[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1133040A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193755.0

[51]Int.Cl[6]
C07D333/56

[43]公开日 1996年10月9日

[22]申请日 94.9.19

[30]优先权

[32]93.10.12[33]US[31]08/135,386

[86]国际申请 PCT/IB94/00282 94.9.19

[87]国际公布 WO95/10513 英 95.4.20

[85]进入国家阶段日期 96.4.12

[71]申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约

[72]发明人 K·O·加莫罗 P·达斯瓦-加尔丁
E·R·拉尔逊 J·R·霍斯克
R·L·罗萨蒂

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

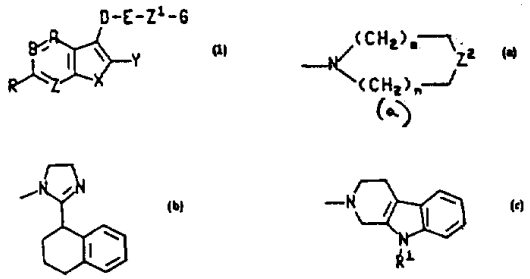
C07D409/06 C07D409/12
C07D417/04 C07D409/04
A61K 31/38 A61K 31/395

权利要求书 18 页 说明书 89 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为雌激素激动剂的苯并噻吩及其有关化合物

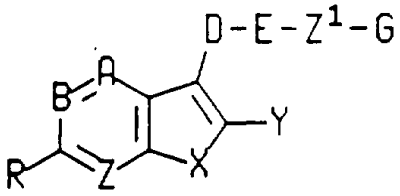
[57]摘要

通式(1)苯并噻吩及相关的化合物,其中A、B和Z独立地是-CH=,-CR_4=或=N-;X是-S-,-O-,-NH-,-NR_2,-CH_2-CH_2-,-CH_2-CH_2-CH_2-,-CH_2-O-,-OCH_2-,CH_2-S-,-CO-,-SCH_2-,-N=CR_2-或-R_2C=N-;Y可选择性被苯基、烷基、环烷基、环链烯基、杂环或二环系;D是-CO-,-CR_2R_3-,-CONH-,-NHCO-,-CR_2(OH)-,-$CONR_2$,NOR_1CH-NO_2N-CN-NR_2-CO-,-C-,-C-,-C-;E是单键、选择性取代的苯基、杂环;Z^1是-(CH_2)$_p$W(CH_2)$_q$-,-O(CH_2)$_p$CR_5R_6-或-O(CH_2)$_p$W(CH_2)$_q$;G是-NR_7R_8,(a),(b),(C),5元或6元饱和的、不饱和或部分不饱和的以及选择性取代的杂环或含有5至12个碳原子(桥连或稠合)的二环胺,并且可选择性被取代;R是卤素,-NR_2R_3,-NHCOR_2,-$NHSO_2R_2$,-CR_2R_3OH,-CONR_2R_3,-$SO_2NR_2R_3$,OH,-OR_1,-O-COR_1;这些化合物是雌激素激动剂,其可用于治疗雌激素缺乏导致的综合症及疾病。



权 利 要 求 书

1.通式1化合物和其几何及光学异构体，其药用酯，醚和盐；



(1)

其中

A，B和Z独立地为

(a) -CH=,

(b) -CR⁴=,

(c) =N-;

X是 (a) -S-,

(b) -O-,

(c) -NH-,

(d) -NR²-,

(e) -CH_2CH_2-,

(f) -$CH_2CH_2CH_2$-,

(g) -CH_2O-,

(h) -OCH_2-,

(i) -CH_2S-,

(j) $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$,

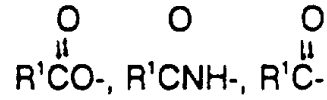
(k) -SCH_2-,

(l) -N=CR^2-,

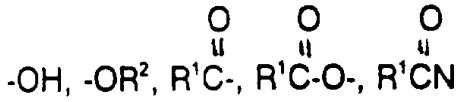
(m) -R^2C=N-;

Y是

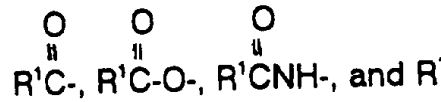
(a)苯基，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、羟基、C_1－C_4烷基、C_1－C_4烷氧基、



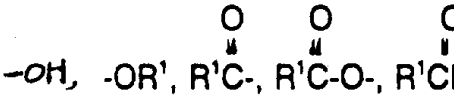
(b)C_1－C_8烷基，所述烷基可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自



(c)C_3－C_8环烷基，其可选择性被1－2个取代基取代，该取代基独立地选自 -OH, -OR¹,-NH₂,



(d)C_3－C_8环链烯基，其可选择性被1－2个取代基取代，该取代基独立地选自



(e)含有2个选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子的五元饱和、不饱和或部分饱和的杂环，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、羟基、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR[1]、-SO_2NHR[1]、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2R^1$、-NHCOR[1]、-NO_2和芳基；

(f)含有2个独立地选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子的饱和、不饱和或部分饱和的六元杂环，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、羟基、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR[1]、-SO_2NHR[1]、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2R^1$、-NHCOR[1]、-NO_2和芳基；

(g)含有稠合到一个苯环上的五元或六元饱和、不饱和或部分饱和杂环的双环体系，所述杂环含有最多2个选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三

卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、$-CO_2H$-、-CN、$-CONHOR^1$、$-SO_2NHR^1$、$-NH_2$、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、$-NHSO_2R^1$、$-NHCOR^1$、$-NO_2$和芳基；

D是

(a) -CO-,

(b) $-CR^2R^3$-,

(c) -CONH-,

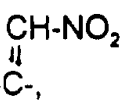
(d) -NHCO-,

(e) $-CR^2$ (OH)-,

(f) $-CONR^2$-,

(g) $-NR^2CO$-,

(h) 

(i) 

(j) ;

E是

(a)单键；

(b)苯基，或者用3个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-

CO_2H-、-CN、-CONHOR、$-SO_2NHR$、$-NH_2$、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、$-NHSO_2R$、$-NHCOR^1$、$-NO_2$和芳基；或者

(c)5元或6元饱和、不饱和或部分饱和的杂环，其可选择性稠合到一个含有2个选自－O－、$-NR^2-$和$-S(O)_n$-杂原子的苯环上，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1-C_4)烷基、芳基(C_1-C_4)烷基、$-CO_2H$-、-CN、-CONHOR、$-SO_2NHR$、$-NH_2$、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、$-NHSO_2R$、$-NHCOR^1$、$-NO_2$和芳基；

Z^1是

(a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$,

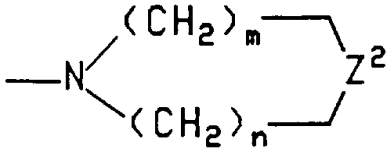
(b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6-$,

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

G是

(a) $-NR^7 R^8$,

(b)



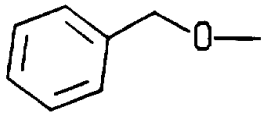
其中n是0，1或2；m是1，2或3；Z^2是-NH-, -O-, $-S(O)_n$-、$-CH_2$-或-CO-；可选择性稠合到一或两个苯环上的相邻碳原子上，并且可选

择性用一至三个取代基独立地取代其碳原子，同时可选择性地用以下化学上适当的取代基独立地取代其氮原子：

(1) $-OR^1$，

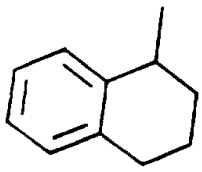
(2) $-SO_2NR^2R^3$，

(3)



，

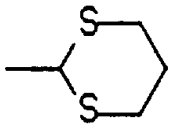
(4)



，

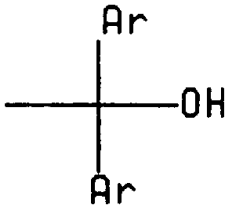
(5) 卤素、

(6)



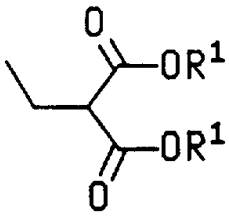
，

(7)



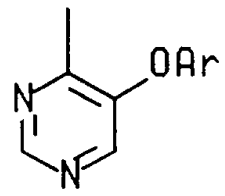
，

(8)



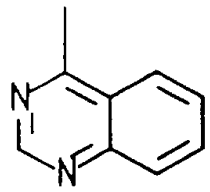
，

(9)



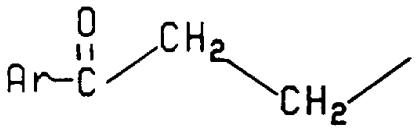
,

(10)



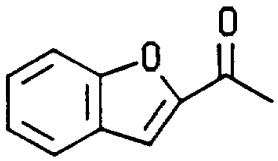
,

(11)



,

(12)



,

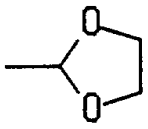
(13) $-C \equiv CR^1$,

(14) $Ar\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2C-$,

(15) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR^1$,

(16) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R^1$,

(17)



,

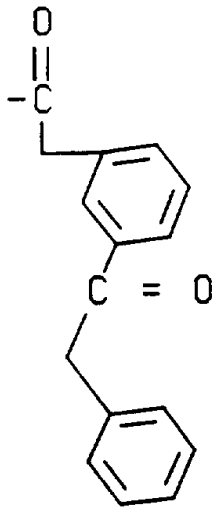
(18) $Ar\text{-}CH_2\text{-}$,

(19) $Ar\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}H\text{-}$,

(20) $\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}OR^1$,

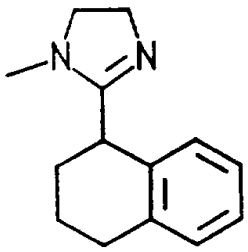
(21) $\text{-}(CF_2)_mCF_3$,

(22)



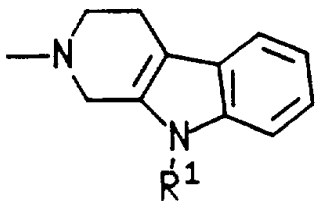
,

(c)



,

(d)



,

(e)含有2个选自 - O - 、 - NR^2 - 、 - N = 和 - $S(O)_n$-杂原子的5元或6元饱和、不饱和或部分饱和杂环，其可选择性被1 - 3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1 - C_4烷基、三卤代甲基、C_1 - C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1 - C_4酰氧基、C_1 - C_4硫代烷基、C_1 - C_4烷基亚磺酰基、C_1 - C_4烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、芳基(C_1 - C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR、-SO_2NHR、-NH_2、C_1 - C_4烷氨基、C_1 - C_4二烷氨基、-$NHSO_2$R、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；所述杂环通过碳 - 碳键或碳 - 氮键结合到Z^1上；

(f)含有5至12个碳原子的双环胺，桥接或稠合并且选择性用1 - 3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1 - C_4烷基、三卤代甲基、C_1 - C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1 - C_4酰氧基、C_1 - C_4硫代烷基、C_1 - C_4烷基亚磺酰基、C_1 - C_4烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、芳基(C_1 - C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR、-SO_2NHR、-NH_2、C_1 - C_4烷氨基、C_1 - C_4二烷氨基、-$NHSO_2$R、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；

Ar是苯基或萘基，其可选择性被3个独立地选自R^4的取代基取代；

W是

(a) $-CH_2-$,

(b) -CH=CH-,

(c) -O-,

(d) $-NR^2-$,

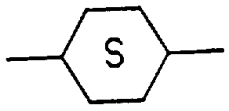
(e) $-S(O)_n-$,

(f) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$,

(g) $-CR^2(OH)-$,

(h) $-CONR^2-$,

(i) $-NR^2CO-$,

(j) 

,

(k) -C≡C-;

R是

(a) 卤素、

(b) $-NR^3R^2$,

(c) $-NHCOR^2$,

(d) $-NHSO_2R^2$,

(e) $-CR^2R^3OH$,

(f) $-CONR^2R^3$,

(g) $-SO_2NR^2R^3$,

(h) 羟基，

(i) R^1O-,

(j) $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-$;

R^1是C_1－C_6烷基或苯基，其可选择性被3个独立地选自C_1－C_6烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基所取代；

