
	代表人姓名(英文)	1. PETER G. STRINGER



467909

本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1997/11/14 60/065,854

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼



## 五、發明說明 (1)

本發明係關於醫藥及有機化學的範圍，及提供2-芳基苯并[b]噻吩用於抑制各種雌激素缺乏疾病。

"雌激素喪失症候群"是用以說明各種病理情況的詞彙，此種病理情況常影響雌激素不足的婦女。婦女最常見的雌激素喪失的原因是隨年齡增加而發生的月經自然停止，即停經。此外，非自然情況包括外科卵巢切除，導致激素產生停止的化學治療或藥理作用等也會導致雌激素喪失。雖然多種病理情況也可以此詞彙說明，但醫學上長時間來所關注的是二種主要的雌激素喪失症候群：骨質疏鬆及對心血管的影響，特別是高血脂。

骨質疏鬆說明各種不同病因的疾病，其共有的特點是每單位容積內淨骨質量喪失。骨質量喪失的結果是骨不能提供支撐體重的適宜構造，即骨折。最常見的一型骨質疏鬆是因停經所引起的。多數婦女於停經後3至6年內其骨小樑腔隙失去約20%至約60%的骨質量。此種快速喪失一般原於骨吸收及骨形成循環的增加，而在此循環中骨吸收大於骨形成。骨質疏鬆是停經後婦女常見的嚴重疾病。

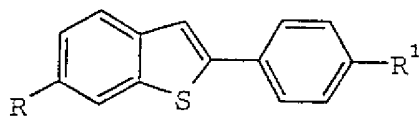
估計單只美國就有二千五百萬婦女患此病。骨質疏鬆的結果不只對個人有害，而且也由於其慢性和後遺症需長期和加強支持(住院及護理照顧)在經濟上也是一大損失。這對年齡更老的病人尤其如此。此外，雖則骨質疏鬆雖不被認作是威脅生命的疾病，但有20%至30%年老婦女的死亡歸因於股骨骨折。此死亡率的大部分直接與停經後骨質疏鬆有關。

## 五、發明說明(2)

在整個停經前時間內，多數婦女較同年齡的男性較少患心血股疾病。但停經後，婦女患心血管疾病的發病率逐漸增加至與同年齡的男性相等。此一保護的失去與雌激素的喪失有關，特別是與失去雌激素調節血清脂含量的能力有關。雌激素調節血清脂能力的性質現尚不完全明瞭，但已有的證據顯示雌激素能向上調節肝內低密度脂(LDL)受體以除去過多的膽固醇。此外，雌激素似乎對膽固醇的生物合成有某種影響，對心血管健康也有較有利的影響。

雖則雌激素代替治療常用於雌激素喪失症候群，但由於多數婦女及對其副作用及用藥的不方便的醫藥劑形，常使病人不願接受。例如，17- $\beta$ -雌二醇即因經口給予吸收不良而常通過經皮絆給予。結果是，大多數婦女在開始雌激素替代治療一年內即停止用雌激素。

式I化合物：



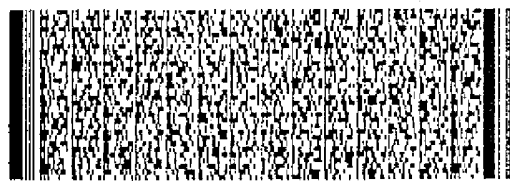
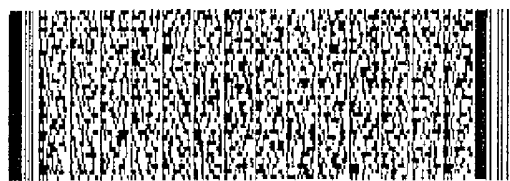
I;

其中：

R及R<sup>1</sup>獨立是氫，羥基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，OCH<sub>2</sub>Ar，  
OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)，OCOAr；

Ar是苯基或經取代的苯基；及  
是已知的經口給予醫藥劑的化學中間體，例如樂勞芬鹽酸鹽(raloxifene hydrochloride)。

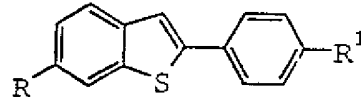
本發明係關於式I化合物的新用途的發現，即此等劑可



## 五、發明說明 (3)

用於抑制雌激素喪失症候群。

本發明提供一種抑制哺乳動物雌激素喪失症候群的方法，其包括給予哺乳動物有效量的式I化合物：



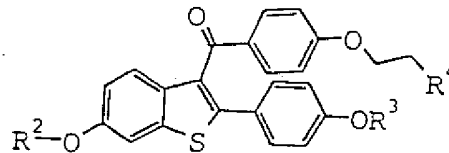
I;

其中：

R及R<sup>1</sup>獨立是氫，羥基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基，OCH<sub>2</sub>Ar，CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)，OCOAr；

Ar是苯基或經取代的苯基；或是溶劑合物。

此外，本發明提供一種抑制哺乳動物雌激素喪失症候群的方法，其包括給予有此需要的哺乳動物有效量的式I化合物及式II化合物：



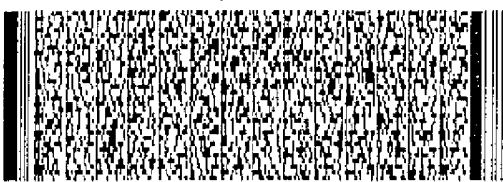
II;

其中：

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>獨立是氫，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)，或COAr；

R<sup>4</sup>是吡咯啉-1-基，六氫吡啶-1-基，或六亞甲基亞胺-1-基；

其中R<sup>4</sup>基團上的氮原子視需要是N-氧化物；或其醫藥



## 五、發明說明(4)

上的鹽或溶劑合物。

本發明尚關於醫藥調配物，其含有式I化合物，或式I及式II化合物，及醫藥上的賦形劑，稀釋劑，或載劑。

此處說明化合物、方法、及調配物所用的一般詞有其通常含意。例如，" $C_1-C_4$  烷基"指甲基，乙基，丙基，異丙基，環丙基，正-丁基，第二-丁基，第三-丁基，及環丁基。" $C_1-C_6$  烷基"一詞包括除 $C_1-C_4$  烷基所列基團外尚包括單價的直鏈或支鏈的或環形有5或6個碳原子的脂肪族基團，包括戊基，環戊基，己基，2-甲基戊基，環己基，等。

" $C_1-C_4$  烷氧基"一詞指甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，異-丙氧基，環丙氧基，正-丁氧基，第二-丁氧基，第三-丁氧基，及環丁氧基。" $C_1-C_6$  烷氧基"一詞包括 $C_1-C_4$  烷氧基所列者及有5個或6個碳原子的直鏈，支鏈或環形脂肪鏈的以單價氧聯結的烷氧基，包括但不限於戊氧基，環戊氧基，己氧基，3-甲基戊氧基，環己氧基，等。

