（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，☑有　□無主張優先權

美　1999年3 月4 日09／262，569

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(1)

本發明係關於一種新穎且可作為雌激素劑之N-取代吲哚化合物，及使用此等化合物之醫藥組成物及治療方法。

發明背景

雌激素替代療法已確立為預防婦女骨質疏鬆症之治療方式[C.Christiansen, R. Lindsay, Estrogen, Bone Loss and Preservation, Osteoporosis International, 1, 15-21(1990)]。採用無制衡之之雌激素療法之問題在於可能會造成子宮的增生作用，且伴隨有子宮內膜異位及／或子宮內膜的癌症。雖然尚不十分確定，無制衡的雌激素療法被認為會增加乳房腫瘤形成之發生。非類固醇型之抗雌激素藥物如它莫西芬已被用於治療乳癌。它莫西芬已顯示可對人類骨骼產生類雌激素的效果，然而卻為子宮組織之拮抗劑。然而，仍需慮及其所顯現對子宮的部份刺激促進作用。一種近期的抗雌激素藥物，雷羅西芬(Raloxifene), Lilly之苯并噻吩，為一種非類固醇之抗雌激素劑，其顯示更佳的組織選擇性。此藥物不僅具有保留骨質之能力，同時在動物模式中顯示其刺激子宮生長的程度較雷羅西芬更低。近期還有對雌激素受器調制物之組織選擇性之總論[T.A.Grese and J.A. Dodge In "Ann. Rep. In Med. Chem. "J.A. Bristol, Ed. Academic Press, New York, 1996, p18]。

使用吲哚做為雌激素拮抗劑已為Von Angerer於Chemical Abstracts, Vol. 99, No. 7(1983),Abstract No. 53886u中報導。亦見於J. Med. Chem. 1990,33,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

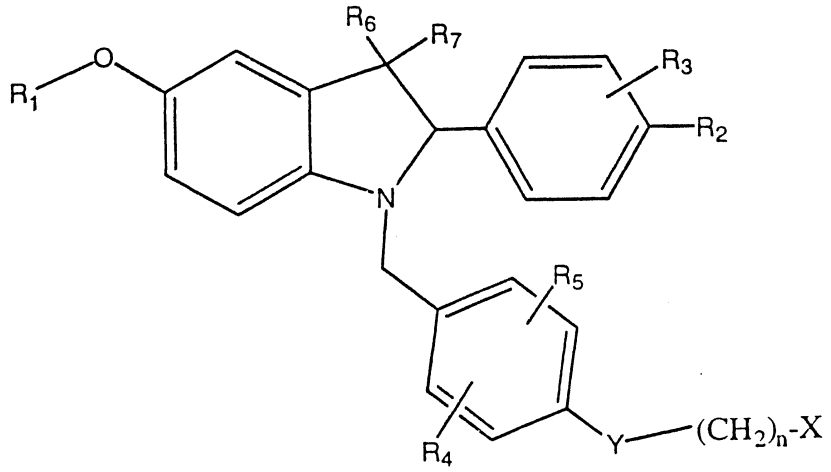
五、發明說明（2）

2635-2640; J. Med. Chem.,1987, 30, 131-136。亦見於 Ger. Offen.,DE 3821148 A1 891228及 WO 96/03375。

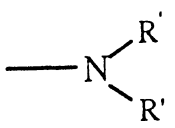
本發明所述化合物具有對於雌激素受器（ER）中等的結合性，且具有治療骨質疏鬆症，攝護腺肥大，乳癌及子宮內膜性癌症之可能用途。

發明說明

本發明之N-取代吲哚啉為組織選擇性雌激素促效劑／拮抗劑，其可用於治療雌激素不足相關病症。其包括下式化合物；



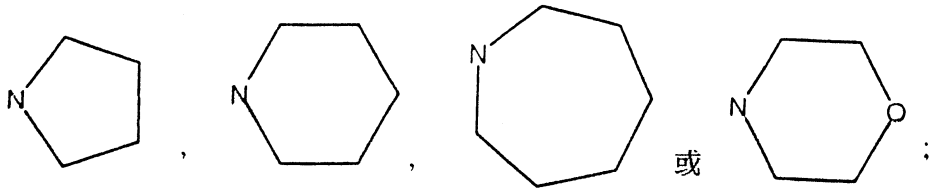
其中R_1為H或苄基；R_2為H,-OH或-O-苄基；R_3，R_4及R_5各自選自H，氰基，C_{1-6}烷基（直鏈或分支），三氟甲基，-OH，或其C_1-C_{12}酯（直鏈或分支）或其C_1-C_{12}烷基醚（直鏈或分支或環狀），鹵素，或C_{1-6}鹵化醚；R_6為H或C_{1-6}烷基；R_7為C_{1-6}烷基；n為2至3；Y為O或S；且X為