R^2和R^3独立地为

(a)氢，

(b)C_1－C_4烷基；

R^4是

(a)氢，

(b)卤素，

(c)C_{1-4}烷基，

(d)C_{1-4}烷氧基，

(e)C_{1-4}酰氧基，

(f)C_{1-4}烷硫基，

(g)C_{1-4}烷基亚磺酰基，

(h)C_{1-4}烷基磺酰基，

(i)羟基C_{1-4}烷基，

(j)芳基C_{1-4}烷基，

(k)CO_2H，

(l)－CN，

(m)－CONHOR

(n)－SO_2NHR

(o)－NH_2，

(p)C_{1-4}烷氨基，

(q)C_{1-4}二烷氨基，

(r) – $NHSO_2R$

(s) – NO_2，

(t)芳基；

R^5和R^6独立地为C_1 – C_8烷基或一起形成一个C_3 – C_{10}碳环；

R^7和R^8独立地为

(a)苯基，

(b)C_3 – C_{10}的碳环，饱和或不饱和，

(c)含有两个选自 – O – 、 – N – 和 – S – 杂原子的C_3 – C_{10}杂环，

(d)H，

(e)C_1-C_6烷基，

(f)或者与R^5或R^6形成一个3至8元的含氮环；线型或环中的R^7或R^8可选择性被3个选自C_1-C_6烷基、卤素、烷氧基、羟基及羧基的取代基取代；

由R^7和R^8形成的环可选择性稠合到苯环上；

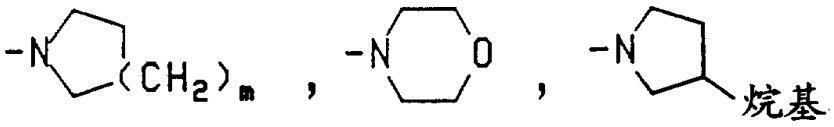
m是1，2或3；

n是0，1或2；

p是0，1，2或3；

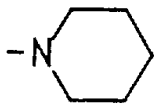
q是0，1，2或3；

条件是当A、B和Z为-CH=，Y是4－羟苯基，X是硫，D是-CO-，E是1,4-二取代苯基，R是-OH，Z^1是-OCH_2CH_2-时，G必须不为



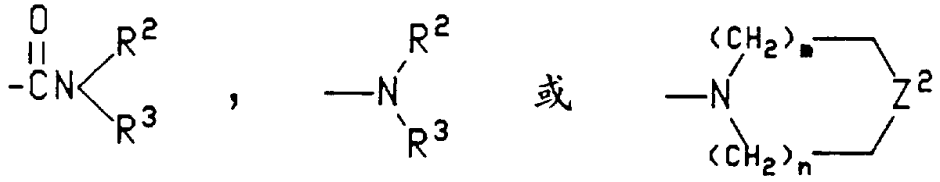
或－N－（C_{1-4}烷基）$_2$

而且如果R是-C(C_1-C_4)烷基时，G必须不为



；

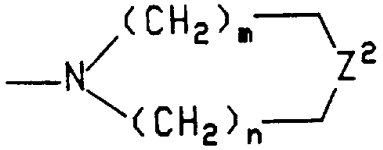
同时当A、B和Z为-CH=，X是S，Y是环烷基或环链烯基，D是-CO-，E是1,4-二取代苯基，Z^1是亚甲基、$O(CH_2)_m$、亚乙基或亚丙基时，G必须不为



并且当D是-CR^2R^3-，W是-CO-或-$S(O)_n$-时，G必须不为

a)-$NR^{11}R^{12}$其中R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、链烯基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基；

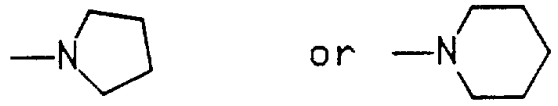
b)



其中n是0，1或2；m是1，2或3；Z^2是-NH-、-O-、-S-或-CH_2-；

当A、B和Z为-CH=，Y是4－羟苯基，X是-CH_2-CH_2-或-CH=CH-，

D是CO，E是1,4-二取代苯基，Z^1是-OCH_2CH_2-时，G必须不为



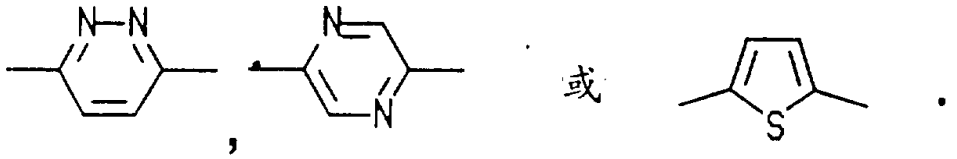
2.权利要求1的化合物，其中R是-OH。

3.权利要求1的化合物，其中A、B和Z独立地选自-CH=和-CF=。

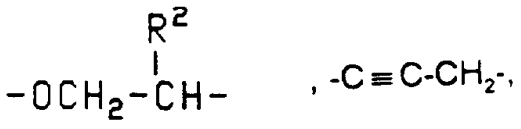
4.权利要求1的化合物，其中X是-S-。

5.权利要求1的化合物，其中D是-CO-或-CH_2-。

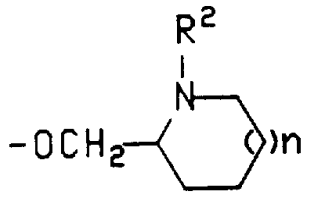
6.权利要求1的化合物，其中E是1,4-连接的苯基或吡啶基、嘧啶基。



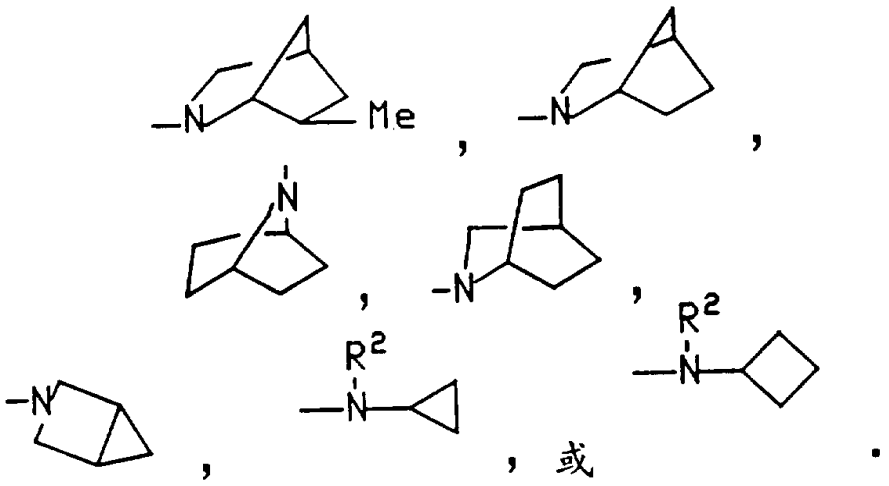
7.权利要求1的化合物，其中Z^1是，



或者Z与G结合形成。

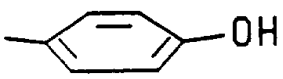


8.权利要求1的化合物，其中G是



9.权利要求1的化合物，其中R是-OH； A、B和Z是-CH=； X是S；

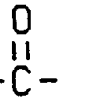
Y是



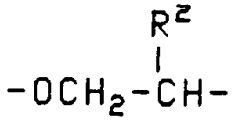
或



；

D 是  or $-CH_2-$，

Z'是$-CH_2-CH_2-CH_2-$ or



E 是



或



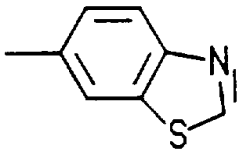
；

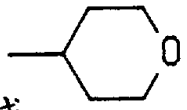
10.权利要求1的化合物，其中

A、B和Z是-CH=;

X是-S-;

Y是苯基，4-羟苯基，4-氯苯基，4-氟苯基，



或


;

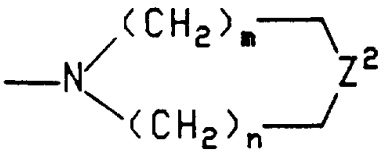
R是-OH-;

D是-CO-或-CH_2-;

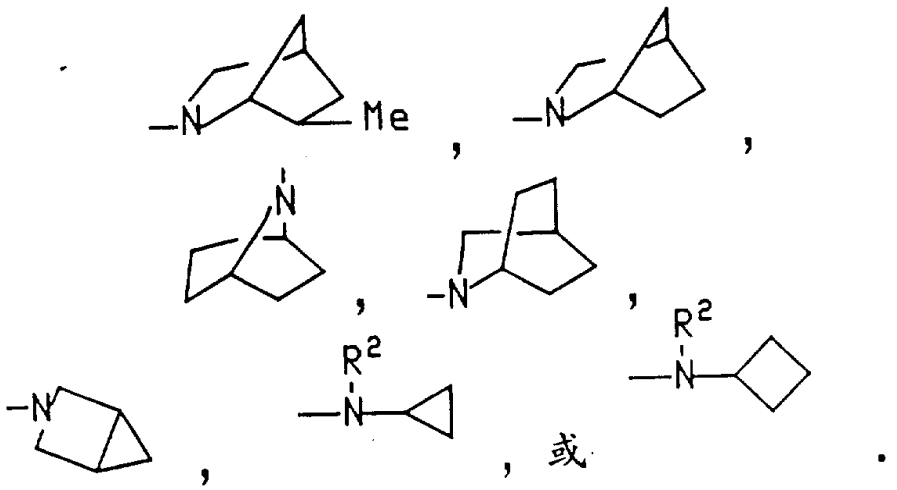
E是苯基或吡啶基

Z^1是 -OCH_2CH_2-, -C≡C-CH_2-, -OCH_2-, or -$NHCH_2CH_2$-.

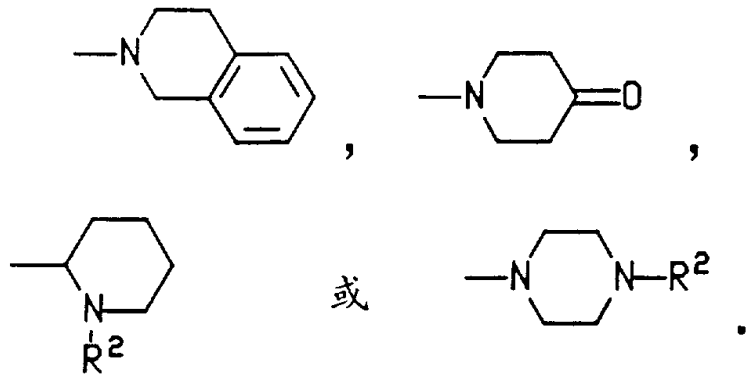
11.权利要求10的化合物，其中G是



12.权利要求10的化合物，其中G是



13.权利要求10的化合物，其中G是



14.权利要求1的化合物，其中Z是=N-或-CF=；X是-S-；Y是4-羟苯基；R是-OH-；D是-CO-或CH_2-;E是苯基或吡啶基；Z^1是-OCH_2CH_2-。

15.权利要求1的化合物，其是{4-[2-(2-氮杂)-二环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮。

16.权利要求1的化合物，其是[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(1-甲基-哌啶-2-基-甲氧基)-苯基]-甲酮。

17.权利要求1的化合物，其是[2-(4-氟苯基)-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮。

18.权利要求1的化合物，其是[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(3-哌啶-1-基-丙炔-1-基)-苯基]-甲酮。

19.权利要求1的化合物，其是2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯并[b]噻吩-6-醇。

20.一种治疗哺乳动物中与雌激素缺乏有关的骨丢失的方法，其包括给予需要该治疗的哺乳动物一定量的权利要求1化合物，其可有效地治疗所述骨丢失。

21.一种治疗或防止心血管疾病的方法，其包括给予需要该治疗的哺乳动物一定量的权利要求1化合物，其可有效地治疗所述心血管疾病。

22.一种治疗或防止哺乳动物中由于雌激素缺乏导致的疾病或综合症的方法，其包括给予需要该治疗的哺乳动物一定量的权利要求1化合物，其可有效地治疗所述疾病或综合症。

说 明 书

作为雌激素激动剂的苯并噻吩及其有关化合物

本发明涉及雌激素激动剂及其药学用途。

天然雌激素及合成组合物的“雌激素样”活性已用于治疗用途。单独的雌激素或与其它活性药物联合的常规治疗性应用包括：经；缓解机能障碍性子宫出血；有助于卵巢发育；治疗痤疮；减少口服避孕药；缓解绝经症状；防止致命的或习惯性流产；缓解痛妇女体毛的过度生长（多毛症）；防止心血管疾病；治疗骨质疏松症；治疗前列腺癌以及抑制产后泌乳[Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis Of Therapeutics(Seventh Edition)Macmillan Publishing Company, 1985, 第1421-1423页]。因此，对于具有雌激素样作用（即在雌激素应答组织可模仿雌激素的作用）的已知化合物来发现其新的合成组合物及新用途越来越引起人们的兴趣。

对开发用于治疗人类疾病和特殊病理状态的新药感兴趣的药理学家认为，获得具有一些雌激素样功能但没有过多副作用的化合物是最重要的。这一观点的实例为，通过使用足够活性的雌激素可大大改善骨质疏松症（一种骨头变得特别脆的疾病）；但是由于已确认了长期使用活性雌激素治疗的患者会增加患子宫癌的危险，临床上并不建议用足够活性的雌激素长期治疗妇女的骨质疏松症。因此，雌激素激动剂就成为主要的兴趣及焦点。

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病，其特征是低骨质和骨组织的退化，结果导致骨脆性增加，并且易于骨折。在美国，该疾病影响着逾2,500万人口，每年发生逾130万例骨折，其中包括500,000脊柱骨折、250,000髋骨折和240,000腕骨折。其花费国家逾100亿美元。髋骨折最为严重，一年中有5－20％的患者死亡，逾50％的幸存者但却瘫痪。

