

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D333/52

C07D333/56 A61K 31/38

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98810970.0

[43] 公开日 2001 年 1 月 3 日

[11] 公开号 CN 1278812A

[22] 申请日 1998.11.9 [21] 申请号 98810970.0

[30] 优先权

[32] 1997.11.14 [33] US [31] 60/065,852

[86] 国际申请 PCT/US98/23712 1998.11.9

[87] 国际公布 WO99/25706 英 1999.5.27

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.9

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 G·J·库利南

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

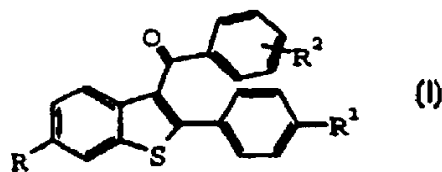
代理人 王景朝 杨九昌

权利要求书 8 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于治疗雌激素缺乏症的 2-芳基-3-芳酰基苯并[b]噻吩

[57] 摘要

本发明提供了用式(I)化合物抑制各种与雌激素缺乏症有关的疾病、包括骨质疏松症和高脂血症的方法。



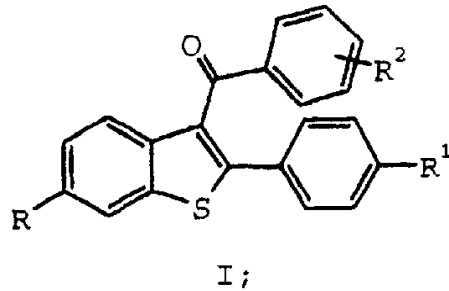
ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 一种抑制哺乳动物雌激素缺乏症的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效量的式 I 化合物或其溶剂化物：

5



其中

R 和 R¹ 独立地为氢，羟基，C₁-C₆ 烷氧基，OCH₂Ar，OCO(C₁-C₆ 烷基)，OCOAr；

10 Ar 为苯基或取代苯基；和

R² 为氢，氯，溴，羟基，C₁-C₆ 烷氧基，OCH₂Ar，OCO(C₁-C₆ 烷基)，OCOAr。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中的哺乳动物为妇女。

3. 根据权利要求 2 的方法，所述雌激素缺乏症为骨质疏松症。

15 4. 根据权利要求 2 的方法，所述雌激素缺乏症为高脂血症。

5. 根据权利要求 2 的方法，其中的式 I 化合物为 R，R¹ 和 R² 独立地为羟基或甲氧基的化合物或其溶剂化物。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中的式 I 化合物为 R² 在对位而 R，R¹ 和 R² 均为羟基的化合物或其溶剂化物。

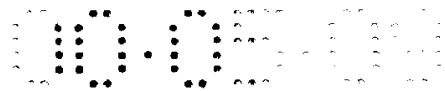
20 7. 根据权利要求 2 的方法，其中的妇女为将闭经或闭经后妇女。

8. 根据权利要求 2 的方法，其中的式 I 化合物为选自以下的化合物或其溶剂化物：

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩；

25 2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩；

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩；



2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩;

5 2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩;

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-乙酰氧基苯并[b]噻吩;

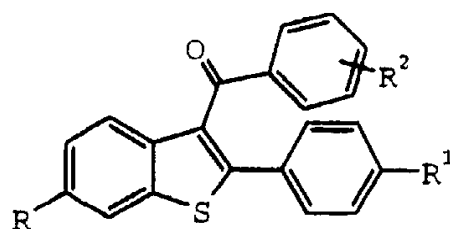
2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-乙酰氧基苯甲酰)-6-乙酰氧基苯并[b]噻吩;

10 2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-苯甲酰氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩; 和

15 2-(4-环戊氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-环戊氧基苯并[b]噻吩。

9. 含有式 I 化合物或其溶剂化物和药用载体, 赋形剂或稀释剂的药物制剂:



I;

20 其中:

R 和 R¹ 独立地为氢, 羟基, C₁-C₆ 烷氧基, OCH₂Ar, OCO(C₁-C₆ 烷基), OCOAr;

Ar 为苯基或取代苯基; 和

R² 为氢, 氯, 溴, 羟基, C₁-C₆ 烷氧基, OCH₂Ar, OCO(C₁-C₆ 烷基),

25 OCOAr.

10. 根据权利要求 9 的制剂, 其中的式 I 化合物选自以下化合物

噻吩;

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-乙酰氧基苯甲酰)-6-乙酰氧基苯并
[b]噻吩;

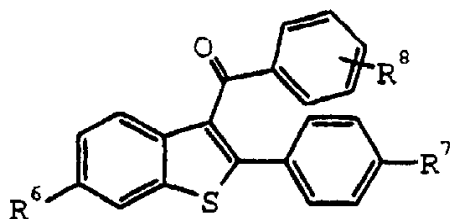
2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-苯甲酰氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]

5 噻吩;

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻
吩; 和

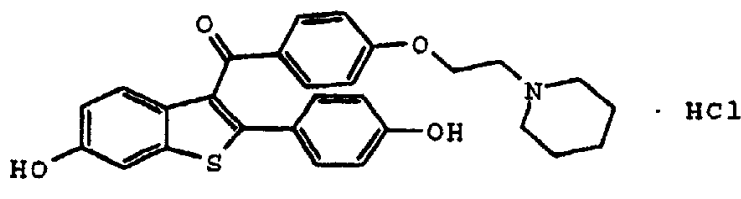
2-(4-环戊氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-环戊氧基苯并[b]噻
吩。