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3）

R'係選自C_{1-6}烷基或如下基團：



或其醫藥可接受鹽類，及其醫藥組成物，及使用該化合物以治療或預防雌激素不足或過量所造成的病態或症候群之方法。

本發明之更佳化合物為其中Y為O，n為2，且R_3，R_4及R_5各別選自H，OH或鹵素。應可了解於R_6及R_7基團中烷基的碳數係各別獨立的。

本發明還包括與無機酸或有機酸之加成反應所形成的醫藥可接受鹽類的形式。可使用無機酸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、硝酸，以及有機酸如醋酸、丙酸、檸檬酸、馬來酸、蘋果酸、酒石酸、酞酸，琥珀酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸，萘磺酸，樟腦磺酸、苯磺酸等。習知地當化合物具有鹼性氮時可與許多不同的酸（質子性或非質子性兩者）複合，且通常較佳地係將本發明化合物以酸加成鹽的形式來投藥。此外，本發明包括此等化合物的四級銨鹽，其可藉由將親核性胺的側鏈與適當的反應性烷化劑如烷基鹵或苄基鹵反應來製備。

本發明化合物為部份雌激素促效劑，且對雌激素受器顯示高親和性。與許多它種雌激素不同地，多個此等化合物不會導致子宮濕重的增加現象。此種化合物於子宮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（4）

呈抗雌激素性，且可完全地拮抗雌激素促效劑對子宮組織的刺激促進效果。由於此等化合物的組織選擇特性，其可用於治療或預防哺乳動物由於雌激素不足或過量所導致或伴隨的病症或症候群。

本發明化合物具有能力降低膽固醇量且預防骨質流失，行為類似雌激素促效劑。此等化合物可用於治療多種雌激素過量或不足所導致的疾病，包括骨質疏鬆、攝護腺肥大、雄性禿、卵巢癌、不孕、乳癌、子宮內膜癌、心血管疾病、避孕、阿罕默氏症、認知退化、及其它CNS異常，以及特殊癌包括黑素瘤、攝護腺癌、直腸癌、CNS癌等。此外，此等化合物可用於停經後婦女或需補充雌激素之其它雌激素不足的病症進行激素替代療法。

本發明化合物亦可用於骨質流失之治療法，該等骨質流失可以是由於個體骨骼組織新生與老舊組織吸收間的失衡所造成的骨質的淨損失。此種骨質流失發生在許多人，特別是停經後婦女、進行子宮切除術的婦女、接受長期皮質類固醇治療的婦女、性腺發育不良者及患有酷辛(Cushing)症候群者。使用此種化合物於骨質碎裂、不良骨結構、接受骨科手術及／或人工彌補術移植的個人可以處理其對於骨質取代的特殊需求。除了上述問題之外，此等化合物可用於治療動脈硬化、低血鈣症、高血鈣症、派姬病(Paget's disease)、軟骨病、骨質耗損、多發性骨髓瘤及其它對骨骼組織具有劣化作用之癌症。應可了解地對於在此所列之病症之治療法包含對於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（5）

需要此等治療之個體投予一或多種醫藥有效份量之本發明化合物或其醫藥可接受鹽類。本發明亦包括使用一或多種本發明化合物，及／或其醫藥可接受鹽類，以及一或多種醫藥可接受載劑、賦形劑等之醫藥組成物。

應可了解地此等化合物的劑量、服用法及投藥方式將依疾病及治療個體而有所不同，且將由參與治療的醫生判斷決定。較佳地一或多種此等化合物的投藥係由低劑量開始，且增加用量直到達到所需效果。

此等化合物的有效投藥可以為約0.1mg/日至約1,000mg/日之有效劑量。較佳地，投藥量可以採單獨一劑或以兩或多份的細分劑而提供約10mg/日至約600mg/日的份量。此等劑量可以任何有效地、能將此等活性物質帶入接受者的血流的方式來投予，包括口服、非經腸（包括靜脈內、腹腔內及皮下注射）及經皮投藥。對於此等揭示的目的而言，經皮投藥應了解為包括通過身體的表面、及體內通道的內表面包括上皮組織及黏膜組織的所有投藥作用。此等投藥亦可藉由將本發明化合物或其醫藥可接受鹽類置於洗液、乳液、泡沫劑、貼劑、懸浮液、溶液、及栓劑（直腸用及陰道用）來進行。

含有本發明化合物之口服配方亦可包含任何習知採用的口服形式，包括錠劑、膠囊、頰含形式、錠劑（troches）、糖錠及口服液、懸浮液或溶液。膠囊可含有活性成份與惰性填料及／或稀釋劑之混合物，該等填料及／或稀釋劑有例如醫藥可接受澱粉類（如玉米、馬鈴薯或樹薯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（6）