老年人患骨质疏松症的危险性最大，因此该问题将随人口的老化而显著增加。预计在今后的60年，世界范围的骨折发生率将增加3倍，一项研究估计2050年世界上将有450万例髋骨折。妇女患骨质疏松症的危险性比男人高。在绝经后的5年中，妇女的骨丢失会显著增加。其它增加患病危险性的因素包括吸烟、酗酒、久坐的生活方式以及低钙的摄入。

雌激素在防止妇女骨质疏松症或绝经后骨丢失中是首选药物；其是毫无疑问减少骨折的唯一治疗。但是，雌激素可刺激子宫，并且其与增加患子宫内膜癌的危险有关。尽管认为患子宫内膜癌的危险性可以通过同时使用孕激素而降低，但是使用雌激素仍可能增加患乳腺癌的危险性。

因此需要可对体内不同组织发挥选择性作用的改进的雌激素激动剂。它莫西芬（1-(4-β-二甲氨基乙氧苯基)-1,2-二苯基-1-丁烯）是一种抗雌激素药，其对乳腺癌有缓解作用，但是有报道其在子宫内有雌激素样活性。

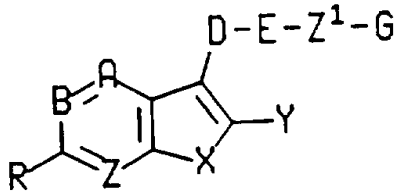
近来，报道了（Osteoporosis Conference Scrip No. 1812/13 April 16/20, 1993,p29）雷洛昔芬（6-羟基-2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶子基乙氧基)苯甲酰基]苯并[b]噻吩）可模仿雌激素对骨及脂类的有利作

用，但是与雌激素不同，其具有最低限度的子宫刺激效应。（Breast Cancer Res. Treat. 10(1). 1987 p31-36 Jordan, V.C. et al.）雷洛昔芬及其醚和酯以及相关的化合物作为有效治疗某些乳腺癌和前列腺癌的抗雌激素物和抗雄激素物已有描述。参见美国专利4,418,068及Charles D. Jones, et al., J. Med. Chem. 1884, 27, 1057-1066。

Johns等人在美国专利4,133,814中描述了2-苯基-3-芳酰基-苯并噻吩和2-苯基-3-芳酰基苯并噻吩-1-氧化物的衍生物，其可用作抗受精药，并可以抑制乳房瘤的生长。

在美国专利5,075,321中也报道了相关的2-苯基-3-芳酰基-苯并噻吩可调节包被在细胞上的抗体从哺乳动物循环中的清除，因此提供了一种治疗自身免疫疾病的方法。

本发明提供了通式（1）化合物及其几何和光学异构体，药用酯，醚和盐:



(1)

其中

A，B和Z独立地为

(a) -CH=,

(b) -CR⁴=,

(c) =N-;

X是 (a) -S-,

(b) -O-,

(c) -NH-,

(d) $-NR^2-$,

(e) $-CH_2CH_2-$,

(f) $-CH_2CH_2CH_2-$,

(g) $-CH_2O-$,

(h) $-OCH_2-$,

(i) $-CH_2S-$,

(j) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$,

(k) $-SCH_2-$,

(l) $-N=CR^2-$,

(m) $-R^2C=N-$;

Y是

(a)苯基，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、羟基、C_1－C_4烷基、C_1－C_4烷氧基、

$R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, and R^1SO_2NH-;

(b)C_1－C_8烷基，所述烷基可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自

$-OH$, $-OR^2$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$, and R^1SO_2NH-;

(c)C_3－C_8环烷基，其可选择性被1－2个取代基取代，该取代基独立地选自 $-OH$, $-R^1$,

$-NH_2$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$, and R^1SO_2NH-;

(d)C_3－C_8环链烯基，其可选择性被1－2个取代基取代，该取代基独立地选自

$-OH$, $-OR^1$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$, $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}H-$, and R^1SO_2NH-;

(e)含有2个选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子的五元杂环，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、羟基、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR[1]、-SO_2NHR^1、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2R^1$、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；

(f)含有2个选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子的六元杂环，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、羟基、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR[1]、-SO_2NHR^1、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2R^1$、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；

(g)含有稠合到一个苯环上的五元或六元杂环的双环体系，所述杂环含有2个选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR[1]、-SO_2NHR^1、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2R^1$、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；

D是

(a) -CO-,

(b) $-CR^2R^3-$,

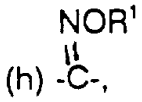
(c) -CONH-,

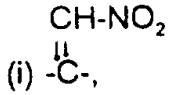
(d) -NHCO-,

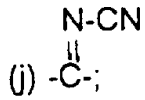
(e) $-CR^2(OH)-$,

(f) $-CONR^2-$,

(g) $-NR^2CO-$,

(h) ,

(i) ,

(j) ;

E是

(a)单键;

(b)苯基，或者用3个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1-C_4烷基、三卤代甲基、C_1-C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1-C_4酰氧基、C_1-C_4硫代烷基、C_1-C_4烷基亚磺酰基、C_1-C_4烷基磺酰基、羟基(C_1-C_4)烷基、芳基(C_1-C_4)烷基、$-CO_2H-$、-CN、-CONHOR、$-SO_2NHR$、$-NH_2$、C_1-C_4烷氨基、C_1-C_4二烷氨基、$-NHSO_2R$、$-NHCOR^1$、$-NO_2$和芳基；或者

(c)5元或6元杂环，其可选择性稠合到一个含有2个选自$-O-$、$-NR^2-$和$-S(O)_n-$杂原子的苯环上，其可选择性被1-3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1-C_4烷基、三卤代甲

基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、$-CO_2H-$、-CN、-CONHOR、$-SO_2NHR$、$-NH_2$、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、$-NHSO_2R$、$-NHCOR^1$、$-NO_2$和芳基;

Z^1是

(a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$,

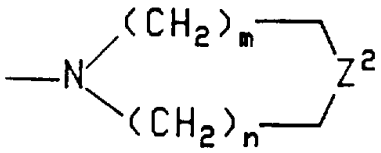
(b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6-$,

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q$;

G是

(a) $-NR^7 R^8$,

(b)

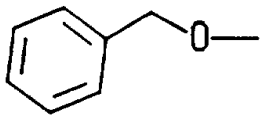


其中n是0，1或2；m是1，2或3；Z^2是-NH-，-O-，-S-或$-CH_2-$；可选择性稠合到一或两个苯环上的相邻碳原子上，并且可选择性用一至三个取代基独立地取代其碳原子，同时可选择性地用以下化学上适当的取代基独立地取代其氮原子:

(1) $-OR^1$,

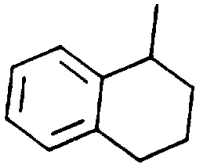
(2) $-SO_2NR^2R^3$,

(3)



,

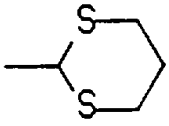
(4)



,

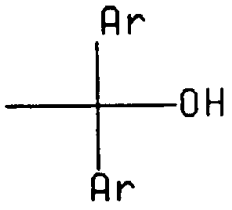
(5) 卤素、

(6)



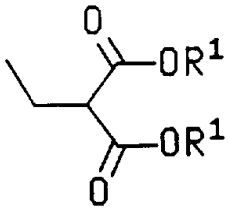
,

(7)



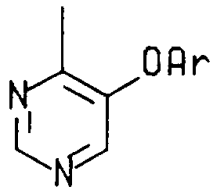
,

(8)



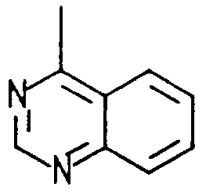
,

(9)



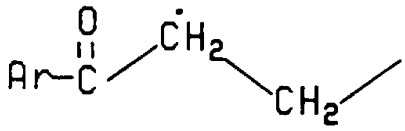
,

(10)



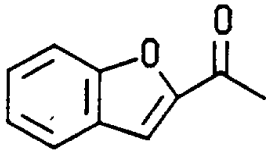
,

(11)



,

(12)



,

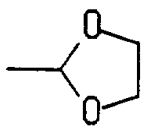
(13) $-C \equiv CR^1$,

(14) $ArCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$,

(15) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR^1$,

(16) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R^1$,

(17)



,

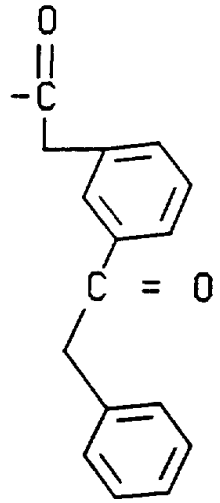
(18) $Ar-CH_2-$,

(19) Ar-CH(=O)-,

(20) -C(=O)-OR^1,

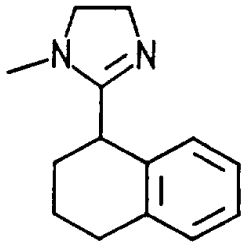
(21) -$(CF_2)_mCF_3$,

(22)



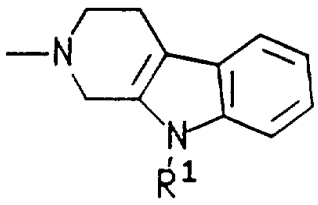
,

(c)



,

(d)

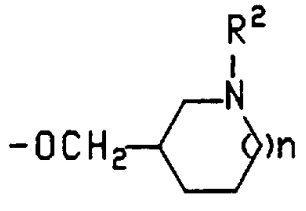


,

(e)含有2个选自－O－、－NR^2－和－$S(O)_n$-杂原子的5元或6元杂环，其可选择性被1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR、-SO_2NHR、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2$R、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；所述杂环通过碳－碳键或碳－氮键结合到Z^1上；

(f)含有5至12个碳原子的双环胺，桥接或稠合并且选择性用1－3个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、C_1－C_4烷基、三卤代甲基、C_1－C_4烷氧基、三卤代甲氧基、C_1－C_4酰氧基、C_1－C_4硫代烷基、C_1－C_4烷基亚磺酰基、C_1－C_4烷基磺酰基、羟基(C_1－C_4)烷基、芳基(C_1－C_4)烷基、-CO_2H-、-CN、-CONHOR、-SO_2NHR、-NH_2、C_1－C_4烷氨基、C_1－C_4二烷氨基、-$NHSO_2$R、-$NHCOR^1$、-NO_2和芳基；

Z^1和G结合为



；

Ar是苯基或萘基，其可选择性被3个独立地选自R^4的取代基取代；

W是 (a) $-CH_2-$,

(b) -CH=CH-,

(c) -O-,

(d) $-NR^2-$,

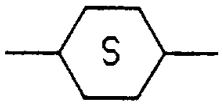
(e) $-S(O)_n-$,

(f) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$,

(g) $-CR^2(OH)-$,

(h) $-CONR^2-$,

(i) $-NR^2CO-$,

(j) 

,

(k) -C≡C-;

R是 (a) 卤素、

(b) $-NR^3R^2$,

(c) $-NHCOR^2$,

(d) $-NHSO_2R^2$,

(e) $-CR^2R^3OH$,

(f) $-CONR^2R^3$,

(g) $-SO_2NR^2R^3$,

(h) 羟基、

(i) R^1O-,

(j) $R^1\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-$;

R^1是C_1－C_6烷基或苯基，其可选择性被3个独立地选自C_1－C_6烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基所取代；

R^2和R^3独立地为

(a)氢，

(b)C_1－C_4烷基；

R^4是

(a)氢，

(b)卤素，

(c)C_{1-4}烷基，

(d)C_{1-4}烷氧基，

(e)C_{1-4}酰氧基，

(f)C_{1-4}硫代烷基，

(g)C_{1-4}烷基亚磺酰基，

(h)C_{1-4}烷基磺酰基，

(i)羟基C_{1-4}烷基，

(j)芳基C_{1-4}烷基，

(k) $-CO_2H$，

(l) -CN，

(m) -CONHOR，

(n) $-SO_2NHR$，

(o) $-NH_2$，

(p)C_{1-4}烷氨基，

(q)C_{1-4}二烷基氨基，

(r) - $NHSO_2R$

(s)-NO_2，

(t)芳基；

R^5和R^6独立地为C_1 - C_8烷基或一起形成一个C_3 - C_{10}碳环；

R^7和R^8独立地为

(a)苯基，

(b)饱和或不饱和C_3 - C_{10}的碳环，

(c)含有最多两个选自 - O - 、 - N - 和 - S - 杂原子的C_3 - C_{10}杂环，

(d)H，

(e)C_1-C_6烷基，

(f)或者与R^5或R^6形成一个3至8员的含氮环；线型或环形式的R^7或R^8可选择性被3个选自C_1-C_6烷基、卤素、烷氧基、羟基及羧基的取代基取代；

由R^7和R^8形成的环可选择性稠合到苯环上；

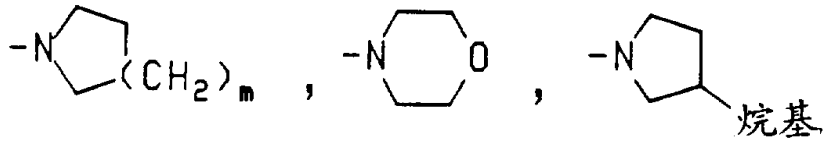
m是1，2或3；

n是0，1或2；

p是0，1，2或3；

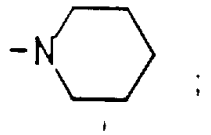
q是0，1，2或3；

条件是当A、B和Z为-CH=，Y是4 - 羟苯基，X是硫，D是-CO-，E是1,4-二取代苯基，R是-OH，Z^1是-OCH_2CH_2-时，G必须不为



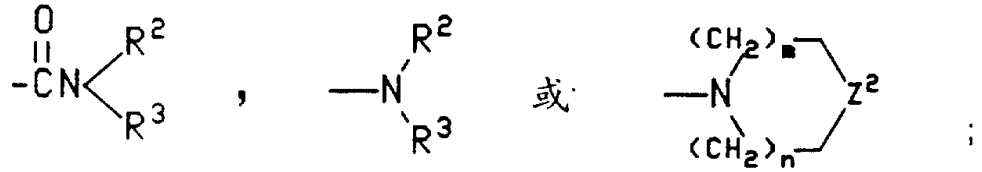
或－N－（C_{1-4}烷基）$_2$；

而且进一步的条件是：R是-C(C_1-C_4)烷基时，G必须不为



；

并且进一步的条件是：当A、B和Z为-CH=，X是S，Y是环烷基或环链烯基，D是－CO－，E是1,4-二取代苯基，Z^1是亚甲基、$O(CH_2)_m$、亚乙基或亚丙基时，G必须不为