"鹵素化物"一詞指氯化物，溴化物，或碘化物。

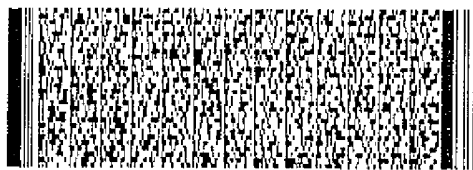
"經取代的苯基"一詞指有一至三個選自包括 $C_1-C_6$ -烷基， $C_1-C_4$  烷氧基，羥基，硝基，氣，氣，或三(氣或氣)甲基的取代基的苯基。

雖則本發明方法可使用游離鹼形式的式II化合物，較佳是製備及使用其鹽的形式。一般的醫藥上的鹽包括以式II化合物與礦物或有機酸反應所生成的鹽。此類鹽稱作酸加成鹽。是以，"醫藥上的鹽"一詞是指式II化合物的酸加成鹽，此種鹽在給予劑量使用時是無毒的，也是醫藥文獻中

## 五、發明說明 (5)

已知的。見，例如，Berge, S.M. Bighley, L.D., 及 Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66, 1, 1977。醫藥上的鹽一般較其衍生自的化合物有較佳溶解性，是以較宜使用於醫藥調配物。

醫藥上的鹽的例是式II化合物的碘化物，醋酸鹽，苯基醋酸鹽，三氯醋酸鹽，丙烯酸鹽，抗壞血酸鹽，苯甲酸鹽，氯苯甲酸鹽，二硝基苯甲酸鹽，羥基苯甲酸鹽，甲氧基苯甲酸鹽，甲基苯甲酸鹽，0-乙醯氧基苯甲酸鹽，萘-2-苯甲酸鹽，溴化物，異丁酸鹽，苯基丁酸鹽，g-羥基丁酸鹽，b-羥基丁酸鹽，丁炔-1,4-二酸鹽，己炔-1,4-二酸鹽，己炔-1,6-二酸鹽，己酸鹽，辛酸鹽，氯化物，肉桂酸鹽，檸檬酸鹽，癸酸鹽，甲酸鹽，富馬酸鹽，乙醇酸鹽，庚酸鹽，馬尿酸鹽，乳酸鹽，蘋果酸鹽，馬來酸鹽，羥基馬來酸鹽，丙二酸鹽，扁桃酸鹽，甲磺酸鹽，菸酸鹽，異菸酸鹽，硝酸鹽，草酸鹽，鄰苯二甲酸鹽，對苯二甲酸鹽，磷酸鹽，單氫磷酸鹽，二氫磷酸鹽，偏磷酸鹽，焦磷酸鹽，丙炔酸鹽，丙酸鹽，苯基丙酸鹽，水楊酸鹽，癸二酸鹽，丁二酸鹽，辛二酸鹽，硫酸鹽，丙酸鹽，苯基丙酸鹽，水楊酸鹽，癸二酸鹽，丁二酸鹽，辛二酸鹽，硫酸鹽，硫酸氫鹽，焦硫酸鹽，亞硫酸鹽，亞硫酸氫鹽，磺酸鹽，苯磺酸鹽，對-溴苯基磺酸鹽，氯苯磺酸鹽，丙烷磺酸鹽，乙烷磺酸鹽，2-羥基乙烷磺酸鹽，甲烷磺酸鹽，萘-1-磺酸鹽，萘-2-磺酸鹽，對-甲苯磺酸鹽，二甲苯磺酸鹽，酒石酸鹽，等。



## 五、發明說明 (6)

"溶劑合物"一詞代替含一或多分子溶劑的聚集體，如式I或II化合物與一或多分子溶劑的聚集體。此類溶劑分子可以是一般醫藥文獻中所用的，是已知對賦形劑無害的，例如水及乙醇。

"熱力學鹼"一詞指提供酸性基質可逆性去質子化的鹼，或在反應中有質子副產物時作為質子陷阱使用，且是其活性足以影響所需反應而無不需要的反應的鹼。此類熱力學鹼的例包括，但不限於，碳酸鹽，碳酸氫鹽，及氫氧化物（例如碳酸鋰，鈉，或鉀，或碳酸鉀，碳酸氫鉀，或氫氧化鉀），三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)胺，或含氮的芳香族雜環（例如吡啶）。

"雌激素喪失症候群"一詞意為失去卵巢功能（自然的，手術的，或化學物引起的）所致之病理情況，特別是指失去卵巢激素，尤其是雌激素的喪失。由於雌激素的喪失是症候群症狀的原因，每一症狀都對經由給予本發明化合物替代失去的雌激素而起反應。是以，本發明化合物及方法可有益地用於治療或預防雌激素缺乏症狀，此等症狀包括，但不限於：骨質疏鬆，高血脂，動脈粥樣硬化，血管疏縮不正常（面潮紅），自體免疫疾病，皮膚及毛髮不正常，心血管疾病及變性，癡呆及愛茲海默氏病，抑鬱，體重增加或減輕，特定的糖尿病，癒合及組織修復失常，陰道萎縮，尿失禁，雌激素控制的基因的不正常調整後遺症，等等。應了解到，並非有需治療雌激素喪失症候群的病人都有述的病理變化，所以本發明上述化合物及方法的



## 五、發明說明 (7)

使用需視特異體質的性質及症狀的嚴重性而定。

"抑制"一詞意為禁止，治療，舒緩，改善，停止，限制，減緩或逆轉疾病的進行，或是減少與雌激素喪失症候群有關的或導致的病理症狀的嚴重性。是以，此等方法包括適宜的醫學治療性(急性)及/或預防性(防止)給予。

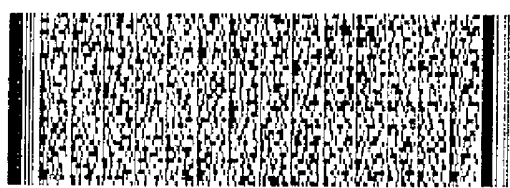
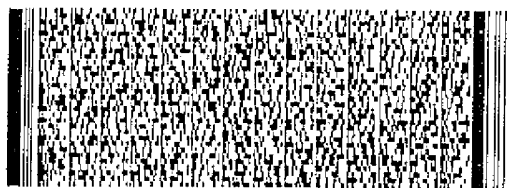
此處所謂"有效量"一詞意為本發明化合物的量能抑制此處所述各種病理情況的症狀及症候群。