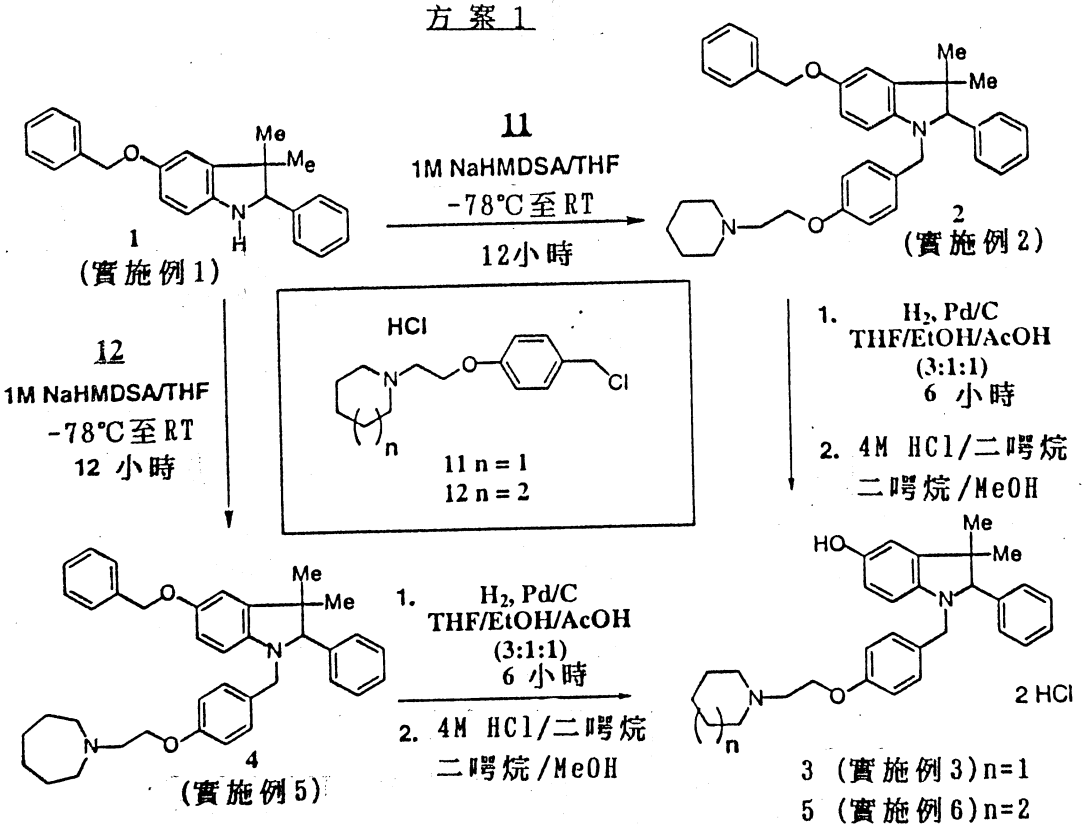
澱粉）、糖類、人工甜味劑、粉末纖維素如結晶及微晶纖維素、調味劑、明膠、樹膠等。可用的錠劑配方可以藉傳統壓製、濕式製粒或乾式製粒方法來製造，且使用醫藥可接受的稀釋劑、結合劑、潤滑劑、崩散劑、懸浮或安定劑、包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、硫酸月桂基鈉、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈣、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、藻酸、全合歡膠、黃原膠、檸檬酸鈉、矽酸鹽錯合物、碳酸鈣、甘胺酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、滑石、乾澱粉及粉末糖。在此口服配方可使用標準緩釋或長時釋出配方以改變活性成份的吸收性。栓劑配方可使用傳統材料來製備，包括可可奶油、添加或不添加蠟以改變栓劑的熔點，及甘油。亦可使用水溶性的栓劑基質，例如不同分子量的聚乙二醇。

本發明化合物亦可藉由此技藝習知的方法來製備。例如起始的或中心的吲哚啉可藉由如下方案1及2的一般方法來製備。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

方案 1



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

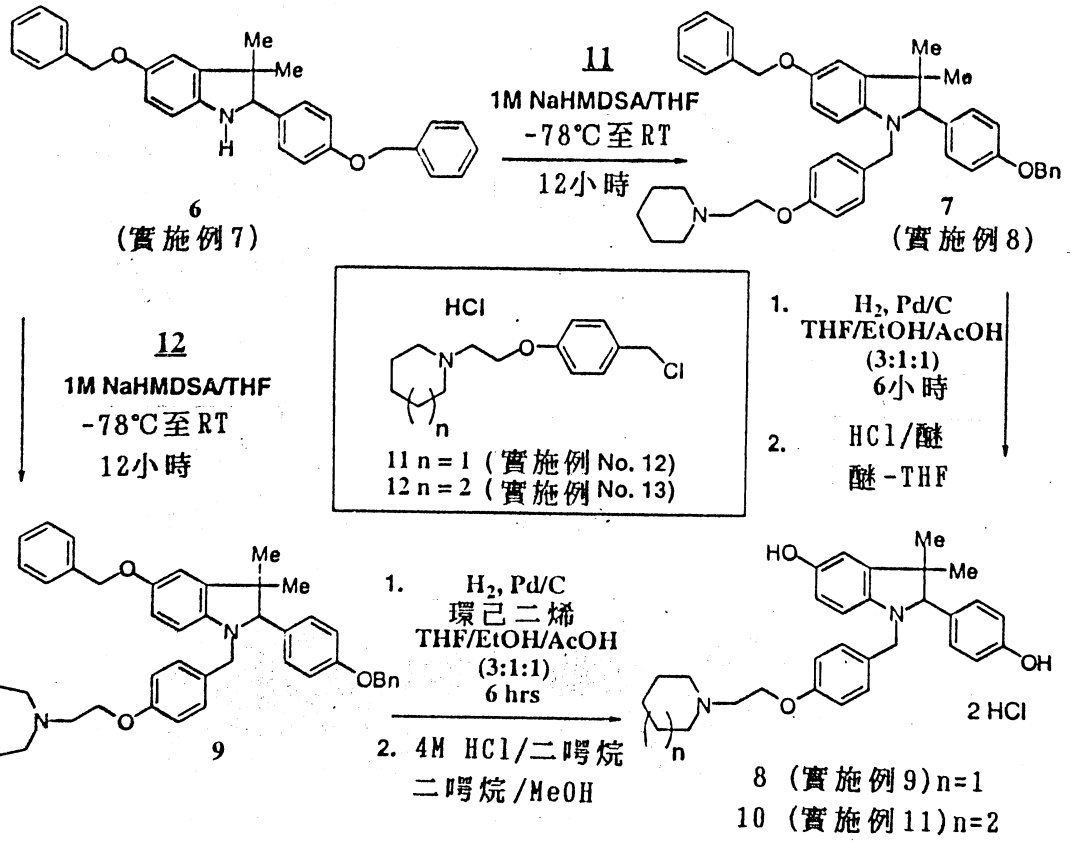
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