10 27. 一种产品, 包括包装材料和包装材料中包裹的一种药物制
剂, 其中包装材料中含有标明药物制剂可被服用以抑制雌激素缺乏症
疾病的标签, 而药物制剂中含有式 I(a) 化合物或其溶剂化物和下式化
合物或其溶剂化物:



I(a);

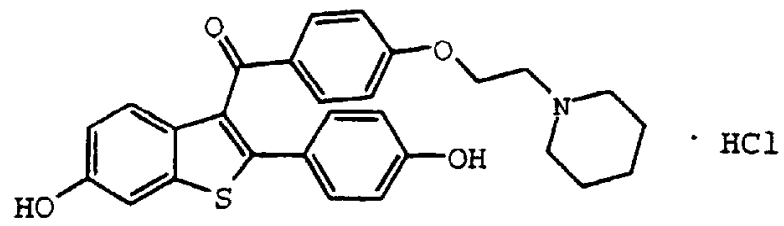
15



式 I(a) 中:

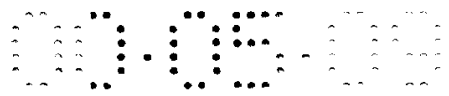
R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地为羟基或甲氧基。

20 28. 根据权利要求 27 的产品, 含有 0.001-1 mg 的式 I(a) 化
合物或其溶剂化物, 和 59-59.999 mg 的下式化合物或其溶剂化物,



29. 根据权利要求 28 的产品, 其中的式 I(a) 化合物为 2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩或其溶剂化物。

5 30. 根据权利要求 29 的产品, 所述疾病为骨质疏松症。



说明书

用于治疗雌激素缺乏症的 2-芳基-3-芳酰基苯并[b]噻吩

5

发明领域

本发明涉及药物和有机化学领域，本发明提供了用于抑制各种雌激素缺乏症的 2-芳基苯并[b]噻吩。

发明背景

10 “雌激素缺乏症”是用于描述由于雌激素水平不足而常常影响妇女的各种疾病的术语。女性雌激素缺乏最常见的原因是由于年龄增长而自然停经，即月经闭止。另外，非自然情况包括外科卵巢切除，化疗造成激素停止分泌或药物作用等均可引起雌激素缺乏。虽然许多病变都可用这一术语进行描述，但雌激素缺乏症的两个最重要的结果是
15 医疗界长期以来最忧虑的：骨质疏松症和心血管病，特别是高脂血症。

骨质疏松症描述了一类由多种病因所致的疾病，所有这些病的特征在于每单位体积中骨质的净损失。骨质损失的结果是骨骼不足以支撑机体，即骨折。骨质疏松症最常见的类型之一与月经闭止有关。停
20 经后的 3-6 年内，多数妇女骨骼小梁隔间中的骨质将损失约 20%-60%。这一快速损失通常与骨吸收的整体水平增加和以吸收循环为主的骨形成循环有关。明显的结果是骨质的净损失，骨质疏松症是闭经后妇女们的常见而又严重的疾病。

据估计，仅美国每年就有 2500 万妇女遭受该病痛的折磨。骨质
25 疏松症的结果是对个人的伤害但由于是慢性病和后遗症需要广泛和长期的支出(住院治疗和家庭护理)也会造成大量经济损失。特别是那些年长病人。另外，尽管人们认为骨质疏松症不是威胁生命的疾病，但老年妇女由于髌骨骨折造成的死亡率为 20%-30%。这一死亡率中很大一部分与绝经后骨质疏松症直接相关。

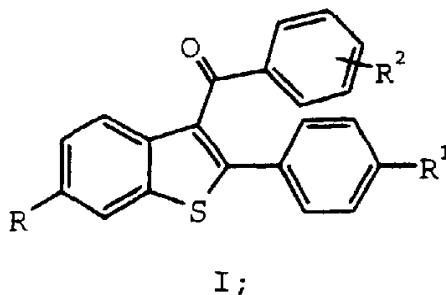
30 绝经前，多数妇女的心血管发病率比年龄相当的男性低。但是绝经后，女性心血管发病率逐渐增加赶上男性发病率。这一失去保护的现象与雌激素的损失有关，特别是与雌激素失去调节血脂水平的能力

有关。雌激素调节血脂能力的实质尚不了解，但迄今的证据表明雌激素能提高肝脏低密脂(LDL)受体除去过量胆固醇的能力。另外，雌激素似乎能影响胆固醇的生物合成，对心血管的健康还有其他益处。

5 虽然雌激素替代治疗常用于治疗雌激素缺乏症，但由于许多妇女遭受某些药物的副作用和用药形式的不便而受到病人的抱怨。例如， 17β -雌二醇由于口服吸收差常通过透皮膏给药。结果，多数妇女在雌激素替代治疗的第一年内便停止服用雌激素。

式 I 化合物或其溶剂化物作为口服药剂例如盐酸雷洛昔芬的化学中间体是已知的：

10



其中

R 和 R¹ 独立地为氢，羟基，C₁-C₄ 烷氧基，C₃-C₆ 环烷氧基，OCH₂Ar，OCOC(C₁-C₆ 烷基)，OCOAr；

15 Ar 为苯基或取代苯基；和

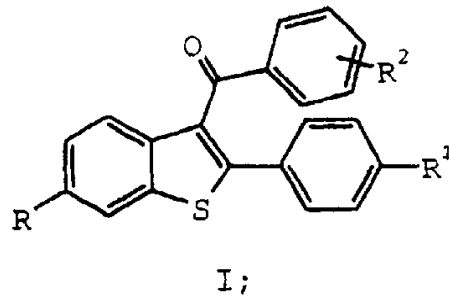
R² 为氢，氯，溴，羟基，C₁-C₆ 烷氧基，C₃-C₆ 环烷氧基，OCH₂Ar，OCOC(C₁-C₆ 烷基)，OCOAr。