"醫藥調配物"、"醫藥載劑"，"醫藥稀釋劑"，及"醫藥賦形劑"意為於調配物中含式I化合物或式I及II化合物的調配物，載劑，稀釋劑，賦形劑，及與調配物中其他成分相容的鹽，及是對其他賦形劑無害的。

雖則所有本發明化合物都是有用的，但某些化合物是特佳的。例如，式I化合物，其中R及R<sup>1</sup>獨立是羥基或甲氧基，是較佳的。最佳的式I化合物是其R，R<sup>1</sup>都是羥基。即2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩。此外，式II化合物，其R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>都是氫，R<sup>4</sup>是六氫吡啶-1-基，也是較佳的。此式II化合物是[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽，即樂勞芬鹽酸鹽。

雖則使用式I及式II化合物的混合物的所有的調配物及方法都是有用的，但以使用上述化合物所作的可能混合是特別有益及較佳的。最佳是2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩與樂勞芬鹽酸鹽之合併物。

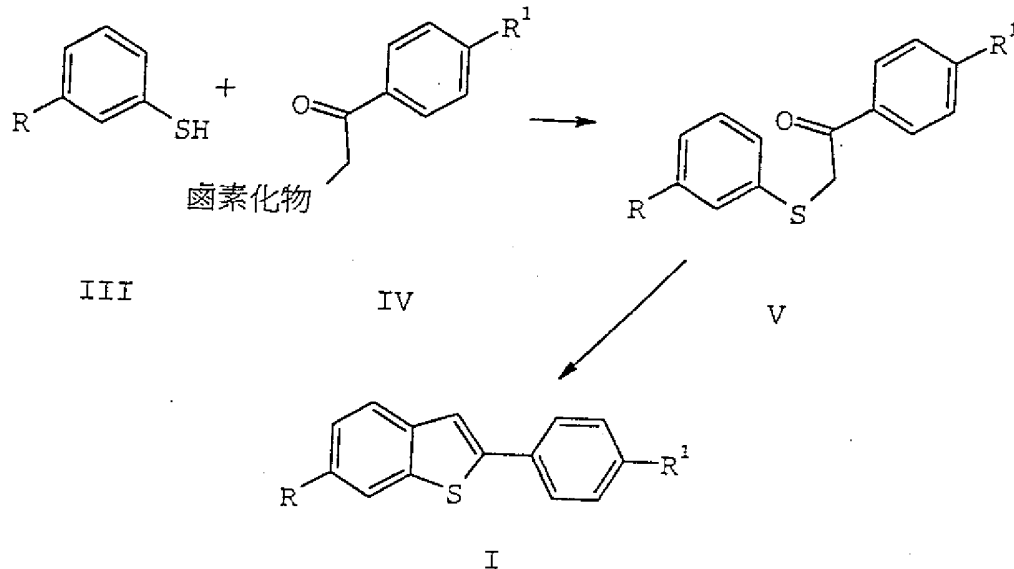
式I化合物，如方案I所示，可用式III及IV化合物製



## 五、發明說明 (8)

備，其中R及R<sup>1</sup>之定義如上述。

## 方案1

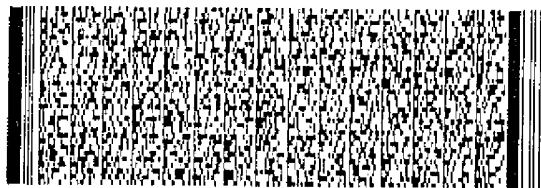


式III化合物可用式IV之苯甲醯甲基鹵素行S-烷基化。

此S-烷基化係於溶劑內在有熱力學鹼之存在下於0℃至100℃溫度間進行一至二十四小時。較佳的溶劑及鹼一般分別是乙醇及氫氧化鉀。此反應較佳是於週邊溫度進行一至三小時。用於式IV化合物的鹵素化物較佳是溴化物。

所得式V化合物用酸在適宜的溶劑內於50℃至200℃處理一至二十四小時環化成式I化合物。較佳的溶劑及酸是多磷酸。

在R及/或R<sup>1</sup>是羥基時，上述反應較佳是利用III及/或IV化合物進行，其中R及/或R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，OCH<sub>2</sub>Ar，OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)，或OCOAr。式I化合物，其R及/或R<sup>1</sup>是羥



## 五、發明說明 (9)

基，可在環化步驟後除去所得式I化合物的 $C_1-C_6$ 烷基， $CH_2Ar$ ， $CO(C_1-C_6$  烷基)，或 $COAr$ 部分(保護基)製得。除去此等保護基的方法可見後述實例或"Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.H. Greene, et al., John Wiley & Sons, New York, 1991, 第二章。

式I化合物，其R及 $R^1$ 不是氫及R與 $R^1$ 之一是羥基，可用R及 $R^1$ 獨立是不同的 $C_1-C_6$ 烷氧基， $OCH_2Ar$ ， $OCO(C_1-C_6$  烷基)，或 $OCOAr$ 的式I化合物作選擇性地除去此等保護基之一製備。易作選擇性地除去選擇的保護基的保護基是此技藝已知的。作可選擇性除去的一個例子是一保護基是苄基，另一保護基是 $C_1-C_4$  烷基。此苄基可藉催化氫化作選擇性地除去。可作選擇性地除去保護基的方法可見下述實例及上述Greene參考文獻。

有關其他式I化合物的製備見美國專利4,133,814及4,418,068及Jones等的報告，J. Med. Chem., 27, 頁1057-1066，今一併附上技術供參考。

不是N-氧化物的式II化合物及其醫藥上的鹽也可用所附上述美國專利及美國專利5,393,763；及5,629,425號，及PCT公告US97/04259製備，今一併附上各文獻供參考。

是N-氧化物的式II化合物可藉將不是N-氧化物的式II化合物溶於或懸浮於有共溶劑如甲醇或乙醇的過氧化氫水溶液內製備。此反應的反應條件為週邊溫度至 $100^\circ C$ ，24至72小時。應注意，需小心選擇氯化劑，不能使用一般能氧化氫的氯化劑，如鉻酐，過錳酸鉀等，因為此等氧化劑也

## 五、發明說明 (10)

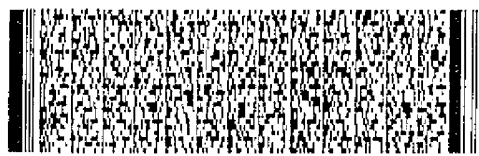
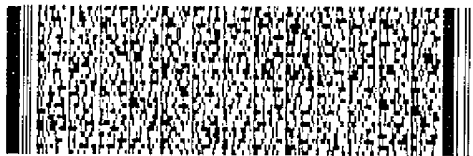
會氧化苯并[b]噻吩中的硫。所以，較佳是溫和的劑如過氧化氫。