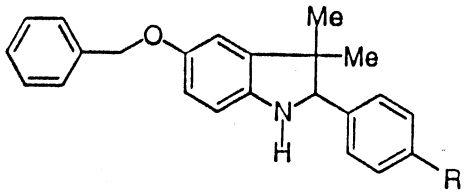
裝 訂 線

五、發明說明（ 8 ）

方案 2



本發明化合物的合成可藉由使用六甲基二矽烷基醯胺之鈉鹽及所欲側鏈對中心模板化合物 1 或 6 進行去質子化及然後烷化來完成(參見方案 1 及 2)。



1 R = H
6 R = OBn

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

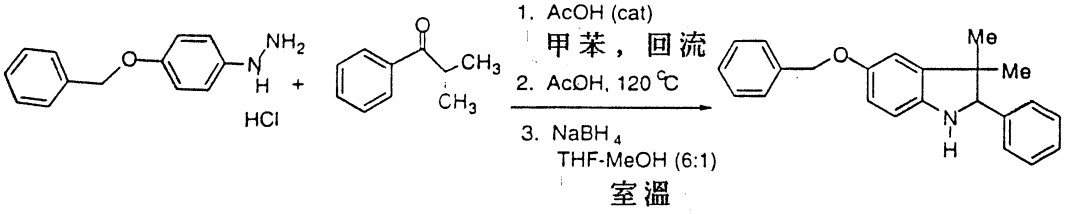
五、發明說明（9）

實施例1

（方案1中之化合物1）

5-苄氧基-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚

如上示，經保護的二氫吲哚1及6被用來作為中心模板以合成化合物3（實施例3），5（實施例6），8（實施例9）及10（實施例11）。使用述於Letcher, R. M. et.al.,J. Chem. Soc. Perkin Trans.,1993, Vol. 1, pp. 939-944之常用方法來製備此等材料模板。例如，模板1係由4-苄氧苯基肼及異丁醛苯來製備。



於4-苄氧基-苯基肼HCl（2.5克，11.7莫耳）及異丁醛苯（2.1克，14.0莫耳）於20毫升甲苯之溶液中加入乙酸（cat），且所得溶液經回流以水共沸移除14小時。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。所得半固體以己酸提取且回流12小時。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。半固體混合物以醚提取且用碳酸鉀中和。將醚層去水且濃縮。所得半固體亞胺被溶於THF-MeOH（6:1），冷卻至0℃且加入$NaBH_4$（0.53克，13.2毫莫耳）將溶液加熱至室溫且攪拌0.5小時。反應混合物傾入15% HCl且用碳酸鉀調成鹼性。將有機層分離，以生理食鹽水清洗，用硫酸鈉脫水且濃縮。粗產物藉柱層析（SiO_2，己烷-乙酸乙酯，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

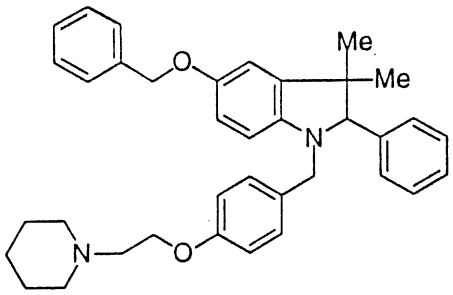
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

9:1)純化。分離出所需模板1之呈橘色半固體狀(2.9克，75%)：^{1}H NMR($CDCl_3$)δ d0.7(s,3H), 1.4(s,3H), 3.85(br.s. 1H), 4.8(s.1H), 5.0(s,2H), 6.62(d,1H), 6.67(s,1H), 6.7(dd,1H), 7.3-7.5(m,10H); ^{13}C-NMR($CDCl_3$)δ 24.3(q), 2.63(q), 45.5(s), 71.0(t), 74.9(d), 110.4(d), 110.9(d),113.0(d), 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128, 128.5(d), 137.6(s), 139.7(s), 139.9(s), 143.4(s), 152.9(s); IR(薄膜) 3390, 3040, 2980, 1490, 1050cm^{-1}；質譜 m/e 330(M+1)；$C_{23}H_{23}NO$之CHN計算值