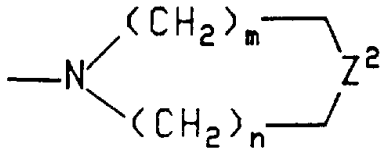


；

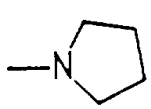
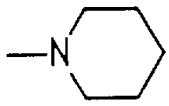
并且进一步的条件是：当D是-CR^2R^3-，W是-CO-或-$S(O)_n$-时，G必须不为

a)-$NR^{11}R^{12}$其中R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、链烯基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基；

b)

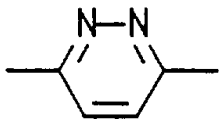
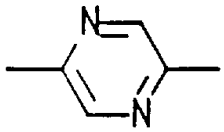
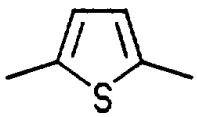


其中n是0，1或2；m是1，2或3；Z^2是-NH-、-O-、-S-或-CH_2-；并且进一步的条件是：当A、B和Z为-CH=，Y是4－羟苯基，X是-CH_2-CH_2-或-CH=CH-，D是CO，E是1,4-二取代苯基，Z^1是-OCH_2CH_2-时，G必须不为

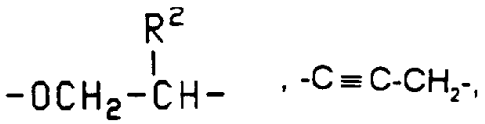

或

.

本发明提供了通式1化合物优选的基团，其中

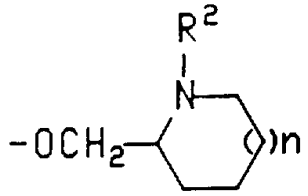
1. R是-OH;
2. A、B和Z独立地选自为-CH=和-CF=;
3. X是-S-;
4. D是-CO-或CH_2-;
5. E是1,4-连接的苯基、吡啶基、嘧啶基、


，

或

；

6. Z^1是-OCH_2CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH_2-

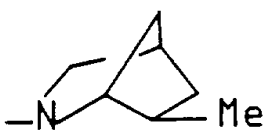
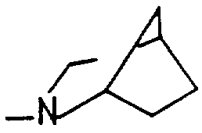
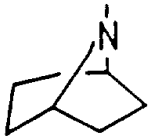
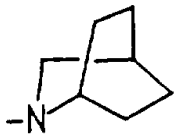


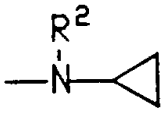
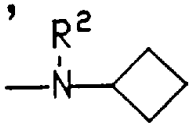
或者Z与G结合成



;

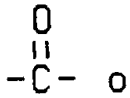
7. G是

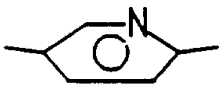

,

,

,

,

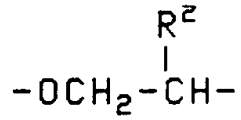
,

,或

;

8. R是-OH; A、B和Z是-CH-; X是S; Y是


或


D 是  or $-CH_2-$,

E 是 
或


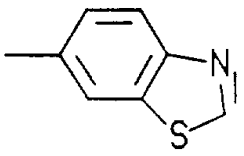
Z^1是$-CH_2-CH_2-CH_2-$ or 

化合物更优选的基团是通式I中:

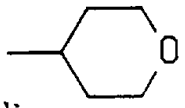
A、B和Z是-CH=;

X是-S-;

Y是苯基、4-羟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、



或



;

R是-OH-;

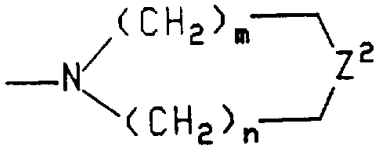
D是-CO-或-CH_2-;

E是苯基或吡啶基; 以及

Z^1是

-OCH_2CH_2-, -C≡C-CH_2-, -OCH_2-, 或 -$NHCH_2CH_2$-.

上述基团更优选的是其中G为



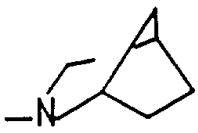
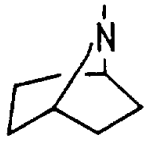
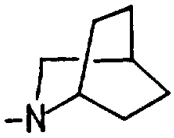
其中a为0, 1或2;

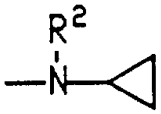
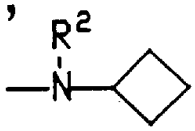
m为1, 2或3, 和Z^2为-NH-, -O-, -S-或-CH_2-,

的化合物;

或者其中G为

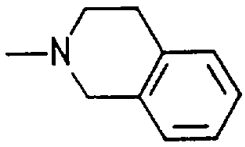
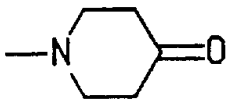
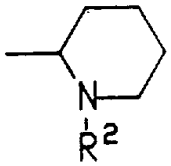
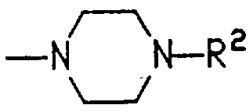


，

，

，

，

，

，或

；

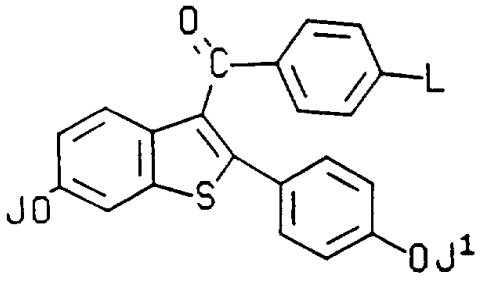
的化合物;

或者其中G为


，

，

或

.

的化合物。

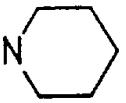
本发明另一方面提供了通式为

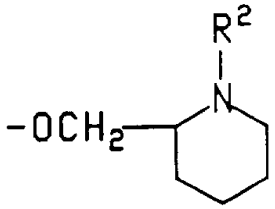


的中间化合物，

其中：

J，J^1和J^2独立地为 -H，$-CH_3$，$-SO_2CH_3$或$-SO_2CF_3$；

L 是 $-J^2$，$-OCH_2CH_2-N$，$-C\equiv C-CH_2OJ^1$，



条件是J，J^1和J^2中只有两个可为-H。

本发明另一方面提供了一种治疗哺乳动物中与雌激素缺乏相关的骨丢失的方法，其包括将一定量的权利要求1化合物（其可有效治疗所述骨丢失）给予需要该治疗的哺乳动物。

本发明另一方面提供了药用组合物，其包括一定量的权利要求1化合物（其可有效治疗哺乳动物的雌激素缺乏性骨丢失）及药用惰性载体。

本发明另一方面提供了一种治疗或防止心血管疾病的方法，其包括将一定量的权利要求1化合物（其可有效治疗或防止所述心血管疾病）给予需要该治疗的哺乳动物。

本发明另一方面提供了一种治疗哺乳动物乳房肿瘤的方法，其包括给予所述哺乳动物一种乳房肿瘤抑制有效量的权利要求1化合物。

本发明另一方面提供了一种治疗或抑制哺乳动物中由于雌激素缺乏引起的疾病或综合症的方法，其包括将一定量的权利要求1化合物（其可有效治疗所述疾病或综合症）给予需要该治疗的哺乳动物。

本说明书中，除非另外说明，所有的测量值都以重量单位计，但是溶剂比例以体积单位计。

用于上述通式的一般性化学用语有其普遍的意义。例如，术语C_1-C_{14}烷基及C_1-C_4烷氧基包括诸如甲基、乙基、异丙基、丁基、仲丁基、十四烷基、十一烷基、新戊基、2,2-二甲基己基、3-乙基壬基、3-丁基庚基、十二烷基、甲氧基、丙氧基和异丁基。

术语C_1-C_3氯代烷基和C_1-C_3氟代烷基包括用氯或氟原子以任意所需取代度（从一个原子到全部取代）取代的甲基、乙基、丙基和异丙基。术语C_5-C_7环烷基包括环戊基、环己基和环庚基。

卤素意指氯、溴、碘和氟。芳基（Ar）包括被1至3个选自上述R^4取代基选择性取代的苯基和萘基。DTT意指二硫苏糖醇。DMSO意指二甲基亚砜。EDTA意指乙二胺四乙酸。

雌激素激动剂在此定义为可结合到哺乳动物组织中雌激素受体位点的化合物，并且其可在一个或多个组织中模仿雌激素的作用。

本领域专业人员会意识到本发明中的某些取代基可能在化学上相互不相容或者与化合物中的杂原子不相容，因此在选择本发明化合物时会避免这种不相容性。

普通化学家会意识到本发明中某些化合物含有特殊旋光或立体构象的原子。所有这些异构体都包含在本发明内。

类似地，化学家会意识到从本发明的某些化合物可制备各种药用酯、醚和盐。所有这些酯、醚和盐都包含在本发明内。

本发明化合物是有利用价值的雌激素激动剂及药物或中间体。雌激素激动剂可用于口服避孕药；缓解绝经症状；防止致命的或习惯性流产；缓解痛经；缓解机能障碍性子宫出血；有助于卵巢发育；治疗痤疮；减少妇女体毛的过度生长（多毛症）；防止心血管疾病；治疗骨质疏松症；治疗前列腺癌以及抑制产后泌乳。这些药物也对血脂水平有有利作用。

本发明化合物是骨骼中的雌激素激动剂，同时其也是乳房组织中的抗雌激素剂，因此可用于治疗和防止乳腺癌。

骨矿质密度

骨矿质密度（一种骨矿质含量的测定）占骨强度的80%还多。由于年老和/或疾病而丢失骨矿质密度会降低骨强度，从而是其更易骨折。骨矿质含量实际上是用双x射线吸收测定法（DEXA）在人和动物体中测量，因此可限定到1%小的变化。发明人利用DEXA评价由于施行卵巢切除术（手术切除卵巢）及用赋形剂、雌二醇（E2）、雷洛昔芬(ralocifen)或其它雌激素激动剂治疗后的雌激素

缺乏而导致的骨矿质密度改变。这些研究的目的是评价本发明化合物防止雌激素缺乏性骨丢失（通过DEXA测量）的能力。

对4－6个月大的雌性（S－D）大鼠施行双卵巢切除术或假手术，使其从麻醉状态恢复。每日用10μg雌二醇或100μg化合物皮下注射大鼠28天。称重所有的化合物并将其溶于10%乙醇的无菌盐水中。28天后，处死大鼠，除去股骨并去肉。将股骨置于Hologic QDR1000W(Hologic, Inc. Waltham, MA)上，在股骨末端距其1cm到2cm的位置用Hologic的高分辨软件测定骨矿质密度。通过用末端股骨的骨骼区将骨矿质含量分段而确定骨矿质的密度。每组有至少6只动物。从每只动物获得平均骨矿质密度，通过t检验确定赋形剂处理的卵巢切除术组及假手术组的统计学差异（$p<0.05$）。

体外雌激素受体结合测定

体外雌激素受体结合测定（其可测量本发明化合物从人雌激素受体(通过酵母中的重组方法获得)置换[3H]-雌二醇的能力）用于确定本发明化合物的雌激素受体结合能力。用于本测定的材料有：（1）测定缓冲液，TD-0.3（含有10nM Tris, pH 7.6, 0.3M氯化钾和5mM DTT, pH 7.6）；（2）所用的放射配基为来自New England Nuclear的[3H]-雌二醇；（3）所用的冷配基为来自Sigma的雌二醇；（4）重组人雌激素受体 hER。