完成此處所述反應的適宜的時間可用習用的色層分析監測決定。此外，本發明反應較佳是在惰性氣體下進行，例如在氮氣下，尤其是在氬氣下進行。溶劑的選擇一般並不十分重要，只要所用的溶劑對進行的反應是惰性的並能足以溶解反應物即可。如有需要，可用柱技術如重結晶或於固體支撐如二氧化矽膠或氧化鋁上作色層分析純化中間體及終產物。

式III及IV化合物是商業上可購得的或以此技藝已知方法製得的。

此處關於合成的討論不能認為是對本發明的限制。利用上述化學可合成式I化合物，此等化合物包括，但不限於：

- 2-苯基苯并[b]噻吩；
- 2-(4-羥基苯基)苯并[b]噻吩；
- 2-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩；
- 2-(4-乙醯氧基苯基)苯并[b]噻吩；
- 2-(4-苯甲醯基氧基苯基)苯并[b]噻吩；
- 2-(4-異丙氧基苯基)苯并[b]噻吩；
- 2-苯基-6-羥基苯并[b]噻吩；
- 2-苯基-6-甲氧基苯并[b]噻吩；
- 2-苯基-6-異丙氧基苯并[b]噻吩；
- 2-苯基-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩；
- 2-苯基-6-(4-甲基苯甲醯基)氧基苯并[b]噻吩；



## 五、發明說明 (11)

2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-甲氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-羥基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-異丙氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-甲氧基苯基)-6-異丙氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-羥基苯基)-6-異丙氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-乙醯氧基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-甲氧基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-乙醯氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-乙醯氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-羥基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-苯甲醯基氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-苯甲醯基氧基苯基)-6-苯甲醯基氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-環戊氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-羥基苯基)-6-環戊氧基苯并[b]噻吩；

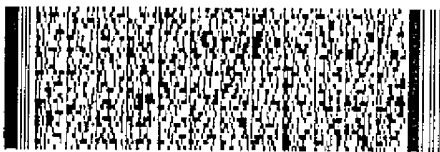
2-(4-環戊氧基苯基)-6-環戊氧基苯并[b]噻吩；

2-(4-丁醯基氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；

2-(4-環戊氧基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩；等等。

使用式I及II化合物的調配物及方法包括，但不限於，如下二種化合物的混合：

2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基



## 五、發明說明 (12)

苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-羥基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-甲氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

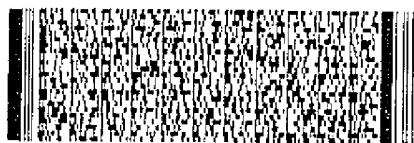
2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮N-氧化物；

2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮N-氧化物；

2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-甲氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及[2-(4-甲氧基



## 五、發明說明 (13)

苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-乙醯氧基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-環戊氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮鹽酸鹽；

2-(4-甲氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮N-氧化物；

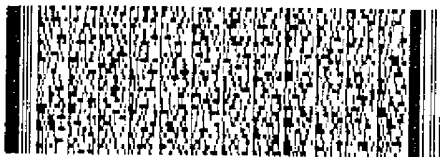
2-(4-羥基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩及[2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]甲烷酮N-氧化物；等等。

下述製備及實例進一步說明本發明化合物的合成。但此等實例決非限制本發明範圍，也不應如此解釋。此處製備及實例中所用各詞及縮寫，除非另有說明，有其一段意義。例如"°C"，"N"，"mmol"，"g"，"mL"，"M"，"HPLC"，"mp"，"EA"，"MS"，及"<sup>1</sup>H-NMR"分別指攝氏度，當量濃度，毫莫耳，克，毫升，莫耳濃度，高效液體色層分析，熔點，元素分析，質譜，及質子核磁共振。

製備

製備1

2-(3-甲氧基苯基)-4'-甲氧基乙醯苯



## 五、發明說明 (14)

將3-甲氧基硫基酚(50.0克, 0.356莫耳)溶於700毫升乙醇內。於此混合物中加(20克, 0.36莫耳)氫氧化鉀小丸。分批加總量(82.5克, 0.36莫耳)2-溴-4'-甲氧基乙醯苯, 維持反應溫度為約25°C。任此反應於週邊溫度進行三小時。蒸發去醇使反應停止, 得棕色油體。將此油體於2公升水及1.5公升二乙醚間分開。分離醚層, 用無水硫酸鎂乾燥, 整發成固體。此固體用二乙醚: 石油醚(3:1)混合物結晶, 製得78.5克標題化合物, 為紅色結晶固體。熔點53°C-54°C。元素分析, 計算 $C_{16}H_{16}O_3S$ : C, 66.64; H, 5.59; O, 16.64; S, 11.12。實測: C, 66.55; H, 5.87; O, 16.82; S, 10.86。

## 製備2

## 2-苯基硫基甲氧基乙醯苯

將苯硫酚及2-溴乙醯苯用製備1方法轉化成標題化合物。熔點52°C-53°C。元素分析, 計算 $C_{14}H_{12}OS$ : C, 73.65; H, 5.30; O, 7.01; S, 14.04。實測: C, 73.46; H, 5.50; O, 7.25; S, 14.30。

## 製備3

## 2-苯基硫基-4'-甲氧基乙醯苯

將苯硫酚及2-溴-4'-甲氧基乙醯苯用製備1方法轉化成標題化合物。熔點83°C-85°C。元素分析, 計算 $C_{15}H_{14}O_2S$ : C, 69.74; H, 5.46; 實測: C, 69.52; H, 5.48。

## 製備4

## 2-(3-異丙氧基苯基)-4'-甲氧基乙醯苯



## 五、發明說明 (15)

將3-異丙氧基苯硫酚及2-溴-4'-甲氧基乙醯苯用製備1方法轉化成標題化合物。

## 實例

## 實例1

2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩

將2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩(50克, 0.173莫耳)於95°C加於250克多磷酸內。將此混合物攪拌並將溫度升至120°C, 小心加冰。待溫度升至130°C 30分鐘後再加冰, 開始結晶出產物。於反應混合物內加水, 過濾收取產物。終產物用醋酸乙酯重結晶, 製得30克標題化合物。熔點193°C-194°C。元素分析, 計算 $C_{16}H_{14}O_2S$ : C, 71.08; H, 5.22; O, 11.84; S, 11.86。實例: C, 71.03; H, 5.30; O, 11.81; S, 11.60。