2

實施例2

(方案1中之化合物2)

5-苄氧基-3,3-二甲基-2-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚

將5-苄氧吲哚1(0.2克，0.61毫莫耳)及哌啶乙氧基苄基溴11(0.18克，0.61毫莫耳)於3毫升THF於-78℃之溶液中加入1.53毫升(1.53毫莫耳)1M之NaHMDSA-THF，2.5當量。反應混合物容以加熱至室溫且攪拌12小時。將反

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

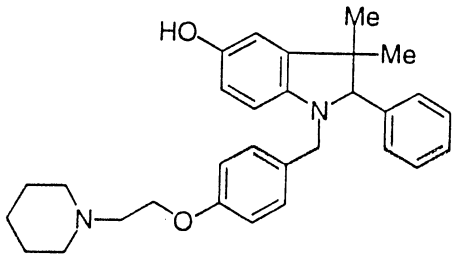
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（11）

應物傾倒至水中，以EtOAc萃取。有機層用硫酸鎂脫水且濃縮。產物以驟層析純化（15% EtOAc-己烷）以提供所需N-烷化吲哚啉2呈黃色泡沫狀。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.79 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 2.5 (m, 4H), 2.8 (t, 2H), 3.82 (d, AB q, 1H), 4.1 (t, 2H), 4.2 (s, 1H), 4.25 (d, AB q, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.7 (dd, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.3-7.45 (m, 10H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 24.18(t), 25.05 (q), 25.9 (t), 26.0 (q), 44.5 (s), 51.5, 55.0, 57.9, 65.9, 70.9 (t), 80.5 (d), 109.0, 110.7, 112.5, 114.4, 127.53, 127.55, 127.7, 128.1, 128.5, 128.6 (d), 130.6, 137.6, 137.7, 140.4, 145.3, 152.6, 157.72(s)；質譜m/e 547(M+1)。



3

實施例3

（方案1中之化合物3）

3,3-二甲基-2-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇

於N-烷基化吲哚啉2(0.14克，0.26毫莫耳)於8毫升(THF-EtOH-AcOH，5:2:1)之溶液中加入0.14克(10% Pd/C)而後加入0.25毫升環己二烯(10當量)。反應混合物於RT下攪拌7小時。反應混合物以塞里塑料過濾、濃縮。殘物用EtOAc提取，以碳酸氫鈉清洗。有機層用硫酸鎂脫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（12）

水且濃縮。產物以驟層析純化（8% MeOH-二氯甲烷）以提供所需苯酚吲哚啉3。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.65 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.3-1.5 (m, 6H), 2.4 (m, 6H), 2.65 (m, 2H), 3.7 (d, AB q, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (d, AB q, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.5(S,1H), 6.8(d, 2H), 7.1(d, 2H), 7.3-7.45 (m, 5H), 8.6 (S,1H);

質譜 m/e 457(M+1)。

實施例4

（方案1中之化合物3之鹽酸鹽）

3,3-二甲基-2-苯基-1-「4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苄基」-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇（鹽酸鹽）

將苯酚吲哚啉3(0.043克，0.11毫莫耳)於2毫升Et_2O-THF(4-1)之溶液以1.2當量(1M HCl/Et_2O)來處理。然後攪拌反應混合物2小時，濃縮以提供所需鹽酸鹽。

實施例5

（方案1中的化合物4）

1-「4-(2-吖庚環-1-乙氧基)-苄基」-5-苄氧基-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚

如上述化合物2般製備。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.8 (s.3H), 1.35 (s. 3H), 1.65 (m, 8H), 2.8 (m, 9H), 3.0 (t. 2H), 3.8 (A-B q, 1H), 4.1 (t. 2H), 4.2 (s, 1H), 4.3 (AB q, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 6.85 (d. 2H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.5 (m, 10H);

質譜 m/e 561(M+1)。

實施例6

（方案1中之化合物5）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（13）

1-[4-(2-吖庚環-1-基-乙氧基)-苄基]-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇

如上述化合物3般製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0.6 (5, 3H), 1.15 (S, 3H), 1.4 (m, 8H), 2.6 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.55 (ABq, 1H), 3.8 (7, 2H), 3.9 (S, 1H), 4.05 (ABq, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.35 (S, 1H), 6.7 (D, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 8.5 (S, 1H);

質譜 m/e 471(M+1)。

實施例7

(方案2中之化合物6)

5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚

使用述於Letcher, R. M. et. At.,J. Chem. Soc. Perkin Trans.,1993, Vol. 1, pp. 939-944.(參考如上實施例1)之一般方法，從4-苄氧苯基肼及(4-苄氧基)-苯基異丙基酮來製得標題化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.7 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.85 (br. s, 1H), 4.5 (S, 1H), 5.0 (s, 2H, 5.1 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (s. 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.25-7.5 (m, 12H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) d 24.2, 26.2 (q), 45.5 (s), 70.0, 71.0 (t), 74.5 (d), 109.4, 110.9, 112.9, 114.3, 127.5, 127.6, 127.8. 127.9, 128.5, 128.6, (d), 132.2, 137.04, 137.6, 139.8, 143.4, 152.9, 158.3(s); 質譜 m/e 436(M+1)。

實施例8

(方案2中之化合物7)

5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3,3-二甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（14）

如上化合物2來製備。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.75 (s, 3H), 1.2 (s,, 3H), 1.6 - 1.8 (m, 6H), 2.75 (t.2H), 3.2-3.85 (m, 4H), 4.05 (t.2H), 4.7 (br.s. 1H), 4.35 (br. s 2H), 5.0 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.3 (d. 2H), 6.5 (m, 2H), 6.6 (d, 2H), 6.85 (d. 2H), 6.95 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.2-7.5 (m, 8H), 7.5 (br. s. 1H).