本发明涉及式 I 化合物新用途的发现，即，它们是可用于抑制雌激素缺乏症的药物。

20

发明概要

本发明提供了抑制哺乳动物雌激素缺乏症的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效量的式 I 化合物或其溶剂化物：



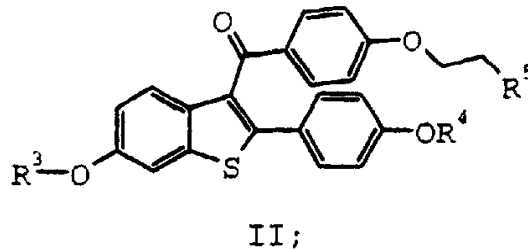
其中

R 和 R¹ 独立地为氢, 羟基, C₁-C₆ 烷基, OCH₂Ar, OCO (C₁-C₆ 烷基),
5 OCOAr;

Ar 为苯基或取代苯基; 和

R² 为氢, 氯, 溴, 羟基, C₁-C₆ 烷基, OCH₂Ar, OCO (C₁-C₆ 烷基),
OCOAr.

另外, 本发明提供了抑制雌激素缺乏症的方法, 该方法包括给所
10 需哺乳动物服用有效量的式 I 化合物和式 II 化合物或其药用盐或溶
剂化物,



式 II 中

15 R³ 和 R⁴ 独立地为氢, C₁-C₆ 烷基, CO (C₁-C₆ 烷基), 或 COAr;

R⁵ 为吡咯烷-1-基, 哌啶-1-基, 或六亚甲基亚胺-1-基;

其中 R⁵ 中的氮任选地为 N-氧化物。

此外, 本发明涉及含有式 I 化合物, 或式 I 和式 II 化合物, 和
药用赋形剂, 稀释剂或载体的药物制剂。

20

发明详述

本文中用于描述化合物, 方法, 和制剂中的术语具有通常意义。

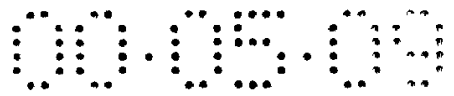
例如,“C₁-C₄烷基”是指甲基,乙基,丙基,异丙基,环丙基,正丁基,仲丁基,叔丁基和环丁基。除了5-6个碳原子的一价的直链、支链或环状的脂链,包括戊基、环戊基、己基、2-甲基戊基、环己基等外,术语“C₁-C₆烷基”还包括C₁-C₄烷基中所列基团。术语“C₁-C₄烷氧基”是指甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,环丙氧基,正丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基和环丁氧基。除了通过一价氧原子相连接的直链、支链或环状的5-6个碳原子的脂肪链,包括但不限于戊氧基,环戊氧基,己氧基,2-甲基戊氧基,环己氧基等外,术语“C₁-C₆烷氧基”还包括C₁-C₄烷氧基中所列基团。

5 术语“卤化物”是指氯化物,溴化物或碘化物。

术语“取代苯基”是指带有1-3个选自下列取代基的苯基: C₁-C₆烷基, C₁-C₄烷氧基,羟基,硝基,氯,氟,或三(氯或氟)甲基。

虽然式 II 化合物的游离碱也可用于本发明的方法中,但优选制备和使用其药用盐。典型的药用盐包括式 II 化合物与无机酸或有机酸反应制备的盐。这些盐叫做酸加成盐。因而术语“药用盐”是指在所用剂量时无毒而且是药物文献中常用的式 II 化合物的酸加成盐。参见例如 Berge, S. M, Bighley, L. D., 和 Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66, 1, 1977. 药用盐通常具有比衍生它们的化合物的溶解度更高的特点,因而更适合用于药物制剂中。

20 药用盐的例子是碘化物,醋酸盐,苯乙酸盐,三氟乙酸盐,丙烯酸盐,抗坏血酸盐,苯甲酸盐,氯代苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,羟基苯甲酸盐,甲氧基苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,o-乙酰氧基苯甲酸盐,萘-2-苯甲酸盐,溴化物,异丁酸盐,苯基丁酸盐,γ-羟基丁酸盐,β-羟基丁酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐,己酸盐,辛酸盐,氯化物,肉桂酸盐,柠檬酸盐,癸酸盐,甲酸盐,延胡索酸盐,乙醇酸盐,庚酸盐,马尿酸盐,乳酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,羟基马来酸盐,丙二酸盐,扁桃酸盐,甲磺酸盐,烟酸盐,异烟酸盐,硝酸盐,草酸盐,邻苯二甲酸盐,对苯二甲酸盐,磷酸盐,磷酸氢盐,磷酸二氢盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,丙炔酸盐,丙酸盐,苯丙酸盐,水杨酸盐,癸二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,焦硫酸盐,亚硫酸盐,重亚硫酸盐,磺酸盐,苯磺酸盐, p-溴代苯磺酸盐,氯代苯磺酸盐,丙磺酸盐,乙磺酸盐,2-羟



基乙磺酸盐，甲磺酸盐，萘-1-磺酸盐，萘-2-磺酸盐，p-甲苯磺酸盐，二甲苯磺酸盐，酒石酸盐等式 II 化合物的盐。

术语“溶剂化物”代表一组含有一个或多个溶剂分子的化合物，例如带有一个或多个溶剂分子的式 I 或式 II 化合物。这些溶剂分子是药物文献中常用的且对受者无害的，例如水或乙醇。