## 實例2

2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩

將2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩(10克, 35.5毫莫耳)溶於50毫升48%氫溴酸水溶液及100毫升冰醋酸內。將此反應物內在氮氣下加熱至回流120小時。再將反應物冷卻, 過濾。固體產物用水洗, 乾燥, 製得6.46克標題化合物。 $^1H$  NMR: ( $CDCl_3-d^6$  DMSO):  $\delta$  7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (d, 2H)。MS(FD):  $m/e = 242 (M^+)$ 。

## 實例3

2-(4-乙醯氧基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩

## 五、發明說明 (16)

將2-(4-羥基苯基)-6-乙醯氧基苯并[b]噻吩(2.42克, 10毫莫耳)溶於100毫升四氫呋喃內, 加三乙基胺(8克, 100毫莫耳)。此反應混合物在氮氣下於週邊溫度攪拌, 同時緩慢加乙醯氯(2克, 30毫莫耳)。十六小時後, 加水使反應停止。產物開始於界面結晶, 棄掉水層, 產物於四氫呋喃層內結晶。過濾出產物, 乾燥, 製得2.06克標題化合物。<sup>1</sup>H NMR: (d<sup>6</sup>-DMSO): δ 7.86 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H)。元素分析計算C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S: C, 66.24; H, 4.32。實測: C, 66.14; H, 4.38。MS(FD): m/e=326 (M<sup>+</sup>)。

## 實例4

2-(4-苯甲醯基氧基苯基)-6-苯甲醯基氧基苯并[b]噻吩以實例3方法將2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩及苯甲醯氯轉化成標題化合物, 得白結晶固體。熔點216°C-218°C。

## 實例5

## 2-苯基苯并[b]噻吩

將2-苯基硫基乙醯苯(63.8克)於100°C加於450克多磷酸, 然後再加熱至190°C三小時。任此反應進行至冷至低於100°C, 在倒入冰與水混合物內。此水溶液用醚萃取。醚層於硫酸鎂上乾燥, 蒸發, 得棕色不定形固體。此殘餘物用丙酮-乙醇結晶, 製得35.2克標題化合物。

## 五、發明說明 (17)

熔點: 171°C - 172°C。

## 實例6

## 2-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩

以實例2方法將2-苯基硫基-4'-甲氧基乙醯苯轉化成標題化合物。

熔點: 188°C - 190°C。元素分析計算 $C_{15}H_{12}OS$ : C, 74.97; H, 5.03; O, 6.66。實測: C, 74.69; H, 5.19; O, 6.75。

## 實例7

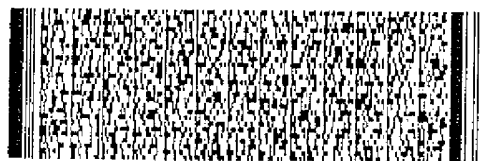
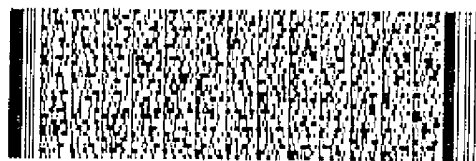
## 2-(4-甲氧基苯基)-6-異丙氧基苯并[b]噻吩

以實例2方法將2-(3-異丙氧基苯基硫基)-4'-甲氧基乙醯苯轉化成標題化合物。

## 實例8

## 2-(4-甲氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩

將2-(4-甲氧基苯基)-6-異丙氧基苯并[b]噻吩(1.0克, 3.35毫莫耳)溶於10毫升二氯甲烷內, 加溫至30°C。於此攪拌的反應溶液中緩慢加三氯化硼(3.685毫升, 3.685毫莫耳於二氯甲烷內之1M溶液)。任反應於週期邊溫度進行1小時。滴加甲醇(0.536克, 16.75毫莫耳)使反應停止。將此反應攪拌二小時, 有白色沉澱生成。過濾固體, 用10毫升二氯甲烷洗三次, 乾燥, 製得標題化合物, 為白色固體。元素分析計算 $C_{15}H_{12}O_2S$ : C, 70.29; H, 4.72; S, 12.51。實測: C, 67.69; H, 4.65; S, 12.02。  
MS(FD):  $m/e = 256 (M^+)$ 。



## 五、發明說明 (18)

下述用以說明顯示本發明使用的實例不能認作是對本發明的限制。證明中所用實驗模型是發展成摩擬因人雌激素喪失所致之二種主要病理模型，即高血脂及骨質疏鬆。

## 一般方法

由Charles River Laboratories (Portage, MI)購得七十五天大的Sprague Dawley雌性鼠(200-225克)。此等動物或是在Charles River Laboratories 作二側卵巢切除(OVX)或是曝露於Sham外科手術，然後於一週後運來。運抵後，將動物置於金屬吊籠內，每籠3或4隻，隨意進食(鈣含量約0.5%)飲水一星期。室溫維持於 $22.2 \pm 1.7$  °C，最低相對濕度為40%。室內照光時間為12小時亮，12小時暗。

## 給藥計劃組織收集

讓鼠適應一週(即OVX後二週)後，開始每天給鼠試驗化合物或17- $\alpha$ -乙炔基雌二醇。除非另有說明，劑量是以1%羧基甲基纖維素內之懸浮液或溶於環糊精內之20%的溶液經口給予。每天給藥，連續4天。給藥計劃完了後，稱動物重量，以氯胺酮:甲苯噻吡(2:1，容積/容積)混合物麻醉，作心臟穿刺收取血樣。然後將動物以CO<sub>2</sub>窒息死，作中線切口取出子宮，測定濕子宮重量。

## 高血脂(膽固醇分析)

任血樣於週邊溫度凝固2小時，以3000轉/分鐘離心10分鐘取得血清。使用Boehringer Mannheim Diagnostics 高效膽固醇鑑定測定血清膽固醇。簡言之，即將膽固醇氧化

## 五、發明說明 (19)

成膽甾-4-烯-3-酮及過氧化氫。然後以此過氧化氫與酚及4-胺基非那宗在有過氧化物酶之存在下反應，生成p-醌亞胺染料，以光度計於500毫微米讀出此染料。然後以標準曲線計算膽固醇濃度。全部鑑定是以Biomek Automated Workstation自動完成。

與切除卵巢的對照動物相比，代表性的本發明化合物降低膽固醇。

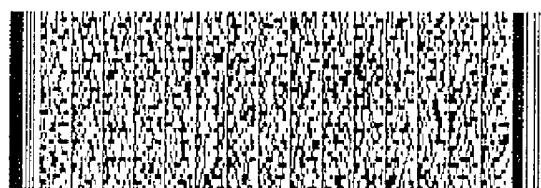
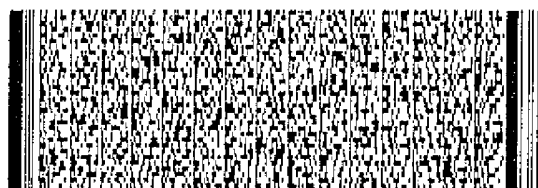
## 骨質疏鬆