實施例9

（方案2中之化合物8）

2-（4-羥基-苯基）-3,3-二甲基-1-[4-（2-吡啶-1-基-乙氧基）-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇

如上化合物3來製備。

^{1}H-NMR (DMSO) δ 0.75 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.6 - 1.8 (m, 6H), 2.75 (t.2H), 3.2-3.85 (m, 4H), 4.05 (t.2H), 4.7 (br.s, 1H), 4.35 (br. s 2H), 6.3 (d. 2H), 6.5 (m, 2H), 6.6 (d, 2H), 6.85 (d. 2H), 7.05 (d, 2H), 7.5 (br. s. 1H); 質譜 m/e 473（M+1）。

實施例10

（方案2中之化合物9）

5-苄氧基-2-（4-苄氧基-苯基）-3,3-二甲基-1-[4-（2-吖庚環-1-基-乙氧基）-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚

如上化合物2來製備。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.8 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 6H), 2.8 (br.s, 4H) 3.1 (t, 2H), 3.8 (AB q, 1H), 4.1 (t. 3H), 4.25 (AB q. 1H), 4.95 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.6 (d, 1M), 6.75 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (m, 8H), 7.55 (d, 1H), 8.1 (d. 1H).

實施例11

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15）

（方案2中之化合物10）

1-[4-(2-吖庚環-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇

如上述化合物3般製備。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.8 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.6 (t, 2H), 1.7 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H), 4.2 (t, 2H), 4.3-4.5 (m 2H), 6.7 (d, 4H), 6.8 (d, 4H) 6.9 (d, 2H), 2.1 (d, 2H), 7.3 (br. S, 1H).

實施例12

（方案2中之化合物11）

1-[2-(4-氯甲基-苯氧基)-乙基]-哌啶

此材料係以亞硫醯氯於THF於1℃下處理從胺醇1-[2-(4-羥甲基苯氧基)-乙基]哌啶來製得。所得固體可無需進一步純化來使用。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.7-1.9 (m, 6H), 2.5 (br. s, 4H), 2.7 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.3 (d, 2H). 12.1 (br s, 1H).

實施例13

（方案2中之化合物12）

1-[2-(4-氯甲基-苯氧基)-乙基]-吖庚環

此材料係以亞硫醯氯於THF於0℃下處理從胺醇1-[2-(4-羥甲基苯氧基)-乙基]吖庚因來製得。所得固體可無需進一步純化來使用。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.4 (7, 2H), 3.6 (t.2H), 6.9 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 12.5 (1H).

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（16）

受器結合檢定

目的：

係為了要鑑定出能與17β-雌二醇對雌激素受器（ER）之結合進行競爭之化合物。廣泛為人所接受之雌激素發生作用的模式為其係透過高親和性受器蛋白質。所以，顯示具有結合到ER之能力的化合物可能可調節與雌激素活性相關的生理過程。

步驟：

受器製備液：將過度表現雌激素受器之CHO細胞以150mm^{2}的培養皿於DMEM+10%葡萄糖塗覆炭、解吸牛胎兒血清中培養。該平板以PBS清洗兩次且以10Mm Tris-HCl, pH7.4, 1mM EDTA清洗一次。藉由刮取表面來收穫細胞，然後將細胞懸浮液置於冰上。細胞使用手持馬達式組織研磨器以兩次10秒鐘脈衝來瓦解。粗製品以12,000× g離心20分鐘，繼而以100,000× g旋轉60分鐘以產生不含核糖體的細胞溶質。該細胞溶質被冷凍且儲存於-80℃下。使用BCA檢定以BSA作為蛋白質參考標準物來估計細胞溶質的蛋白質濃度。

結合檢定條件：

競爭性檢定係以結合有＜2.0%之[3H]-17β-雌二醇總量的96井平板（聚苯乙烯*）來進行。於每一採樣點採取數據三次。於每一井中等分置入100μg/100μl的受器製備液。在測量100x及500x競爭物的濃度時會在主競爭作用中加入50μl體積飽和劑量的2.5Nm[3H]17β-雌二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（17）

醇＋競爭物（或緩衝液）。在測定IC_{50}時，其評估12個濃度的競爭物，僅使用0.8nM[3H]17β-雌二醇。平板於室溫下培育2.5小時。於培育期結束後，於各井中加入150μl的冰冷卻葡萄糖塗覆炭（5%活性炭塗覆上0.05% 69K葡萄糖），且平板立即於4℃下以900xg離心5分鐘。移出200μl的懸浮溶液以進行閃爍計數。樣品將計數2%或10分鐘，視何者先達成而定。