术语“热力学碱”是指使酸性底物可逆性的脱质子的碱，或当质子为反应副产物时用作捕捉质子的碱，且其活性足以使所需的反应发生而不会发生不需要的反应。热力学碱的例子包括但不限于下列碱：碳酸盐，碳酸氢盐和氢氧化物（如锂，钠或钾的碳酸盐，碳酸氢盐或氢氧化物），三-（C₁-C₄烷基）胺，或含氮芳香杂环（例如吡啶）。

术语“雌激素缺乏症”是指由于卵巢功能丧失（天生的，手术或化学造成的）和具体说是卵巢激素，特别是雌激素丢失造成的病变和疾病。由于雌激素的丢失是这类综合症的症状，每一症状都会对通过服用本发明的化合物来替代丢失的雌激素作出应答。因此，本发明的化合物和方法可用于和有助于治疗或预防雌激素缺乏症，这些症状尤其包括但不限于下列：骨质疏松症，高脂血症，动脉硬化症，血管舒缩异常（热闪），自身免疫病，皮肤和毛发异常，心血管疾病和病变，痴呆和阿尔默氏病，抑郁，体重增加或减少，某些类型的糖尿病，不适宜的治疗和组织修复，阴道萎缩，尿失禁，雌激素控制基因异常后遗症。应该承认，并非所有雌激素缺乏症的病人都会有上述症状，因而本发明具体使用的化合物和方法可以不同，取决于这些症状的特点和严重程度。

术语“抑制”是指防止，治疗，减轻，改善，停止，抑制，减慢或逆转病程，或使雌激素缺乏症导致的症状或相关症状减轻。照此，这些方法适当的话包括医学治疗（急性）和/或预防（防止）给药。

此处所用术语“有效量”是指能够抑制本文所述各种疾病症状的本发明的一种或多种化合物的量。

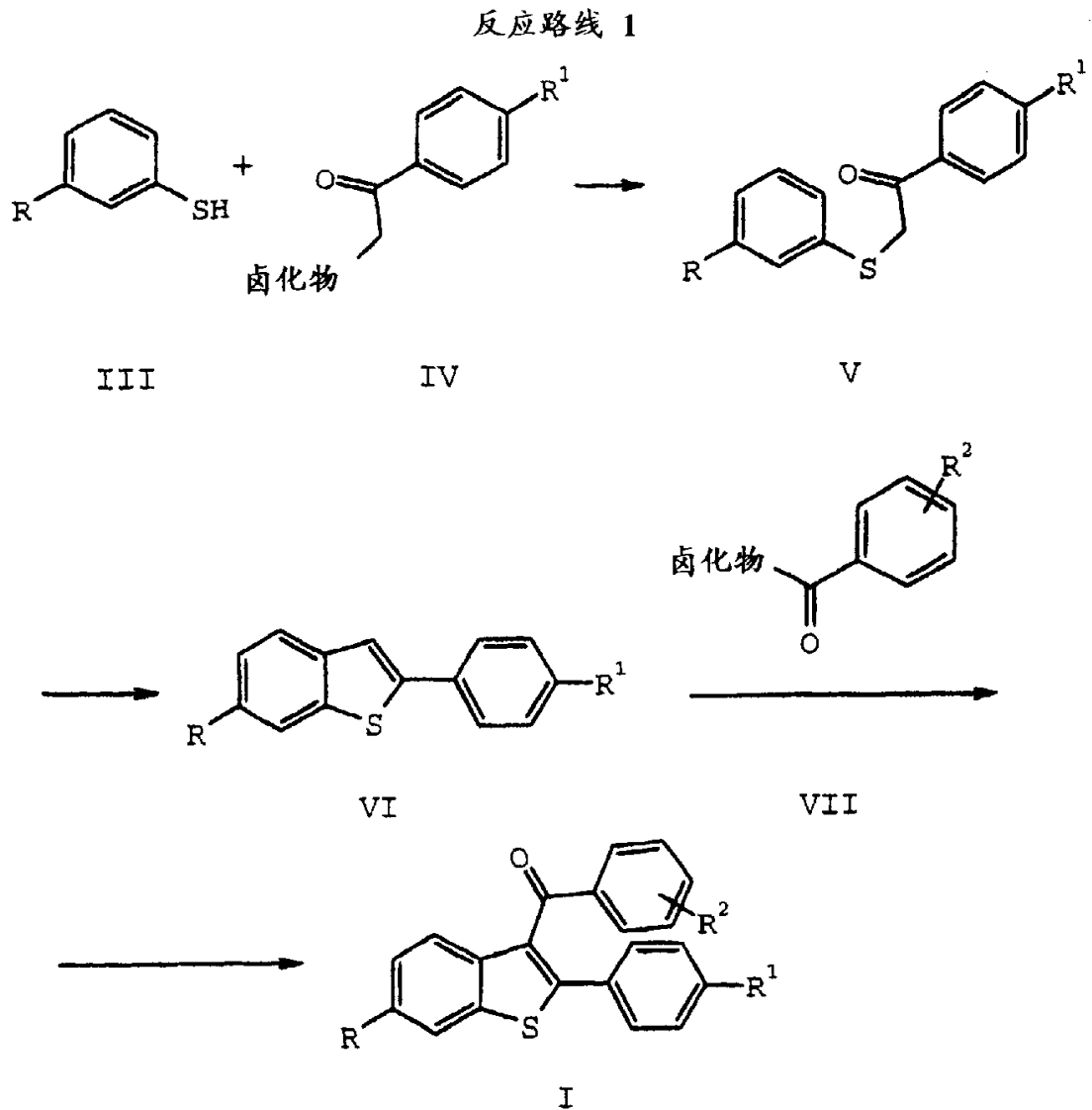
“药物制剂”，“药物载体”，“药物稀释剂”，和“药物赋形剂”意指在含有式 I 化合物的制剂或含有式 I 和式 II 化合物联合使用的制剂中，载体、稀释剂、赋形剂和盐与制剂中的其它成分配伍且对受者无害。