待测定的化合物溶液在TD-0.3中用4%的DMSO和16%的乙醇制备。将氚标记的雌二醇溶于TD-0.3中，这样测定液的终浓度为5nM。hER也用TD-0.3稀释，这样每个测定池中有4－10μg的总蛋白。用微量滴定板在每个孵化器中放入50μl冷雌二醇（非特异性

结合）或化合物溶液、20μl氚标记的雌二醇及30μl的hER溶液。每板含有三份总的结合及不同浓度的化合物。将板于4℃孵育过夜。然后加入并混合100ml 3％羟基磷灰石的10mM tris液（pH 7.6）于4℃孵育15分钟而终止结合反应。离心混合液，用1％Triton-X100的10mM Tris（pH 7.6）将沉淀物洗涤4次。将羟基磷灰石沉淀物悬浮在Ecoscint A中，用β闪烁照相法评定放射性。计算所有三份数据点（每分钟计数，cmp's）的平均值。特异性结合通过将非特异性结合cmp's（定义为将含有重组受体、放射配基和过量未标记配基的反应混合物分离后的残留计数）从总结合量中减去而计算出。化合物的能力通过测定IC50（抑制50％特异性氚标记雌二醇总结合量所需的化合物浓度）而确定。测定不同浓度化合物存在下的特异性结合，并以特异性放射配基总结合量的特异性结合百分数计算。以化合物百分抑制（直线标度）对化合物浓度（对数标度）描绘数据。本发明化合物的IC50值为或低于20μM。

对总胆固醇水平的影响

本发明化合物对血浆总胆固醇的影响由下述方法计算。将麻醉状态的4－6个月大的雌性（S－D）大鼠（其施行了双卵巢切除术并用化合物治疗（100μg/天，皮下给药28天或者同时用赋形剂）或者假手术）经心脏穿刺收集血样。将血液置于一个含有30μL 5％EDTA（10μL EDTA/1ml血液）的试管中。在20℃于2500rpm离心10分钟后，除去血浆，在-20℃测定室保存。用Sigma Diagnostics（Procedure No. 352）标准酶测定箱检测总胆固醇。

本发明优选的化合物包括

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-{4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-苯基}-甲酮;

1-(2-{4-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-羰基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-酮;

{4-[2-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基)-乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-{4-[2-(6-甲基-2-氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]-苯基}-甲酮;

[4-(2-环丙氨基-乙氧基)-苯基]-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

{4-[2-(2-氮杂)-二环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(1-甲基-2-哌啶-1-基)-苯基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(1-甲基-哌啶-2-基-甲氧基)-苯基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

[7-氟-6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

[2-(4-氟苯基)-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

{4-[2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

(2-苯并噻唑-6-基-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

[2-(4-氯苯基)-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

[6-羟基-2-(四氢吡喃-4-基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

(6-羟基-2-苯基-苯并[b]噻吩-3-基)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(3-哌啶-1-基-丙炔-1-基)-苯基]-甲酮;

2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯并[b]噻吩-6-醇;

[4-(2-环丁氨基-乙氧基)-苯基]-[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[4-(1-乙基-哌啶-2-基-甲氧基)-苯基]-[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

本发明更优选的化合物包括:

{4-[2-(2-氮杂)-二环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(1-甲基-哌啶-2-基-甲氧基)-苯基]-甲酮;

[2-(4-氟苯基)-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(3-哌啶-1-基-丙炔-1-基)-苯基]-甲酮;

2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯并[b]噻吩-6-醇;

[4-(2-环丁氨基-乙氧基)-苯基]-[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[4-(1-乙基-哌啶-2-基-甲氧基)-苯基]-[6-羟基-2-(4－羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-{4-[2-(6-甲基-2-氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]-苯基}-甲酮;

中间体化合物包括:

[4-(3-羟基-丙炔-1-基)-苯基]-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

甲磺酸3-{4-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-苯并[b]噻吩-3-羰基]-苯基}-丙炔-2-基酯;

(4-碘苯基)-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮;

[6-羟基-2-(4-羟基苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-(4-(哌啶-2-基甲氧基)-苯基)-甲酮;

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-(4-羟基-苯基)-甲酮;

3-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-苯并[b]噻吩;

三氟甲磺酸2-(4-甲磺酰氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰基]-苯并[b]噻吩-6-基酯。

药物化学家易于理解到具有活性羟基的生理活性化合物经常以药用酯或醚的形式给药。涉及这种化合物（例如雌二醇）的文献提供了大量酯和醚的实例。本发明化合物在此方面不是例外，正如药物化学领域的专业人员所期望的，其可作为一种醚或酯（在羟基上形成）有效地给药。尽管尚未研究其机理，但是认为醚和酯在体内可被代谢分解，因此实际的药物（其以此形式给药）是羟基化合物本身。正如药物化学领域中已知的那样，通过适当选择酯基或醚基可以调节化合物的速率和作用时间。例如，已知环烷基醚可增加许多含有羟基的生理活性化合物的作用时间。

某些醚和酯作为本发明化合物的优选组分。通式1化合物以及其药用酸加成盐可以在上述各种位置含有酯基或醚基，这些基团被表示为 $-COOR^9$ 和 $-OR^{10}$;

R^9 是 C_1-C_{14} 烷基，C_1-C_3 氯烷基，C_1-C_3 氟烷基，C_5-C_7 环烷基，C_1-C_4 烷氧基，苯基或者是用 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三（氯或氟）甲基一取代或二取代的苯基;

R^{10} 是 C_1-C_4 烷基，C_5-C_7 环烷基或苄基。

本发明化合物的药用酸加成盐可从化合物本身或者其任一酯或醚形成，并且包括常用于药物化学中的药用盐。例如，可以与无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磺酸（包括萘磺酸、甲磺酸和苯甲磺酸）、硫酸、硝酸、磷酸、酒石酸、焦硫酸、偏磷酸、琥珀酸、甲酸、苯二甲酸、乳酸等形成盐，更优选的是与盐酸、柠檬酸、苯甲酸、马来酸、乙酸和丙酸形成盐。通常优选将本发明化合

物以一种酸加成盐的形式给药，其在含有碱性基团如哌啶子基环的药物给药中更常见。

当欲制备含有一个或多个醚基的本发明通式1化合物时，通过将R^{10}以常用于制备醚的方式连接到一个或多个羟基上而制备醚。例如，R^{10}可通过与适当的重氮化合物（如重氮甲烷、苯基重氮甲烷或三甲基硅重氮甲烷）反应而加上（见Hashimoto et al., Tet. Let., 4619-22(1980)）。可以在含有酯（如乙酸乙酯）的溶剂、卤化溶剂（包括二氯甲烷和氯仿）及醚（包括乙醚和四氢呋喃）中有效进行这些反应。甲醇和三氟化硼用作催化剂，通常在约-45℃至约0℃的低温下进行反应。

另外，可以用$R^{10}X$（其中X = Br I，甲磺酸盐(-OMs)）和碱（氢氧化钠或碳酸钾）在偶极非质子传递溶剂如二甲亚砜于室温或较高温度进行烷基化反应。

优选用单醚形式的最终起始化合物来制备单醚，并且在合成中将醚基作为保护基保护其它带有芳基或磺酰基的羟基。

当需要含有一个或多个酯基的化合物时，用一个保护基而不是所需的酯基来制备化合物通常最方便，然后在合成末期水解掉保护基并将其中一个或两个羟基再酰化。如下在讨论－$COOR^2$基团作为保护基的描述中进行这种酰化反应。最后酰化作用特别优选的条件是使用四氢呋喃作为溶剂，碳酸钾作为酸清除剂，酰化试剂为（如乙酸酐、苯甲酰氯。氯甲酸乙酯等）。

如上所述的本发明化合物常以酸加成盐的形式给药。通过将本发明化合物与适当的酸（如上所述）反应即可方便地形成盐，这在有机化学中很普通。该盐在中等温度下以高产率迅速形成，并且通常

在合成的最后阶段仅将化合物从适当的酸洗液中分离即可制备得。将成盐的酸溶于适当的有机溶剂中或含水有机溶剂如链烷醇、酮或酯中。另一方面，如果希望本发明化合物为游离碱形式，则按常规实践将其从最后的碱性洗液中分离。制备盐酸盐优选的技术是将游离碱溶于适当的溶剂中，彻底干燥溶液，在通氯化氢气体前过分子筛。

本发明化合物给予人体的剂量可以有很大不同，可根据主治医师的判断而定。需说明的是，当其以盐（如月桂酸盐）的形式给药时，必须调整化合物的剂量，因为成盐部分具有相当的分子量。化合物有效给药率的总范围为约0.05mg/kg/天至50mg/kg/天。优选的给药率范围是1mg/kg/天至10mg/kg/天。当然，实际上通常是将化合物的每日剂量在一天的不同时间分批给药。但是，在任何情况下，化合物的给药量取决于活性成分的溶解度、所用的剂型和给药途径等因素。

本发明化合物的给药途径并不重要。已知该化合物可从消化道吸收，因此为方便起见，通常优选将化合物口服给药。但是，如果需要的话，将化合物经皮给药或者作为栓剂经直肠吸收也同样有效。

本发明化合物通常以药用组合物的形式给药，该药用组合物因为存在本发明化合物而成为本发明重要的并且是新的组成部分。可以使用所有常见的组合物类型，包括片剂、咀嚼片、胶囊、溶液剂、非肠道溶液剂、锭剂、栓剂和悬浮液。将组合物制成含有日剂量或日剂量适当成分的剂量单位，其可以是单一的片或胶囊或者是适当体积的液体。

任何的该化合物都可制成片剂、胶囊等；优选从水溶性盐如盐酸盐中制备溶液剂。

总之，所有的组合物都按照药物化学中常用的方法制备。

胶囊剂是通过将化合物与适当稀释剂混合，然后将适量的混合物填充到胶囊中而制备。常用的稀释剂包括惰性粉末物质，如各种淀粉、纤维素粉（特别是结晶纤维素和微晶纤维素）、糖（如果糖、甘露糖醇和蔗糖）、面粉及类似的食用粉。

片剂可通过直接压片、湿成粒或干成粒而制备。其配方中通常含有稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂及化合物。典型的稀释剂包括，如各种淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐如氯化钠以及糖粉。也可使用纤维素粉衍生物。典型的片剂粘合剂为淀粉、明胶和糖（如乳糖、果糖、葡萄糖等）。也可使用天然的或合成胶，其包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可用作粘合剂。

在片剂制备中必须使用润滑剂以防止片和冲粘在冲模中。润滑剂选自润滑固体如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸及氢化植物油。

片剂崩解剂是一些湿润时即可膨胀的物质，其可以使片剂破裂而释放化合物。其包括淀粉、粘土、纤维素、藻酸铵和胶。更具体地，例如可使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、硼润土、木纤维素、天然海绵粉、阴离子交换树脂、藻酸、瓜耳胶、柑桔浆和羧甲基纤维素以及月桂酰硫酸钠。

片剂通常用可作为矫味剂和防渗漏剂的糖包衣，或者用成膜保护剂包衣以改良片剂的溶解性质。也可通过在配方中使用大量口感良

好的物质（如甘露糖醇）将化合物制成咀嚼片，其在本领域中以熟知。

当需要将化合物作为栓剂给药时，可使用普通的基质。可可脂是常规的栓剂基质，可通过添加蜡质而稍升高其的熔点。含有各种分子量聚乙二醇的水可混溶栓剂基质被广泛应用。

通过适当配方可延缓或延长化合物的作用。例如，可以在片剂或胶囊剂中制得缓慢溶解的化合物小丸。通过使药丸具备不同的溶解速度并用药丸的混合物填充胶囊而改进该项技术。片剂和胶囊可以用在预定时间内抗溶解的薄膜包衣。即使是非肠道给药的制剂也可通过将化合物溶解或悬浮在油性或乳状赋形剂（其使化合物在血清中缓慢分散）中而制成长效剂。

下述典型的配方可进一步帮助配剂师。

胶囊

通式1化合物	100mg
微晶纤维素	400mg
预凝胶淀粉	95mg
硅胶液	2mg

通式1化合物	150mg
预凝胶淀粉	106mg
淀粉	52mg
硅胶液	1.6mg

通式1化合物	150mg

预凝胶淀粉	200mg

片剂

通式1化合物	100mg
微晶纤维素	240mg
淀粉	45mg
硬脂酸	6mg
硬脂酸镁	3mg

通式1化合物	150mg
微晶纤维素	128mg
乳糖	25mg
预凝胶淀粉	10mg
硬脂酸	8mg
硬脂酸镁	3mg
胶态二氧化硅	2mg

通式1化合物	250mg
磷酸钙	58mg
乳糖	54mg
微晶纤维素	31mg

制备通式1化合物的一般方法

第1部所述的方法阐述了通式1雌激素激动剂的合成。

第1部

反应路线阐述了制备化合物1的一般途径。用乙醇钠在回流乙醇中将4－羟基苯甲酸甲基酯与1－溴－2－氯乙烷进行烷基化反应得到1－1。碱水解后用亚硫酰氯处理得酰基氯1－3（用作粗品）。如Journal of Medicinal Chemistry 27, 1984, 1057制备苯并噻吩1－4，用triflic acid在回流二氯甲烷中将其与1－3进行酰化得1－5的氯化物。在回流丙酮中用碘化钠处理得1－6的碘化物。不同胺与1－6的烷基化反应一般用碳酸镁或碳酸铯在DMF中进行。芳杂环用1－6进行N－烷基化，首先将用氢化钠在DMF中将其转化成钠盐。用氢氧化钠或碳酸镁将1－7进行碱性水解得到通式1化合物。表1列出了通过这种方法制备得的一些化合物。也可使用其它保护酚类的基团，如甲基醚，其可以用乙硫醇和三氯化铝或三溴化硼脱保护。胺可以市售得到或通过已知途径制备得。化合物1－8通过间-CPBA的二氯甲烷溶液氧化1－6的碘化物而制备，随后进行碱水解。