完作前述一般方法後，將鼠治療35天(每治療組6隻鼠)，於第36天以二氧化碳將鼠窒息死。如此處所述測定，35天即足以使骨密度作最大降低。於殺死鼠時，取出子宮，除去外面的組織，排除其內的液體，然後測定濕重量，以確定卵巢完全切除後雌激素的缺乏。卵巢切除後引起子宮減輕約75%。然後將子宮置於10%緩衝至中性的福爾嗎林內備作組織學分析。

切下右股骨，於遠端後端以形象分析程式(NIH形象)作數字化X光分析。此等動物的脛骨近端面也以作定量電腦斷層掃描分析。

根據上述方法，以20%羥基丙基 $\beta$ -環糊精內的代表性本發明化合物及乙炔基雌二醇( $EE_2$ )給予試驗動物，顯示出正結果，即骨礦物質密度之喪失減少。

式I化合物的特定劑量自然是決定於環繞病例的特定環境而定。同樣，給予途徑也以特定病例所決定。是以，確實劑量應以主治醫生決定。式I化合物的一般每日劑量應



## 五、發明說明 (20)

是約0.001毫克至約800毫克/天的無毒性劑量。較佳的每日劑量一般是約0.001毫克至約60毫克/天。此種劑量可一次給予或於必要時分二至三個分離劑量給予。

如前所述，式I化合物可與式II化合物合用。同樣，式I及式II化合物的確實劑量可視要治療的症狀的性質及病人的健康情況而定。一般而言，此種合併物可含0.001毫克至60毫克式I化合物及0.1至120毫克式II化合物。較佳的合併物可含0.001至1毫克式I化合物及59至59.999毫克式II化合物。更佳的合併物含0.001至0.1毫克式I化合物及59至59.999毫克式II化合物。尤佳的合併物含0.001至0.1毫克較佳的式I化合物(其中R, R'獨立是羥基或甲氧基)及59.9至59.999毫克樂勞芬鹽酸鹽。最佳的是這樣的合併物，其含0.001至0.1毫克最佳的式I化合物(其中R及R'都是羥基)及59.9至59.999毫克樂勞芬鹽酸鹽。

本發明化合物可以各種途徑給予，包括經口，經直腸，經皮，經頰，噴霧，局部，眼，皮下，靜脈內，肌肉內，鼻內，等。此等化合物較佳是在給予前先作調配，調配的選擇由主治醫主決定。所以，本發明另一方面是醫藥調配物，其含有有效量的式I化合物，或是這樣的醫藥調配物，其含有有效量的式I及II化合物或其鹽，及醫藥上的載劑，稀釋劑，或賦形劑。此類調配物內的總活性成分為調配物重量的0.1%至99.9%。

本發明醫藥調配物可用週知的易得到的成分以此技藝已知的方法製備。例如，式I化合物，或式I及式II化合物可

## 五、發明說明 (21)

用一般的賦形劑，稀釋劑，或載劑調配成錠，膠囊，懸浮液，散，等等。適用於此類調配物的賦形劑，稀釋劑，及載劑的例包括：添充劑及增量劑，如澱粉，糖，甘露糖醇，及矽衍生物；結合劑如羧基甲基纖維素，及其他纖維素衍生物，藻酸鹽，明膠，及聚乙烯吡咯酮；增濕劑如乾油；崩潰劑如碳酸鈣及碳酸氫鈉；延緩溶解劑如石蠟；加速吸收劑如四級銨化合物；界面活性劑如鯨蠟基醇，單硬脂酸甘油酯；吸附載劑如高嶺土及膨潤土；及滑潤劑如滑石粉，硬脂酸鈣及鎂，及固體聚乙二醇。

此等化合物也可調配成供經口給予的醃或溶液，或供非經腸給予的溶液，例如，肌肉內，皮下，或靜脈內途徑給予。此外，此等化合物也適於調配成延遲釋出的劑形等。此等調配物可以是這樣構成的，其活性成分只於特定的生理部位釋出，可能是經一段時間釋出。各種塗覆，包裹，及保護基質可用，例如，聚合物物質或蠟製成。

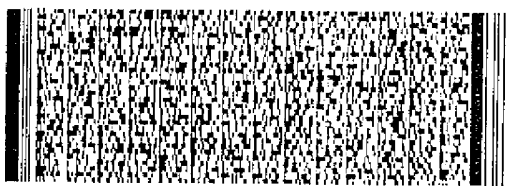
## 調配物實例

下述調配物只用以說明本發明範圍絕非限制本發明。

## 調配物1：明膠膠囊

以下列成分製成明膠膠囊：

成分	量(毫克/膠囊)
式I化合物	0.001-200
澱粉，NF	0-650
可流澱粉	0-650
矽氧烷液體350 登	0-15



## 五、發明說明 (22)

上述調配物可合理範圍內變化。

調配物2: 錠

以下列成分製成錠調配物:

成分	量(毫克/錠)
式I化合物	0.001-200
纖維素, 微結晶	200-650
二氧化矽, 起煙過	10-650
硬脂酸	5-15

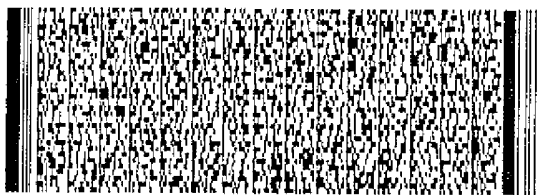
將以上成分混合壓成錠。

調配物3: 錠

以下列成分製成各含2.5-1000毫克活性成分的錠:

成分	量(毫克/錠)
式I化合物	0.001-200
澱粉	45
纖維素, 微結晶	35
聚乙烯吡咯酮 (10%水溶液)	4
羧甲基纖維素鈉	4.5
硬脂酸鎂	0.5
滑石粉	1

將活性成分, 澱粉, 及纖維素用45號網眼美國篩篩過, 徹底混合。以製得的粉與聚乙烯吡咯酮溶液混合, 然後再用14號網眼美國篩篩過。將這樣製成的顆粒於50-60°C乾燥, 用18號網眼美國篩篩過。再將先以60號美國篩篩過的