虽然可以使用本发明的所有化合物，但某些化合物特别有意义且

为优选的。例如，优选其中 R、R¹ 和 R² 独立地为羟基或甲氧基的式 I 化合物。更优选的是其中 R、R¹ 和 R² 各自为羟基的式 I 化合物。最优选的是其中 R² 在苯甲酰基环的 4 位，而 R、R¹ 和 R² 各自为羟基的式 I 化合物，即 2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩。另外，特别优选其中 R³ 和 R⁴ 均为氢，R⁵ 为哌啶-1-基的式 II 化合物的盐酸盐。该式 II 化合物为 [2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮盐酸盐，即盐酸雷洛昔芬。

虽然可使用式 I 和式 II 化合物的联合使用的所有制剂和方法，但上述优选化合物可能的联合使用特别有意义且为优选的。最优选的是 2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩与盐酸雷洛昔芬的联合使用。

式 I 化合物可从式 III 和 IV 化合物按下列反应流程 1 制备，其中 R、R¹ 和 R² 的定义同前。



式 III 化合物可被式 IV 的苯甲酰卤 S-烷基化。该 S-烷基化反应在溶剂中，在热力学碱存在下，在 0℃-100℃ 进行 1-24 小时。优选的溶剂和碱通常分别为乙醇和氢氧化钾。反应优选在环境温度进行 1-3 小时。式 IV 化合物的优选卤化物是溴化物。

在适宜的溶剂中，将生成的式 V 化合物于 50℃-200℃ 用酸处理 1-24 小时使之环化成式 VI 化合物。优选溶剂和酸是多磷酸。

然后用式 VII 的酰卤酰化式 VI 化合物。该酰化反应条件为本领域已知的标准 Friedel-Crafts 条件，参见例如 Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Interscience Publ., New York, London, and Sidney, 1963。通常，该酰化是在惰性溶剂中，在路易斯酸催化剂存在下，在 0℃-100℃ 反应 1-24 小时。1, 2-二氯乙烷一般是优选

溶剂。优选反应温度和时间通常为 0℃-10℃ 和 1-3 小时。优选的式 VII 化合物卤化物是氯化物，优选路易斯酸催化剂一般是氯化铝。

当任一或所有 R、R¹ 和 R² 为羟基时，优选其中任一或所有 R、R¹ 和 R² 为 C₁-C₆ 烷氧基、OCH₂Ar、OCO(C₁-C₆ 烷基) 或 OCOAr 的式 III、IV 和/或 VII 化合物按上述顺序进行反应。酰化步骤完成后，通过除去生成的式 I 化合物中的 C₁-C₆ 烷基、CH₂Ar、CO(C₁-C₆ 烷基) 或 COAr 部分（保护基）制备出其中任一或所有 R、R¹ 或 R² 为羟基的式 I 化合物。除去保护基的方法可在“Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition”, T.H. Greene, et al., John Wiley & Sons, New York, 1991 第二章或第二章之后的实施例一节中找到。而且，选择性除去保护基的方法也可在上述 Greene 参考书的实施例一节中找到。

关于对式 I 化合物制备的进一步说明，可参见美国专利 4, 133, 814, 5, 514, 703, 5, 514, 704 和 5, 532, 382, 这些方法引入本发明作为参考。

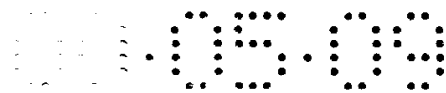
非 N-氧化物的式 II 化合物及其药用盐也可用上述美国专利以美国专利 4, 418, 068, 5, 393, 763 和 5, 629, 425 和 PCT 出版物 #US97/04259 中的方法制备，这些文献也在此引入本发明作为参考。

N-氧化物形式的式 II 化合物可这样制备：将非 N-氧化物形式的式 II 化合物溶解或悬浮于过氧化氢稀水溶液与甲醇或乙醇的共溶剂中。该反应的反应条件可以从环境温度-100℃ 反应 24-72 小时。应注意选择氧化剂必须小心，许多常用试剂例如铬酸酐，高锰酸钾等能氧化氮原子的氧化剂不能用，因为它们也会氧化苯并[b]噻吩中的硫。因此，优选温和试剂如过氧化氢。

此处所述最佳反应时间可通过常规层析技术监测反应进程来确定。而且，本发明的反应最好是在惰性气体例如氩或特别是氮气中进行。溶剂的选择通常不是关键，只要所用溶剂对反应为惰性且足以溶解反应物使所需反应发生。如果需要的话，中间体和终产物可通过常规技术例如重结晶或在固体载体例如硅胶或氧化铝上层析纯化。

式 III, IV 和 VII 化合物可以买到或用本领域已知方法制备。

合成方法的讨论并不是用来限制本发明的范围的，不能进行如此推断。应用上述化学方法能合成出包括但不限于以下的式 I 化合物：



2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩;

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩;

5 2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩;

2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩;

10 2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-乙酰氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-乙酰氧基苯甲酰)-6-乙酰氧基苯并[b]噻吩;

15 2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-苯甲酰氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩;