第2部

第2部的方法阐述了通式II化合物的制备。制备这些化合物的一种普通方法是通过Lewis酸催化酰化反应将Z基团连接到C－3的一个适当保护起来的苯并噻吩2－1上（反应路线2）。所得的酮可用氢化铝锂或氢化铝锂－三氯化锂分别还原成醇或亚甲基类似物2－3，2－4。将2－2，2－3，2－4脱保护基即可得通式II化合物。

类似地，如方法3所阐述，一个被适当保护的苯并噻吩2－1衍生物可以溴化（与用醋酸钠缓冲的溴或N－溴琥珀酰亚胺的氯化溶剂）得3－1，其可在-78℃用叔丁基锂锂化，然后用醛终止反应得3

－2，其可用活性二氧化锰氧化脱保护基得到通式II化合物。化合物3－2也可与氢硼化钠和三氟乙酸反应还原成亚甲基化合物。

方法4描述了化合物4－3的制备途径。2－1与不同含有杂环酰基氯的氯代或溴代氮原子在三氯化铝或其它Lewis酸催化作用下于二氯甲烷或1,2-二氯乙烷中进行酰化得4-1。将4－1与不同胺、碘化钾和碳酸氢钠或醇钠的极性溶剂（如DMF）加热而得4－2。或者将4－1与不同的醇在相转移条件下，如甲苯、氢氧化钠和18－冠醚－6反应而得4－2。本领域专业人员可通过已知的方法将4－2脱保护基而得4－3。

用三氯化铝将2－1与4－乙酰氧基苯甲酰氯进行酰化作用，碱水解乙酸酯后得5a-1。（反应路线5a）一种合成化合物5a-1的优选方法是将2－1与对甲氧苯甲酰氯进行酰化作用，然后选择性用乙硫醇锂的极性非质子传递溶剂（如二甲基甲酰胺）在50至80℃将羰基对位的甲氧基进行脱甲基作用。酚5a-1可以与碱（如碳酸钾的丙酮或二甲基甲酰胺溶液及不同的烷基卤或甲磺酰酯）或不同的醇在Mitsonobu条件下（三苯膦和重氮二羧酸二乙酯的四氢呋喃溶液）进行烷基化作用而得化合物5a-2，脱保护基后即得5a-3。方法5b阐述了制备通式III化合物的一般途径。所需的起始醇5b-1来自市售的游离胺，或者其可通过还原相应的酸或酯而制备。也可以从酰胺5c-1获得（通过有机金属加成，随后还原并脱保护基得5b-1）（见反应路线5C）。Mitsonobu偶联到5a-1上而得5b-2，其可与氢在Pd/C催化下于含有乙酸的醇溶剂中脱苄基而得5b-3。与不同醛或酮的还原性胺化作用可得5b-4，然后脱保护基而得通式III化合物。

由三氯化铝将2－1与4－碘苯甲酰氯酰化而制备的6a-1碘化物是一个有用的中间体。（反应路线6）6a-1与不同链烯的Heck反应可得反式链烯6a-2，将其脱保护基得6a-3。Heck反应的一般条件是乙酸钯、三邻甲苯膦、三丁基胺的N－甲基吡咯烷酮，温度从室温到120℃不等。将6a-2在钯碳的催化下加氢可得饱和的类似物6a-4，将其脱保护基而得6a-5。炔丙醇及其它炔醇可以在碘化亚铜和联三苯膦二氯化钯的三乙胺存在下于室温偶联到6a-1上而得6a-6，与甲磺酰氯和一个叔胺碱进行甲磺酰作用而得6a-7。将不同的胺进行烷基化作用可得6a-8。加氢而得顺式链烯6a-9、反式6a-10，脱保护基后得饱和的化合物6a-5。在乙烯基叔丁基锡和联三苯膦二氯化钯的回流二恶烷或二甲氧基乙烷的条件下将6a-1乙烯化而得6b-1（反应路线6b）。室温下在四氧化锇和高碘酸钠的催化下在叔丁醇和水中进行氧化裂解而得醛6b-2。与弱的还原剂如硼氢化钠进行还原作用而得醇6b-3，其可与不同的烷基卤在碱（如氢化钠）的四氢呋喃或二甲基甲酰胺中进行烷基化而得6b-4。方法6a和6b中阐述的反应也可用于制备相应的杂环类似物（起始物是6c-1）。将2-1与溴代及碘代杂环酰基氯或三氟甲磺酸酯进行酰化而得化合物6c-1。

化合物3－1可以在低温下（通常为-78℃）与叔丁基锂在醚溶剂中进行金属取代，所得的3－锂苯并噻吩可以用二氧化碳或二甲基甲酰胺终止，用酸处理后分别得到酸7-1或醛7-2。酸7－1可以通过与N,O-二甲基羟胺和标准的碳化二亚胺偶联试剂在氯化溶剂中反应而转化为Weinreb酰胺7－3。酰胺7－3可以与不同的Grignard试剂或有机锂偶联，脱保护基后而得酮7－5。醛7－2也可类似地与有机金属试剂偶联，氧化及脱保护基后得7－5。

第3部

用α-溴-4-甲氧基苯乙酮在乙醇氢氧化钾中可使3－氨基苯硫在硫上烷基化，得到8a-1。（反应路线8a）乙酸酐、4－二氨基吡啶和吡啶的二氯甲烷溶液可以将酰胺乙酰化成8a-2。在80℃用聚磷酸将8a-2脱水闭合而得苯并噻吩8a-3，将其用8a-4（如Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27, 1057制备）和三氯化铝的二氯甲烷溶液处理进行酰化，室温下在同一容器中与乙硫醇和三氯化铝进行脱甲基化而得8a-5。用5N的氢氧化钠在回流乙醇中将8a-5水解可得有用的中间体胺8a-6，其可与甲酸乙酸酐的THF溶液进行甲酰化而得8a-7，或者与磺酰氯进行磺酰化而得氨磺酰，如甲氨磺酰8a-8。胺8a-6可以与其它的酰基氯反应得到不同的酰胺8a-9或与异氰酸盐反应而得氨基甲酸酯8a-10（通常与叔胺的二氯甲烷溶液反应）。

方法8b描述的是8b-4（一种有用的中间体）的合成。如反应路线9，使用4－甲磺酰氧碘苯8b-1可从6－甲氧基苯并噻吩9－2制备。用三溴化硼的二氯甲烷溶液脱甲基而得8b-3，其可与三氟甲磺酸酐和4－二甲氨基吡啶的二氯甲烷溶液反应而得三氟甲磺酸盐 8b-4。钯催化的羰基化作用并且用甲醇终止而制备甲酯8b-5，其可被含水的碱水解成酸8b-6，将其与不同的胺和二环己基碳化二亚胺反应而得酰胺8b-7。类似地，在氢化三丁基锡存在下进行钯催化的羰基化作用可得醛8b-8，可以用弱的还原剂如硼氢化钠将其还原成醇8b-9。用N－氟苯磺酰胺在2－1上可进行亲电的氟化作用，得到相应的氟化物8c-1。（反应路线8c）类似地，用丁基锂的THF溶液可以在苯并噻吩的C7位进行锂化作用，所得的阴离子可用N－卤代琥珀酰

亚胺中和而得到相应的溴化物和碘化物8c-2和8c-3，这两种中间体可用于钯催化的交叉偶联反应，即在醚溶剂中与不同的链烯基、芳基或芳杂基锌或三烷基锡试剂（其可由相应的Grignard试剂用氯化锌或氯化三烷基锡处理而制备）反应而制备8c-4。常用的钯催化剂是四三苯膦钯（0）。化合物8c-1至8c-4可以与一种酰基氯进行酰化而得8c-5。

第4部

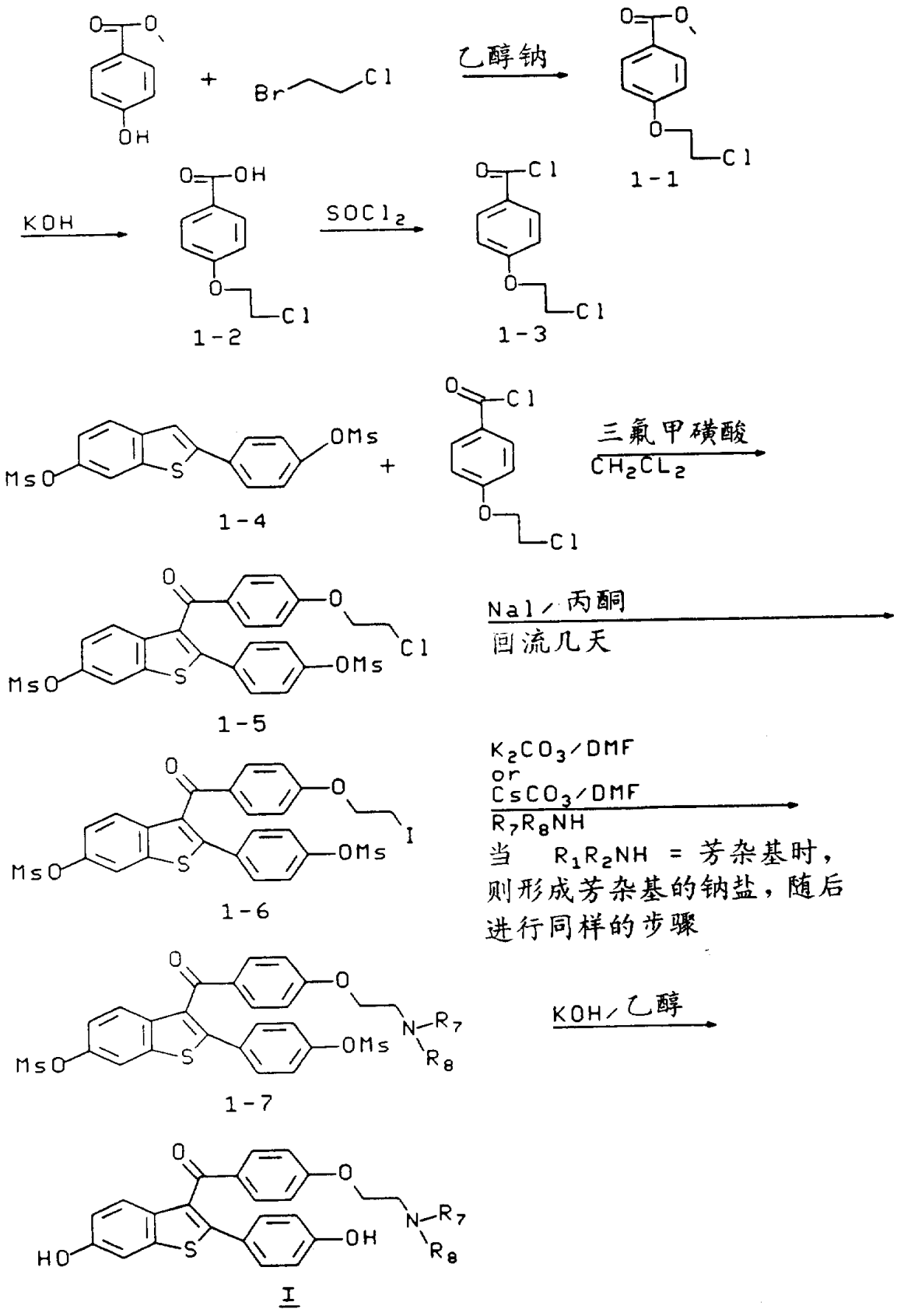
从3－甲氧基苯硫和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷（反应路线9a）分两步制备成的6－甲氧基苯并噻吩9a-2可以用正丁基锂的THF于0℃进行锂化作用，然后用氯化锌的THF溶液处理得到有机锌试剂，其可接着用于下面的步骤。在四（三苯膦）钯的THF溶液的催化下于室温或回流下将苯并噻吩锌试剂与链烯基、芳基或芳杂基溴化物、碘化物或三氟甲磺酸盐交叉偶联即得9a-3，其中的R是不饱和的。如果R是饱和的，可将反应路线9a稍加修改。加入无水氯化锂，如上将苯并噻吩有机锌和烯醇三氟甲磺酸盐（用二异丙基酰胺及N－苯基三氟甲磺酰胺于-78℃在THF中由相应的酮制备而得）偶联而得9a-5，其在钯碳的催化氢化下得到9a-6。9a-3和9a-5都可与酰基氯（如8a-4）在Lewis酸催化作用下，与三氯化铝或四氯化钛在室温或回流下进行酰化作用，用乙硫醇和三氯化铝进行标准的脱甲基后得到9a-4和9a-7。