* 由於聚苯乙烯會吸收少量[3H]17β-雌二醇，所以包括含有放射活性物質及細胞溶質、但未以炭處理的各個井以決定可用同位素的份量。同樣地，將含有放射活性物質但不含細胞溶質的各個井以炭處理以評估末移除之[3H]17β-雌二醇之DPM。採用康寧#25880-96之96井平板，因為在測試後此種平板顯示對雌二醇具有最少的結合量。

結果分析：

使用貝克曼LS7500閃爍計數器以一組淬息標準物來產生各件樣品的H#，來將放射活性每分鐘計數量（CPM）自動轉換成每分鐘蛻變值（DPM）。為了要計算存在100或500倍競爭物時雌二醇結合%，使用如下公式：

((DPM 樣本-DPM 未被炭移除者)/ (DPM 雌二醇-DPM 未被炭移除者))x 100%= 雌二醇結合%

為了製得IC_{50}曲線圖，將結合%相對於[化合物]來作圖。對於在高達500x競爭物濃度下顯示＞10%競爭性的化合物算出其IC_{50}值。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（18）

評估參考用化合物及實施例4,6,9及11的化合物，且測定其IC_{50}。此等化合物替代50%[3H]17β-雌二醇所需的濃度為：

雌二醇：0.08μM

它莫西芬：4.50μM

雷羅西芬：0.04μM

17α-二氫馬烯雌酮：0.15μM

實施例4化合物：0.8Mm

實施例6化合物：1.0μM

實施例9化合物：0.31μM

實施例11化合物：0.35μM

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

申請日期	89.2.18
案號	89103843
類別	C07D 209/08, 209/12, A61K 31/404, A61P 5/32

（以上各欄由本局填註）

公告本

A4
C4

I220898

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	當作雌激素劑之N-取代吲哚啉
	英文	N-substituted indolines as estrogenic agents
二、發明創作人	姓名	約翰威廉尤瑞屈 John William Ullrich
	國籍	美國
	住、居所	美國賓州19473屈溫克斯維里艾斯平路62號
三、申請人	姓名（名稱）	惠氏公司(Wyeth)
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場
	代表人姓名	依岡 E. 貝格(Egon E. Berg)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

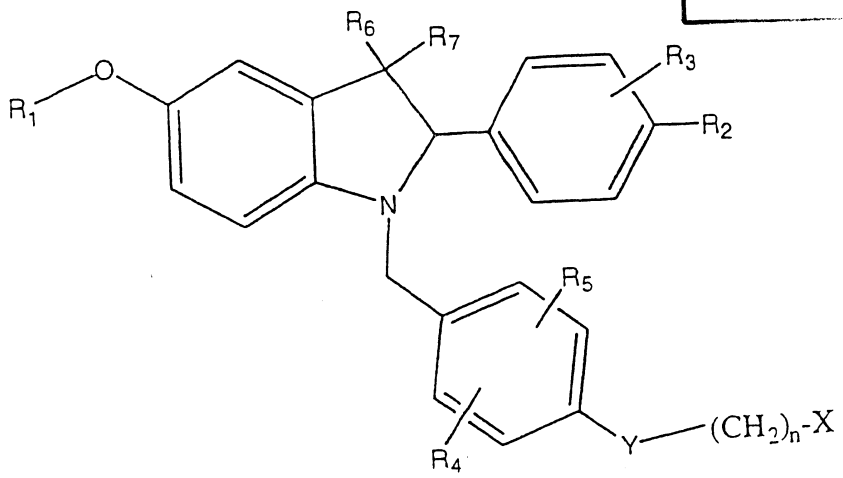
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

四、中文發明摘要（發明之名稱：　當作雌激素劑之 N-取代吲哚啉　）

修正補充 97年4月29日

本發明提供一種下式化合物：



其中 R_1 爲 H 或苄基；R_2 爲 H,-OH 或-O-苄基；R_3，R_4 及 R_5 各自選自 H；

R_6 爲 C_{1-6} 烷基；R_7 爲 C_{1-6} 烷基；n 爲 2；

Y 爲 O；且 X 爲



；

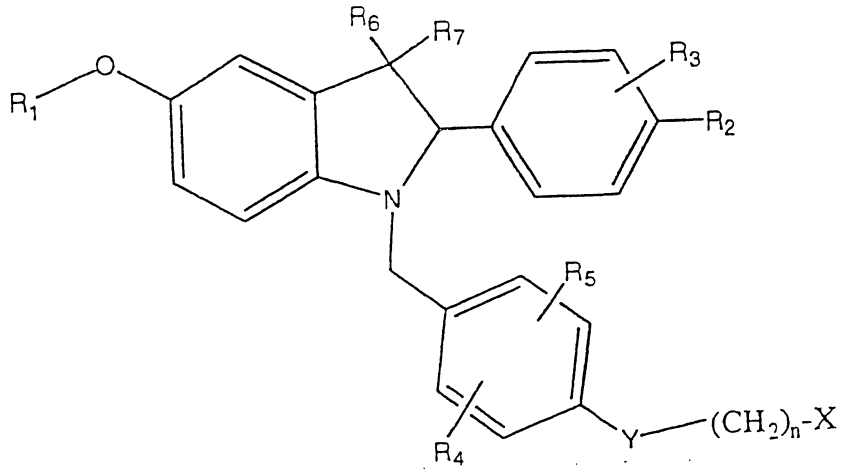
或其醫藥可接受鹽類，及其醫藥組成物，及使用該化合物以治療或預防雌激素不足或過量所造成的病態或症候群之方法。