2-(4-环戊氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-环戊氧基苯并[b]噻吩等。

20 既用式 I 也用式 II 化合物的制剂和方法包括但不限于下列各两种化合物的联合使用:

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩和 [2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮盐酸盐

25 2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩和 [2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮盐酸盐

30 2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩和 [2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮盐酸盐

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩和 [2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙



氧基]苯基]甲酮盐酸盐

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩和
[2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙
氧基]苯基]甲酮盐酸盐

5 2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩和
[2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙
氧基]苯基]甲酮盐酸盐

10 2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩和
[2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙
氧基]苯基]甲酮盐酸盐

2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩和 [2-
(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]
苯基]甲酮盐酸盐

15 2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩和 [2-
(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]
苯基]甲酮 N-氧化物

2-(4-乙酰氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-乙酰氧基苯并[b]噻
吩和 [2-(4-羟基苯基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-吡咯烷
基)乙氧基]苯基]甲酮盐酸盐等。

20 下列制备和实施例进一步说明本发明化合物的合成。实施例不是
在任何意义上限制本发明的范围，也不应该如此推断。除非另外指
明，本制备和实施例中的术语和缩写具有通常意义。例如“℃”，“N”，
“mmol”，“g”，“mL”，“M”，“HPLC”，“mp”，“EA”，“MS”和“¹H-NMR”
25 分别指摄氏度，当量或当量浓度，毫摩尔，克，毫升，摩尔或摩尔浓
度，高效液相层析，熔点，元素分析，质谱，质子核磁共振。

制备

制备 1

2-(3-甲氧基苯硫基)-4'-甲氧基苯乙酮

30

将 3-甲氧基苯硫酚 (50.0 g, 0.356 mol) 溶于 700 ml 乙醇。向
此混合物中加入氢氧化钾颗粒 (20 g, 0.36 mol)。少量多次地加入 (总

量为 82.5 g, 0.36 mol) 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮以使反应温度维持在 25℃ 左右。反应在环境温度下进行 3 小时。通过蒸发乙醇使反应终止, 得到棕色油。该油在 2L 水和 1.5L 乙醚中分层。分离醚层, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸发至得到固体。将固体用乙醚: 石油醚 (3:1) 的混合物重结晶, 得到 78.5 g 标题化合物, 为粉色结晶固体。mp 53
5 ℃-54℃。C₁₆H₁₆O₃S 的 EA 计算值: C, 66.64; H, 5.59; O, 16.64; S, 11.12。实验值: C, 66.55; H, 5.87; O, 16.82; S, 10.86。

制备 2

10 2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩

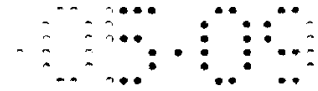
95℃ 时将 2-(3-甲氧基苯硫基)-4-(甲氧基苯乙酮) (50 g, 0.173 mol) 加到 250 g 多磷酸中。搅拌该混合物, 温度升至 120℃, 小心地加入冰。30 分钟后当温度升至 130℃ 时再加一些冰, 开始生成产品结
15 晶。向反应混合物中加水, 过滤收集产物。终产物用乙酸乙酯重结晶, 得到 30 g 标题化合物。mp 193℃-194℃。C₁₆H₁₄O₂S 的 EA 计算值: C, 71.08; H, 5.22; O, 11.84; S, 11.86。实验值: C, 71.03; H, 5.30; O, 11.81; S, 11.60。

20 实施例

实施例 1

2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩

25 将 2-(4-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩 (10g, 37 mmol) 溶于 700 ml 1,2-二氯乙烷, 将混合物冷至 0℃。向反应液中慢慢地加入 4-甲氧基苯甲酰氯 (6.31 g, 37 mmol) 和氯化铝 (5.07 g, 38 mmol) 的混合物。反应在 0℃ 进行 2 小时, 加入冰水终止反应。分离出有机层, 水层用氯仿提取。合并有机层, 用碳酸氢钠饱和水溶液和水洗涤,
30 用硫酸镁干燥, 过滤。蒸发除去挥发物, 得到黄色油, 将油溶于 500ml 甲醇和 15ml 5N 氢氧化钠, 回流至甲醇被蒸去 (30 分钟)。将所得油溶于乙醚, 用盐水洗涤, 蒸发。生成 14.6g 黄色油, 用层析纯化。



生成 13.9g 标题化合物，为黄色油。C₂₄H₂₀O₄S 的 EA 计算值：C, 71.25; H, 4.98; O, 15.82; S, 7.93。实验值：C, 71.25; H, 4.90; O, 15.78; S, 7.65。MS(EI): m/e = 404(M⁺)。

5 实施例 2
2-(4-羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩

将 2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩(53g, 131 mmol)溶于氯仿，冷至 10℃。向搅拌着的混合物中加入三溴化硼(75 g, 296 mmol)，反应于环境温度进行 24 小时。将反应物倾入水中终止反应。分离出有机层，过滤，蒸发至干。将残余物溶于苯，过滤，蒸发至干。粗产物在硅胶柱上层析进一步纯化，用乙醚-苯(9:1)洗脱，然后在氧化铝柱上再层析，用乙醚洗脱，然后用甲醇-乙醚(1:9)洗脱，蒸除溶剂，生成 5.8 g 标题化合物。mp 138
10 15 ℃-140℃。C₂₂H₁₆O₄S 的 EA 计算值：C, 70.20; H, 4.28; O, 17.00。实验值：C, 70.46; H, 4.50; O, 16.87。