类似地，化合物9a-4和9a-7可以如反应路线3的制备，即用溴将9a-3溴化，然后进行金属卤素交换，接着用一个适当的醛终止，氧化及脱保护基。

类似地，如反应路线9b，6-甲氧基苯并噻吩可通过N-溴琥珀酰亚胺的氯仿溶液于回流下进行溴化而得2-溴-6-甲氧基苯并噻吩9b-1，其可与酰基氯（如8a-4）在lewis酸或三氟甲磺酸的催化作用下于二氯甲烷中进行酰化而得9b-2。如上与链烯进行Heck偶联，加氢后可得到2－链烯基化合物9b-3或烷基9b-4。同样，在9b-2的溴化物和芳基或杂芳基锌或镁之间进行交叉偶联反应（用钯(0)催化剂，如四(三苯膦)钯进行催化）可的2－取代的苯并噻吩衍生物9b-5。将9b-3至9b-5脱甲基即得化合物9b-6。

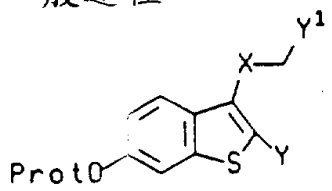
反应路线10a描述了吲哚10a-4的合成。将带有适当保护基的氨基酚与α-溴代酮加热至约170℃即生成2－取代的吲哚10-1。通过与碱（如酰胺钠的四氢呋喃溶液）进行去质子作用可将其N－烷基化，或者与不同的烷基卤进行烷基化作用而得10a-2。10a-1和10a-2都可与酰基氯进行酰化作用而得3－氧代吲哚10a-3，将其脱保护基可得所需的吲哚10a-4。

反应路线 1


乙醇钠
KOH
SOCl2
1-1
1-2
1-3
三氟甲磺酸
CH2Cl2
1-4
NaI/丙酮
回流几天
1-5
K2CO3/DMF
or
CsCO3/DMF
R7R8NH
当 R1R2NH = 芳杂基时，则形成芳杂基的钠盐，随后进行同样的步骤
1-6
KOH/乙醇
1-7
I

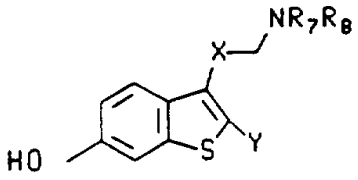
反应路线 1(续)

一般途径



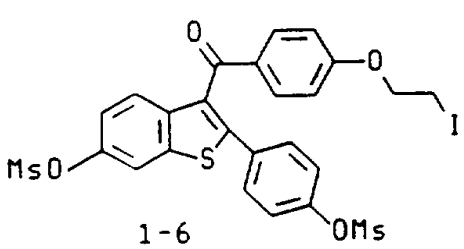
Y^1Br, I, OMS



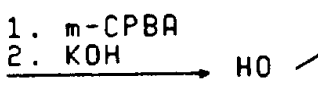


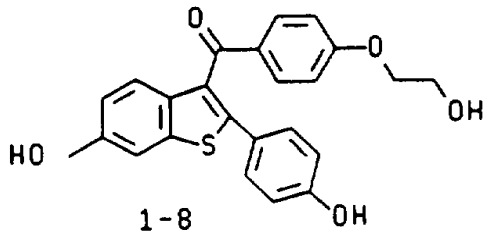
I

X=D-E-Z^1-



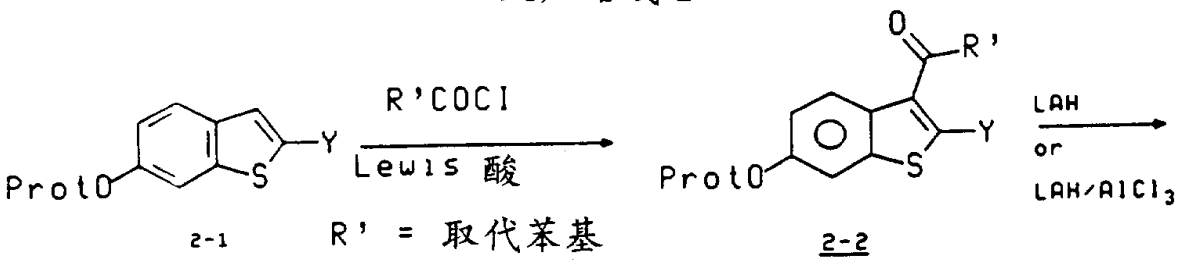
1-6





1-8

反应路线 2



2-1

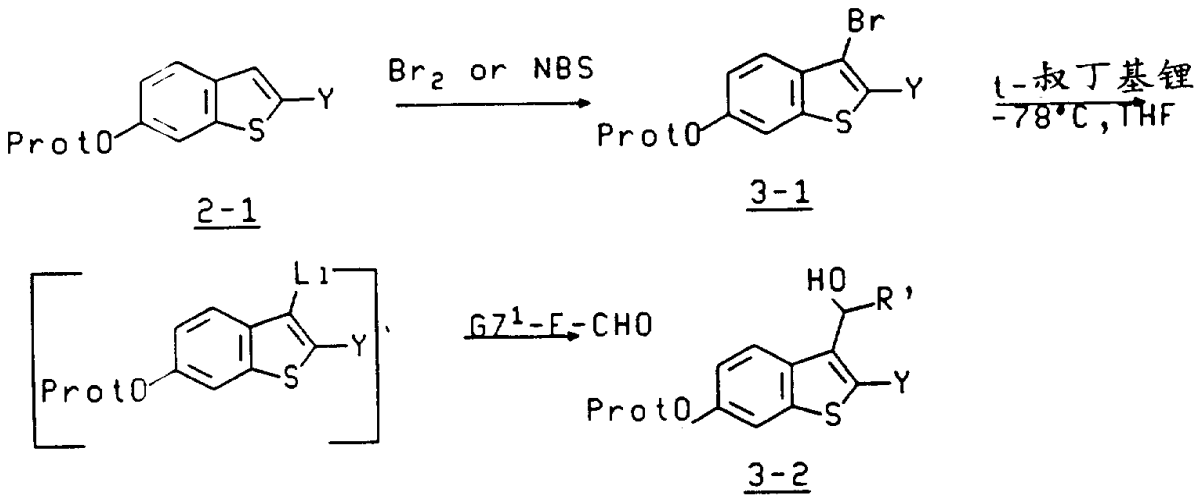
2-2

2-3 X=OH, Y^2=H

2-4 X=Y^2=H

II

反应路线 3



2-1

3-1

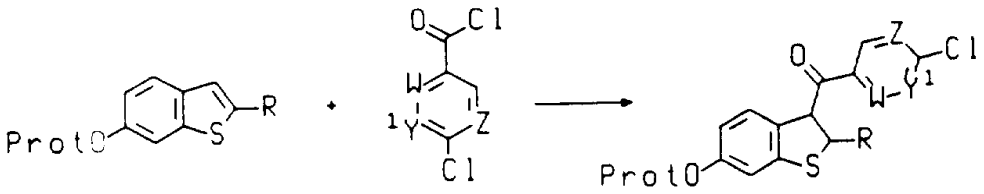
3-2

1. 氧化(如用 MnO_2

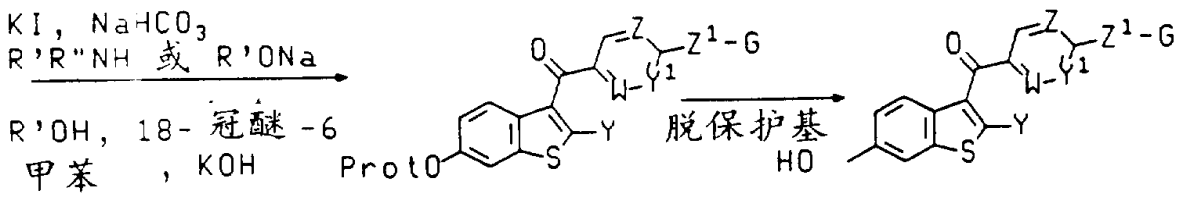
2. 脱保护

→ 化合物 II

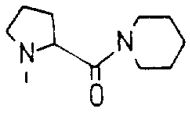
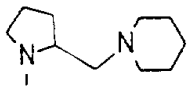
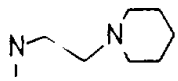
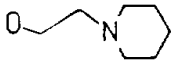
反应路线 4



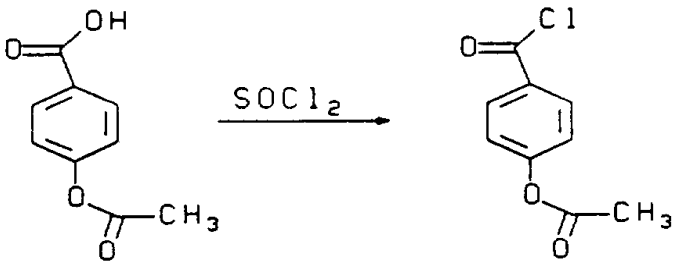
2-1　　Where W, X, Y and Z = CH or N　　4-1

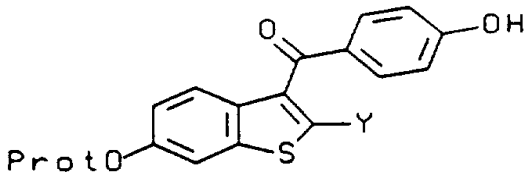


4-2　　4-3

Z^1-G	实例 le #	W, X, and Y =	Z=
	6	C	N
	5	C	N
	7	C	N
	8	C	N

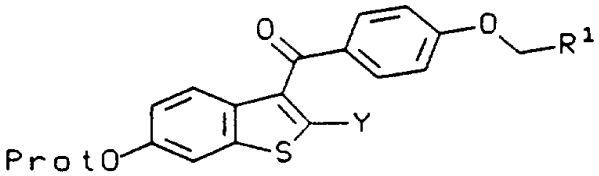
反应路线 5a





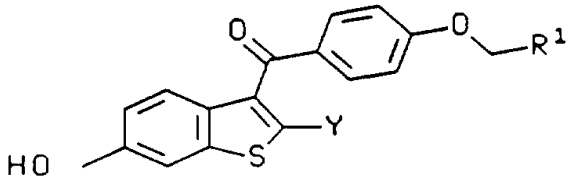
5a-1

R^1CH_2OH
Ph_3P/DEAD
or
$R'CH_2X$ 其中 X = -OMs, Br, I

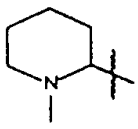
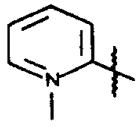


5a-2

脱保护基

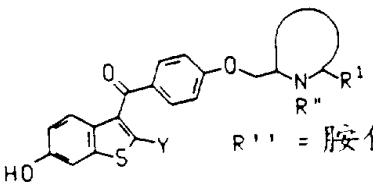


5a-3

实例 LE #	R^1=
10	
11	

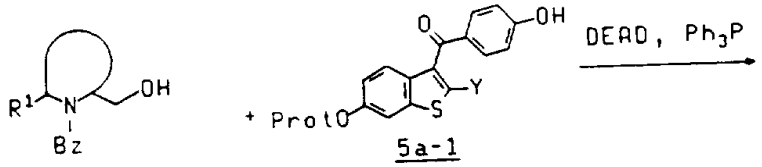
反应路线 5b

通式 III 化合物的合成

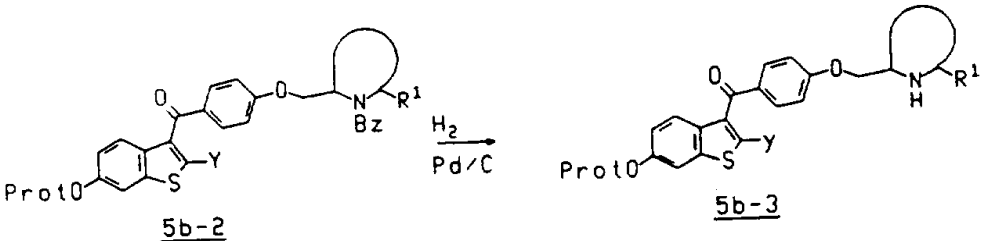


R'' = 胺保护基，如 Bz

III

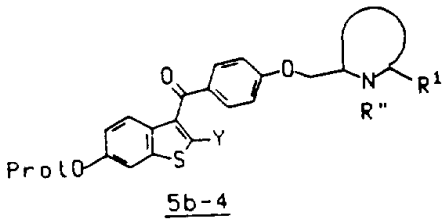


5b-1　　5a-1



5b-2　　5b-3

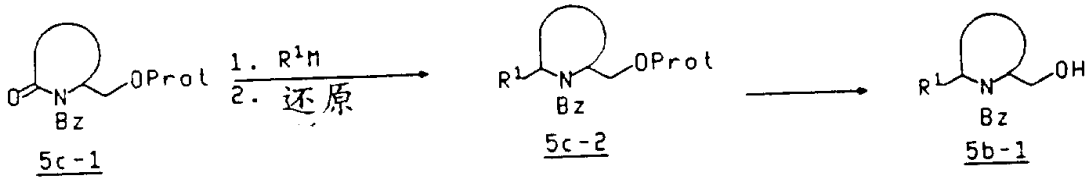
1. 醛
   氰基硼氢化钠
   或
   R"Hal，碱
   或
   酮，$Ti(OPr)_4$，$NaCNBH_3$