## 五、發明說明 (23)

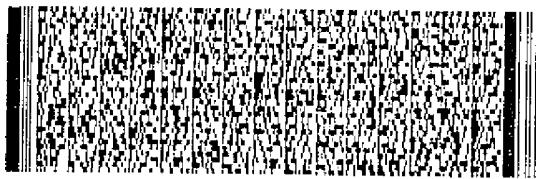
羧基甲基澱粉鈉，硬脂酸鎂，及滑石粉加於顆粒內，然後混合，再於打錠機上製成錠。

## 調配物4：懸浮液

以下列成分製成每5毫升含0.1-1000毫克藥物的懸浮液：

成分	量(毫克/錠)
式I化合物	0.001-200毫克
羧基甲基纖維素鈉	50毫克
糖漿	1.25毫克
苯甲酸溶液	0.10毫克
矯味劑	適量
增色劑	適量
純化水加至	5毫升

將藥物以45號網眼美國篩篩過，與羧基甲基纖維素鈉及糖漿混合，製成均質的糊。將苯甲酸溶液，矯味劑，及增色劑用少許水稀釋，在攪拌下加入。然後加足量的水製成所需容積。

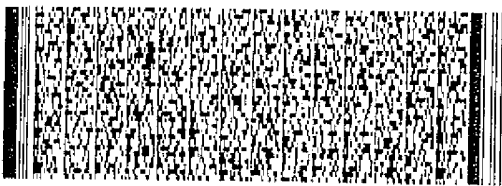


## 五、發明說明 (24)

## 調配物5: 合併物錠

成分	量(毫克/錠)
式I化合物	0.001-1
式II化合物	59-59.999
澱粉	45
纖維素, 微結晶	35
聚乙烯吡咯酮	4
(10%水溶液)	
羧基甲基纖維素鈉	4.5
硬脂酸鎂	0.5
滑石粉	1

將活性成分, 澱粉, 及纖維素以45號網眼美國篩篩過, 徹底混合。用聚乙烯吡咯酮溶液與所製得的粉混合, 再以14號網眼美國篩篩過。將這樣製成的顆粒於50-60°C 乾燥, 用18號網眼美國篩篩過。再將先以60號美國篩篩過的羧基甲基澱粉鈉, 硬脂酸鎂, 及滑石粉加於顆粒內, 然後混合, 再於打錠機上製成錠。

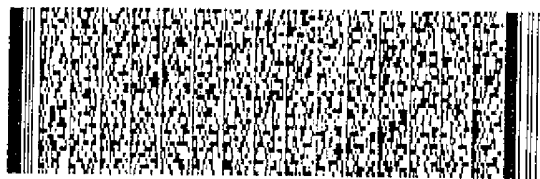


## 五、發明說明 (25)

## 調配物5: 合併物錠

成分	量(毫克/錠)
式I化合物	0.001-0.1
樂勞芬鹽酸鹽	59-59.999
澱粉	45
纖維素，微結晶	35
聚乙烯吡咯酮 (10%水溶液)	4
羧基甲基纖維素鈉	4.5
硬脂酸鎂	0.5
滑石粉	1

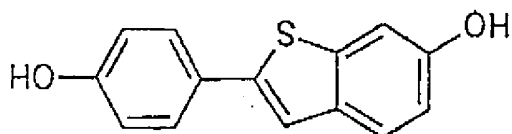
將活性成分，澱粉，及纖維素以45號網眼美國篩篩過，徹底混合。用聚乙烯吡咯酮溶液與所製得的粉混合，再以14號網眼美國篩篩過。將這樣製成的顆粒於50-60°C乾燥，用18號網眼美國篩篩過。再將先以60號美國篩篩過的羧基甲基澱粉鈉，硬脂酸鎂，及滑石粉加於顆粒內，然後混合，再於打錠機上製成錠。



修正	88.12.15
本	年 月 日
補充	

第八七一一八五六八號專利申請案  
中文補充說明書(八十八年十二月)

以下係提供式(I)化合物之一相對於對照組 17- $\alpha$ -乙炔基孕二醇 ("EE2")之數據。化合物(I)以下式代表：

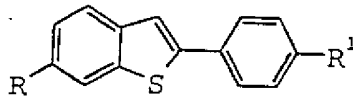


由雌性 Sprague Dawley 鼠中得到下列數據之方法見中文說明書第 21 及 22 頁。

化合物	劑量 (毫克/公斤)	子宮重 (% inc. OVX)	子宮 EPO (V 最大)	血清中膽固醇 (% inc. OVX)	致死率
EE2	0.1	161.5	155.9	90.4	0/6
(I)	0.1	10.1	4.3	0	0/5
	1	6.1	4.8	30.7	0/5
	10	59.0	31.7	76.0	0/5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於治療喪失雌激素症候群之2-芳基苯并[b]噻吩)

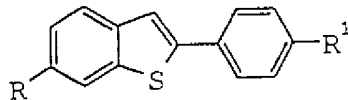
本發明提供一種利用式I化合物治療由雌激素喪失症候群導致的各種疾病包括骨質疏鬆及高血脂的方法。



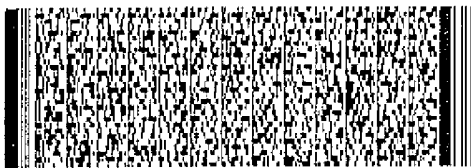
I.

英文發明摘要 (發明之名稱：2-ARYLBENZO[b]THIOPHENES USEFUL FOR THE TREATMENT OF ESTROGEN DEPRIVATION SYNDROME)

This invention provides methods which are useful for the inhibition of the various medical conditions associated with estrogen deprivation syndrome including osteoporosis and hyperlipidemia utilizing compounds of formula I:

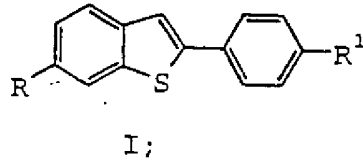


I.



六、申請專利範圍

1. 一種用於抑制哺乳動物雌激素喪失症之醫藥組合物，包括式I化合物



其中：

R及R<sup>1</sup>獨立是氫，羥基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

或其溶劑合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中哺乳動物是女性人類。

3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中該雌激素喪失症候群之病理是骨質疏鬆。

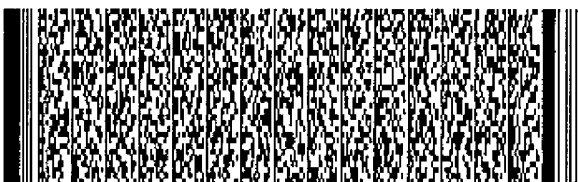
4. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中該雌激素喪失症候群之病理是高血脂。

5. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中式I化合物是這樣的化合物，其R，R<sup>1</sup>獨立是羥基或甲氧基，或其溶劑合物。

6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中式I化合物是這樣的化合物，其R，R<sup>1</sup>都是羥基，或其溶劑合物。