实施例 3
2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩

20 将 2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩(19.8g, 49 mmol)溶于二甲基甲酰胺，加入氢氧化钠(10 g 50% 的油分散液)。将反应物冷却，慢慢加入乙硫醇(12.4 g)。将反应物加热至 65℃-70℃ 至反应完成。蒸发除去挥发物，向反应混合物中加水，
25 所得混合物用乙酸乙酯提取。用水洗涤乙酸乙酯提取液，蒸发至干。残余物在硅胶柱上层析，用 1500 ml 苯-乙酸乙酯(99:1)洗脱，然后用苯-乙酸乙酯(97:3)洗脱。将含有标题化合物的洗脱液蒸发至干，残余物用苯重结晶，得到 10.7 g 标题化合物。mp 114℃-116℃。C₂₃H₁₈O₄S 的 EA 计算值：C, 70.75; H, 4.64; O, 16.39。实验值：C,
30 70.88; H, 4.50; O, 16.11。

实施例 4

2-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基苯甲酰)-6-羟基苯并[b]噻吩

用实施例 2 的方法将 2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩转变成标题化合物。

- 5 下面给出用于说明本发明用途的实施例，不应在任何意义上限制本发明。实施例中的实验模型是与人类雌激素缺乏相关的两种主要病变，即高脂血症和骨质疏松症。

一般步骤

- 10 从 Charles River 实验室 (Portage, MI) 得到出生 75 天的雌性 Sprague Dawley 鼠 (体重为 200 g -225 g)。在 Charles River 实验室中这些小鼠两侧卵巢已被切除 (OVX) 或经过 Sham 外科手术，一周后运来。一到达就将它们每 3 或 4 只关在一个金属笼中，可随意摄取食物 (钙含量约为 0.5%) 和水一周。室温维持在 $22.2 \pm 1.7^\circ\text{C}$ ，最低相对湿度为 40%。室内光照时间为 12 小时白天，12 小时黑夜。

服药组织的收集

- 20 经过一周适应期后 (OVX 之后两周) 开始每天服用测试化合物或 17- α -乙炔雌二醇。除非另外指明，所用剂量为口服，为 1% 羧甲基纤维素悬浮液或溶于 20% 环糊精。每日给小鼠服药，共服 4 天。给药后，将小鼠称重，用氯胺酮: 甲苯噻嗪 (2:1 v:v) 混合物将其麻醉，通过心内穿刺收集血样。然后用 CO₂ 使小鼠窒息死亡，通过中线切口取出子宫，称量子宫的净重。

25 高脂血症 (胆固醇分析)

- 血样在环境温度下放置 2 小时使之凝集，在 3000 rpm 离心分离 10 分钟得到血清。用 Boehringer Mannheim Diagnostics 高效胆固醇分析仪测定血清胆固醇。简单地说，胆固醇被氧化成胆甾-4-烯-3-酮和过氧化氢。然后在过氧化物酶存在下过氧化氢与苯酚和 4-氨基非那宗反应生成 p-醌亚胺染料，分光光度计上于 500 nm 读取。然后在标准曲线上计算胆固醇浓度。整个分析是用 Biomek Automated Workstation 自动完成。

与切除卵巢后的对照鼠比较，本发明的代表性化合物降低胆了固醇浓度。

骨质疏松症

- 5 一般步骤后，给小鼠服药 35 天(每治疗组 6 只)，第 36 天用二氧化碳使小鼠窒息死亡。35 天的周期足以使骨密度最大限度地降低，用此处所述方法测定。小鼠死亡时取出子宫，除去体外组织，测量体重前除去流体内容物，以证实雌激素缺乏与卵巢全部切除有关。由于卵巢切除，子宫重量通常减少约 75%。然后将子宫放入 10% 福尔马林中性缓冲液中，以便随后进行组织分析。

切除右股骨，在末梢干端用影像分析程序(NIH 影像)将生成的 X-射线数字化并分析。用定量计算断层摄影仪在这些小鼠最接近胫骨的一面进行扫描。

- 15 按照上述步骤，给测试动物口服本发明的代表性化合物和乙炔雌二醇(EE_2)的 20%羟基丙基 β -环糊精溶液，显示出阳性结果，即骨无机物密度的损失减少。

- 当然，式 I 化合物的具体剂量应依具体情况决定。同样地，给药途径是决定具体情况时考虑的一个因素。因而，确切剂量和给药途径最好由主治医师决定。式 I 化合物的典型日剂量应包括约 0.001mg-20 800mg/天的非毒性剂量。优选日剂量通常约为 0.001mg-60mg/天。该剂量可根据需要一次给药或分成两次或三次分开给药。

- 如上所述，式 I 化合物可与式 II 化合物一起使用。再次，两种药剂(式 I 和式 II 化合物)的确切量可以变化，取决于病人的症状和医疗状况。一般地，这种联合用药应包括 0.001mg-60mg 的式 I 化合物和 1.0-120mg 的式 II 化合物。优选联合用药是含有 0.001-1mg 的式 I 化合物和 59-59.999mg 的式 II 化合物。更优选的联合用药是含有 0.001-0.1mg 的式 I 化合物和 59.9-59.999mg 的式 II 化合物。更加优选的联合用药含有 0.001-0.1mg 优选式 I 化合物(其中 R、R¹和 R²独立地为羟基或甲氧基)和 59.9-59.999mg 的盐酸雷洛昔芬。最优选的联合用药含有 0.001-0.1mg 最优选的式 I 化合物(其中 R、R¹和 R²各自为羟基)和 59.9-59.999mg 盐酸雷洛昔芬。