A5
B5

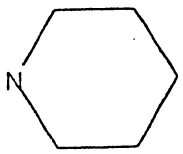
四、英文發明摘要（發明之名稱：N-substituted indolines as estrogenic agents）

93年4月9日 修正補充

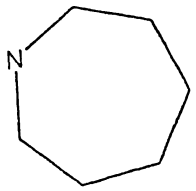
The present invention provides compound of the formula:



wherein R_1 is H or benzyl; R_2 is H, -OH, or -O-benzyl; R_3, R_4, and R_5 are independently H; R_6 is C_1-C_6 alkyl; R_7 is C_1-C_6 alkyl; n is 2; Y is O; and X is the moieties:



or



;

or a pharmaceutically acceptable slat thereof, as well as pharmaceutical compositions and methods utilizing the compounds for treating or preventing disease states or syndromes which are caused or associated with an estrogen deficiency or an excess of estrogen utilizing these compounds.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

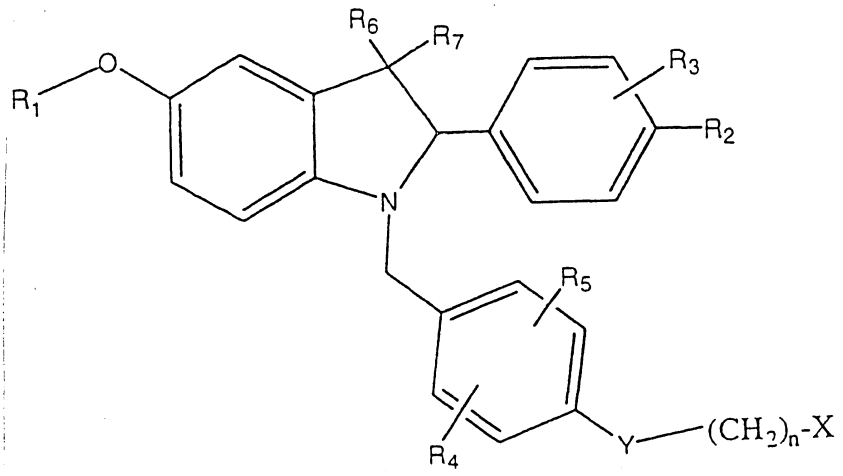
第 89102843 號「當作雌激素劑之 N-取代吲哚啉」專利案

（93 年 4 月修正）

93年4月29日 修正補充

六、申請專利範圍

1.一種下式化合物，



其中：

R_1 爲 H 或苄基；

R_2 爲 H，-OH 或 -O-苄基；

R_3，R_4 及 R_5 各自選自 H；

R_6 爲 C_{1-6} 烷基；

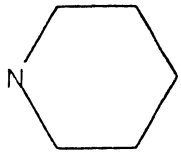
R_7 爲 C_{1-6} 烷基；

n 爲 2；

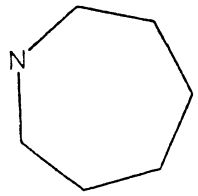
Y 爲 O；且

X 爲

六、申請專利範圍



或



;

或其醫藥可接受鹽類。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 5-苄氧基-3,3-二甲基-2-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚或其醫藥可接受鹽類。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 3,3-二甲基-2-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇或其醫藥可接受鹽類。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 1-[4-(2-吖庚環-1-基-乙氧基)-苄基]-5-苄氧基-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚或其醫藥可接受鹽類。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 1-[4-(2-吖庚環-1-基-乙氧基)-苄基]-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇或其醫藥可接受鹽類。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 5-苄氧基-2-(4-苄氧苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚或其醫藥可接受鹽類。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 5-苄氧基-2-(4-苄氧苯基)-3,3-二甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧

六、申請專利範圍

基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚或其醫藥可接受鹽類。

8.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 2-(4-羥苯基)-3,3-二甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇或其醫藥可接受鹽類。

9.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 5-苄氧基-2-(4-苄氧苯基)-3,3-二甲基-1-[4-(2-吖庚環-1-基-乙氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吲哚或其醫藥可接受鹽類。

10.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲 1-[4-(2-吖庚環-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥苯基)-3,3-二甲基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-醇或其醫藥可接受鹽類。

11.一種用於哺乳動物治療或預防骨質流失之醫藥組成物，其包括申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受鹽類，以及醫藥可接受載劑或賦形劑。

12.一種用於哺乳動物治療或預防由於雌激素不足所造成的病態或症候群之醫藥組成物，其包括申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受鹽類，以及醫藥可接受載劑或賦形劑。

13.一種用於哺乳動物治療或預防心血管疾病之醫藥組成物，其包括申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受鹽類，以及醫藥可接受載劑或賦形劑。