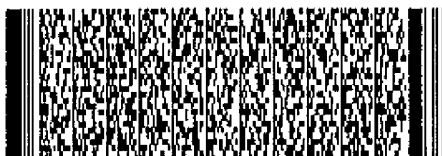
7. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中女性人類是停經期或停經後的。

8. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中式I化合物是選自包括如下化合物的化合物：

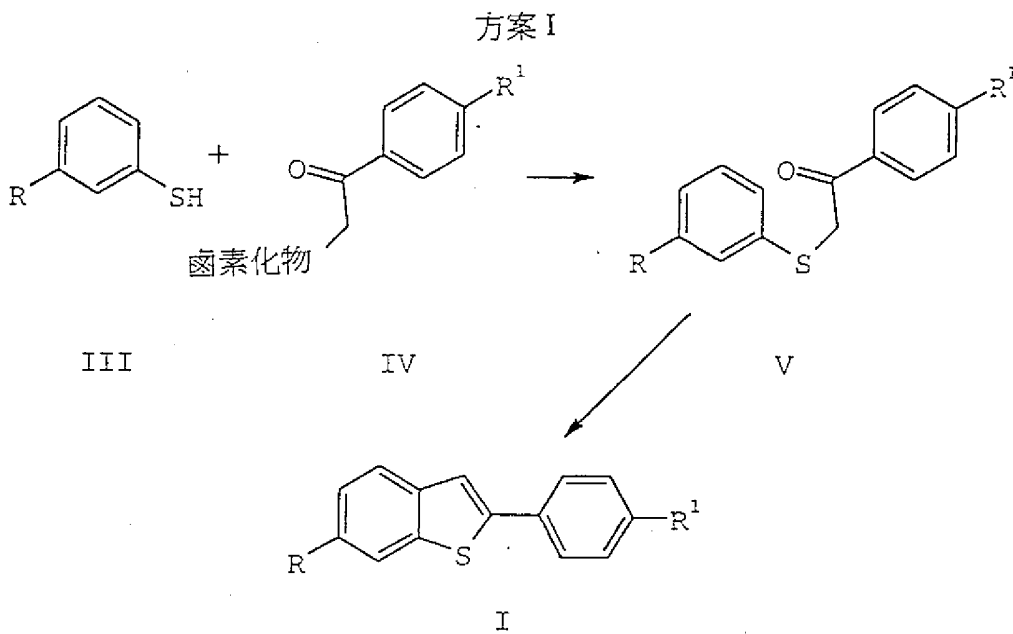
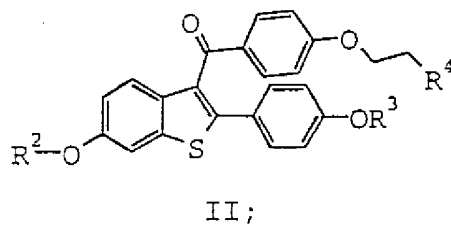
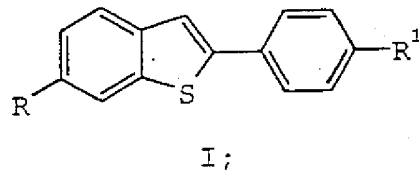


## 六、申請專利範圍

- 2-苯基苯并[b]噻吩；  
2-(4-羥基苯基)苯并[b]噻吩；  
2-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩；  
2-(4-異丙氧基苯基)苯并[b]噻吩；  
2-苯基-6-羥基苯并[b]噻吩；  
2-苯基-6-甲氧基苯并[b]噻吩；  
2-苯基-6-異丙氧基苯并[b]噻吩；  
2-(4-羥基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；  
2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；  
2-(4-甲氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；  
2-(4-羥基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；  
2-(4-異丙氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；  
2-(4-異丙氧基苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩；  
2-(4-甲氧基苯基)-6-異丙氧基苯并[b]噻吩；及  
2-(4-羥基苯基)-6-異丙氧基苯并[b]噻吩；  
或其溶劑合物。

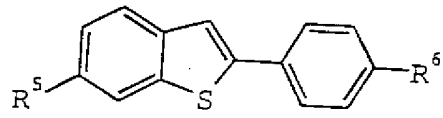


附頁

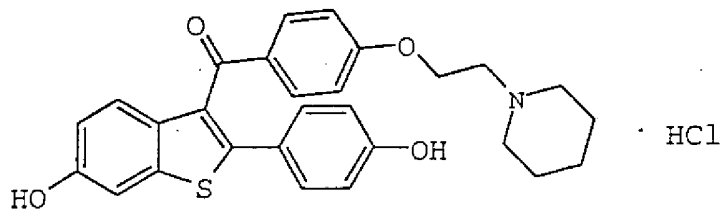




附頁



I(a);

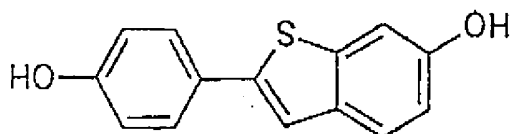


HCl

修正	88.12.15
本	年 月 日
補充	

第八七一一八五六八號專利申請案  
中文補充說明書(八十八年十二月)

以下係提供式(I)化合物之一相對於對照組 17- $\alpha$ -乙炔基孕二醇 ("EE2")之數據。化合物(I)以下式代表：

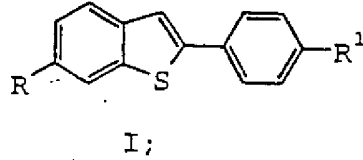


由雌性 Sprague Dawley 鼠中得到下列數據之方法見中文說明書第 21 及 22 頁。

化合物	劑量 (毫克/公斤)	子宮重 (% inc. OVX)	子宮 EPO (V 最大)	血清中膽固醇 (% inc. OVX)	致死率
EE2	0.1	161.5	155.9	90.4	0/6
(I)	0.1	10.1	4.3	0	0/5
	1	6.1	4.8	30.7	0/5
	10	59.0	31.7	76.0	0/5

## 六、申請專利範圍

1. 一種用於抑制哺乳動物雌激素喪失症之醫藥組合物，包括式I化合物



其中：

R及R<sup>1</sup>獨立是氫，羥基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

或其溶劑合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中哺乳動物是女性人類。

3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中該雌激素喪失症候群之病理是骨質疏鬆。

4. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中該雌激素喪失症候群之病理是高血脂。

5. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中式I化合物是這樣的化合物，其R，R<sup>1</sup>獨立是羥基或甲氧基，或其溶劑合物。

6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中式I化合物是這樣的化合物，其R，R<sup>1</sup>都是羥基，或其溶劑合物。

7. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中女性人類是停經期或停經後的。

8. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中式I化合物是選自包括如下化合物的化合物：