本发明的化合物可以多种途径给药，包括口服，直肠给药，透皮，



5 口腔，气雾剂，局部，眼部，皮下，静脉，肌肉，鼻内等。这些化合物在服用前优选进行配制，剂型选择由主治医师决定。因此，本发明的另一方面是含有有效量的式 I 化合物或含有有效量的式 I 和式 II 化合物或其药用盐和药用载体，稀释剂或赋形剂的药物制剂。该制剂中总的活性成分占制剂重量的 0.1%-99.9%。

10 本发明的药物制剂可用本领域熟知的方法和易得到的成分进行制备。例如，式 I 化合物，或式 I 和式 II 化合物，可与常用赋形剂、稀释剂或载体制成片剂、胶囊、悬浮液、粉末等。适用于该制剂的赋形剂、稀释剂和载体的例子包括下列：填充剂和扩充剂如淀粉，糖，甘露糖醇和硅衍生物；粘合剂如羧甲基纤维素和其它纤维素衍生物，藻酸盐，明胶和聚乙烯吡咯烷酮；湿润剂如甘油；崩解剂如碳酸钙和碳酸氢钠，延迟溶解剂如石蜡；吸收加速剂如季铵化合物；表面活性剂如鲸蜡醇，甘油单硬脂酸酯；吸附载体如高岭土和皂土；和润滑剂如滑石，硬脂酸钙和硬脂酸镁，和固体聚乙二醇。

15 也可将化合物制成适于口服的酞剂或溶液，或适于非肠道例如肌肉、皮下或静脉给药的溶液。此外，这些化合物也适于制成缓释剂型等。制剂可以这样构成，即可能在一定时间内它们仅仅或优选地在特定的生理部位释放活性成分。可用例如聚合体物质或石蜡制成涂层，被膜和保护基质。

20

制剂实施例

下列制剂实施例仅用于说明，不在任何意义上限制本发明的范围。

制剂 1: 胶囊

用下列成分制成硬胶囊:

	成分	量 (mg/胶囊)
5	式 I 化合物	0.001-200
	淀粉, NF	0-650
	粉末流动性淀粉	0-650
	硅氧烷流体 350 厘沱	0-15

10 若是合理的变动, 上述制剂可以改变。

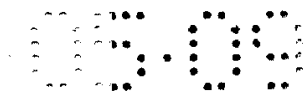
制剂 2: 片剂

用下列成分制成片剂:

	成分	量 (mg/片)
15	式 I 化合物	0.001-200
	微晶纤维素	200-650
	二氧化硅, 薰过的	10-650
	硬脂酸	5-15

20

将这些成分混合压成片。



制剂 3: 片剂

每片中含有 2.5-1000mg 活性成分的片剂组成如下:

	成分	量 (mg/片)
5	式 I 化合物	0.001-200
	淀粉	45
	微晶纤维素	35
	聚乙烯吡咯烷酮 (为 10% 水溶液)	4
10	羧甲基纤维素钠	4.5
	硬脂酸镁	0.5
	滑石	1

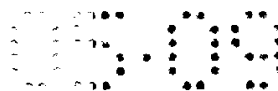
活性成分, 淀粉和纤维素通过 45 目 U. S. 分子筛并充分混合。聚
15 乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合, 然后通过 14 目 U. S. 分子筛。制
成的颗粒在 50-60°C 干燥, 通过 18 目 U. S. 分子筛。预先将羧甲基淀
粉钠, 硬脂酸镁和滑石通过 60 目 U. S. 分子筛, 然后将其加到颗粒中,
混合后在压片机上压片。

20 制剂 4: 悬浮液

每 5mL 剂量中含有 0.1-1000mg 药剂的悬浮液的制备如下:

	成分	量 (mg/5mL)
	式 I 化合物	0.001-200 mg
25	羧甲基纤维素钠	50mg
	糖浆	1.25 mg
	苯甲酸溶液	0.10 mL
	香料	q. v.
	色素	q. v.
30	纯水加至	5 mL

将药剂通过 45 目 U. S. 分子筛, 与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形



成流畅的糊状物。用一些水稀释苯甲酸溶液，香料和色素，然后搅拌下加入。然后加入足够的水使之达到所需体积。

制剂 5: 结合片剂

5

成分	量 (mg/片)
式 I 化合物	0.001-1
式 II 化合物	59-59.999
淀粉	45
10 微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮 (为 10% 水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
15 滑石	1

活性成分，淀粉和纤维素通过 45 目 U. S. 分子筛并充分混合。所得粉末与聚乙烯吡咯烷酮溶液混合，然后通过 14 目 U. S. 分子筛。制成的颗粒于 50-60℃ 干燥，通过 18 目 U. S. 分子筛。预先将羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁和滑石通过 60 目 U. S. 分子筛，然后将其加到颗粒中，混合后在压片机上压片。

制剂 6: 结合片剂

	成分	量(mg/片)
	优选的式 I 化合物	0.001-0.1
5	盐酸雷洛昔芬	59-59.999
	淀粉	45
	微晶纤维素	35
	聚乙烯吡咯烷酮 (为 10% 水溶液)	4
10	羧甲基纤维素钠	4.5
	硬脂酸镁	0.5
	滑石	1

15 活性成分，淀粉和纤维素通过 45 目 U.S. 分子筛并充分混合。所得粉末与聚乙烯吡咯烷酮溶液混合，然后通过 14 目 U.S. 分子筛。制成的颗粒于 50-60℃ 干燥，通过 18 目 U.S. 分子筛。预先将羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁和滑石通过 60 目 U.S. 分子筛，然后将其加到颗粒中，混合后在压片机上压片。