5b-4

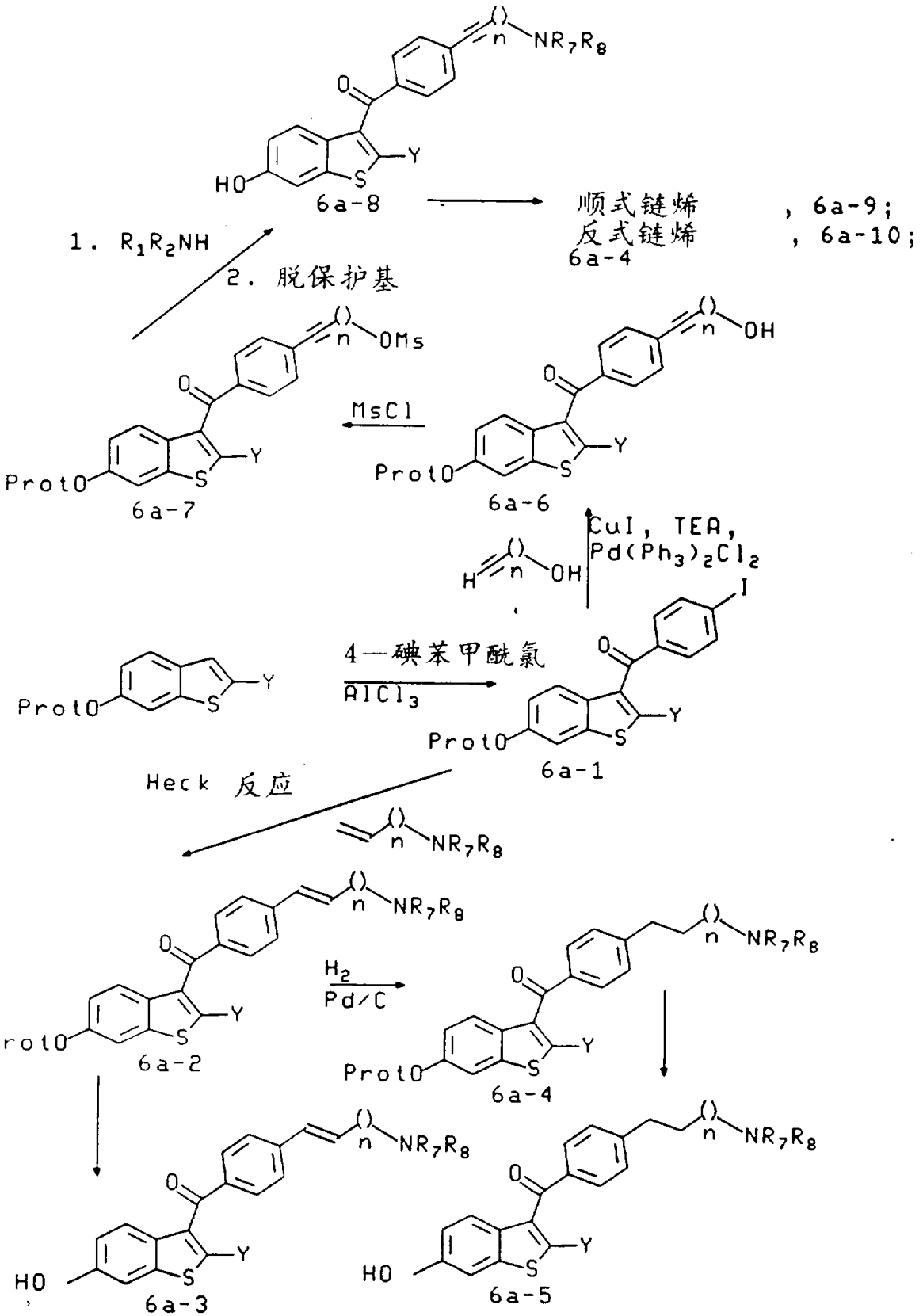
脱保护基 → 通式 III 化合物

反应线路 5c

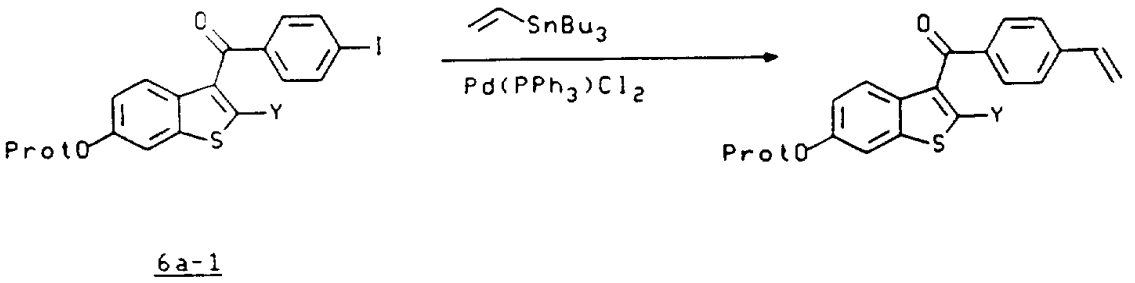


5c-1　　5c-2　　5b-1

反应路线 6a

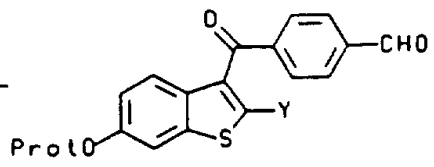

6a-8
顺式链烯 , 6a-9;
反式链烯 , 6a-10;
6a-4
1. R_1R_2NH
2. 脱保护基
MsCl
6a-7
6a-6
CuI, TEA,
$Pd(Ph_3)_2Cl_2$
4—碘苯甲酰氯
$AlCl_3$
6a-1
Heck 反应
H_2
Pd/C
6a-2
6a-4
6a-3
6a-5

反应路线 6b

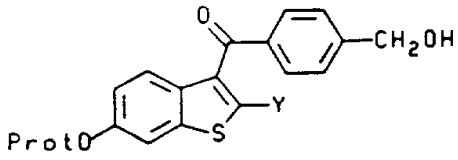


6a-1

6b-1



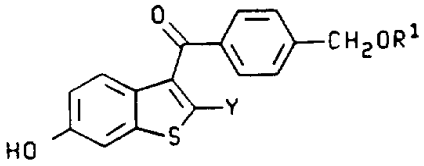
6b-2



6b-3

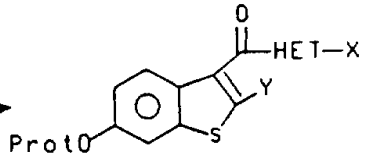
1. R^1X，碱

2. 脱保护基



6b-4

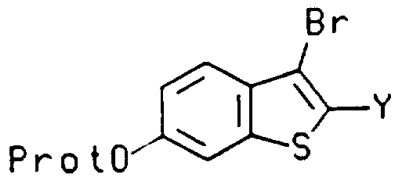
2-1



6c-1

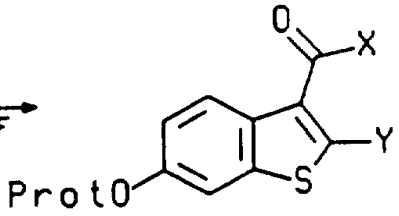
X=Br，I，OTf

反应路线 7



3-1

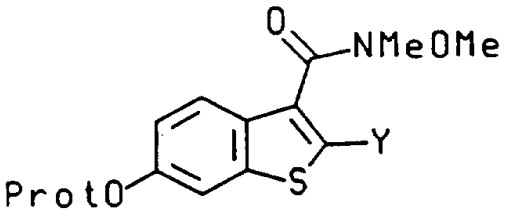
1. 叔丁基锂
2. CO_2 或 DMF
3. 酸



7-1 X = OH
7-2 X = H

7-1

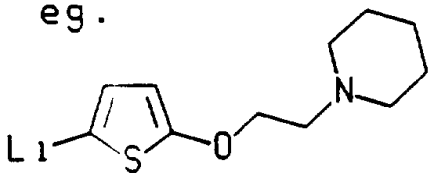
MeO-NMe
碳化亚胱胺
偶联



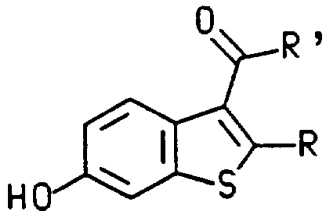
7-3

1. R'M, M=Mg, Li

eg.



7-4



7-5

2. 脱保护基

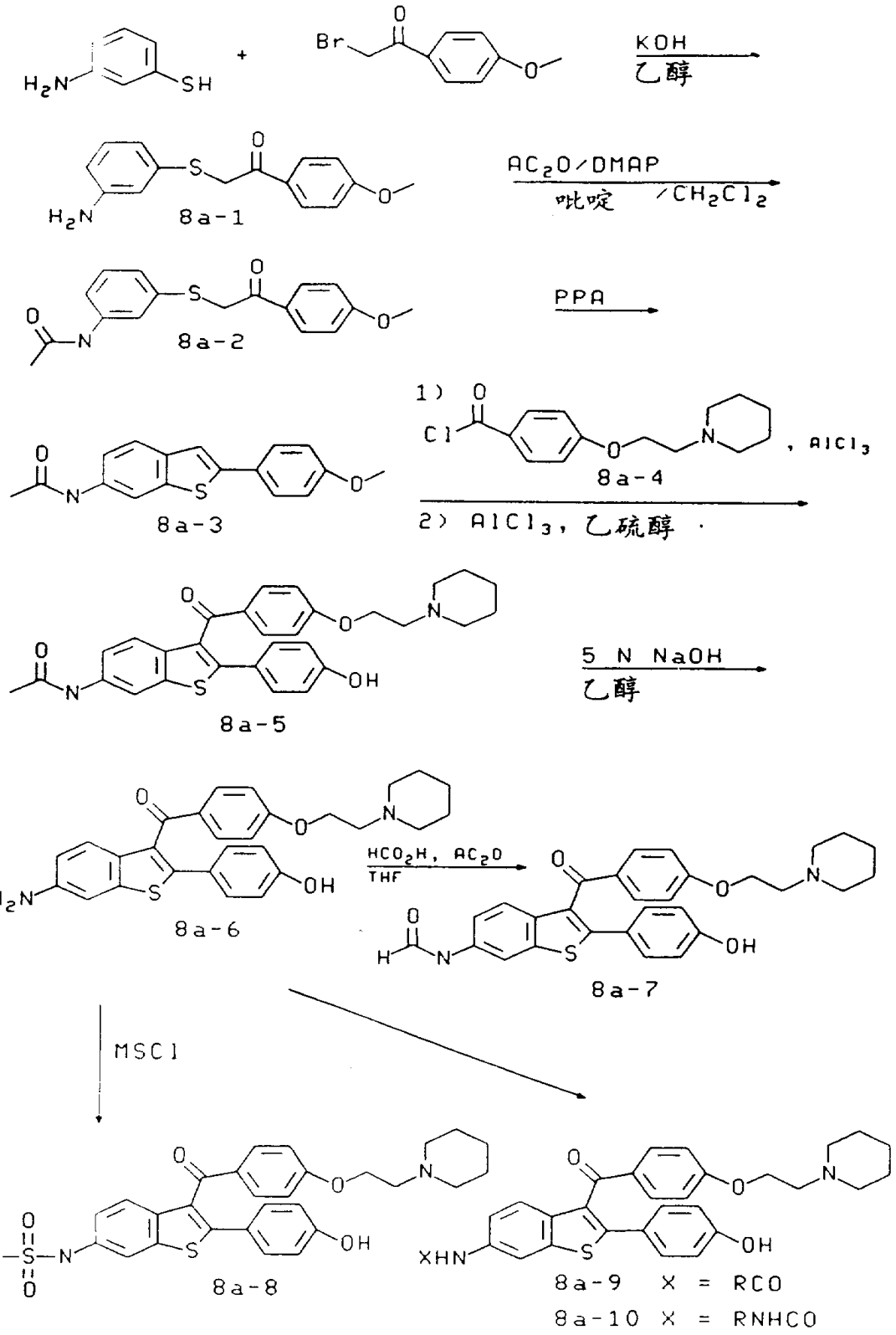
R'= G-Z^1-E-

1. R'M
2. 氧化

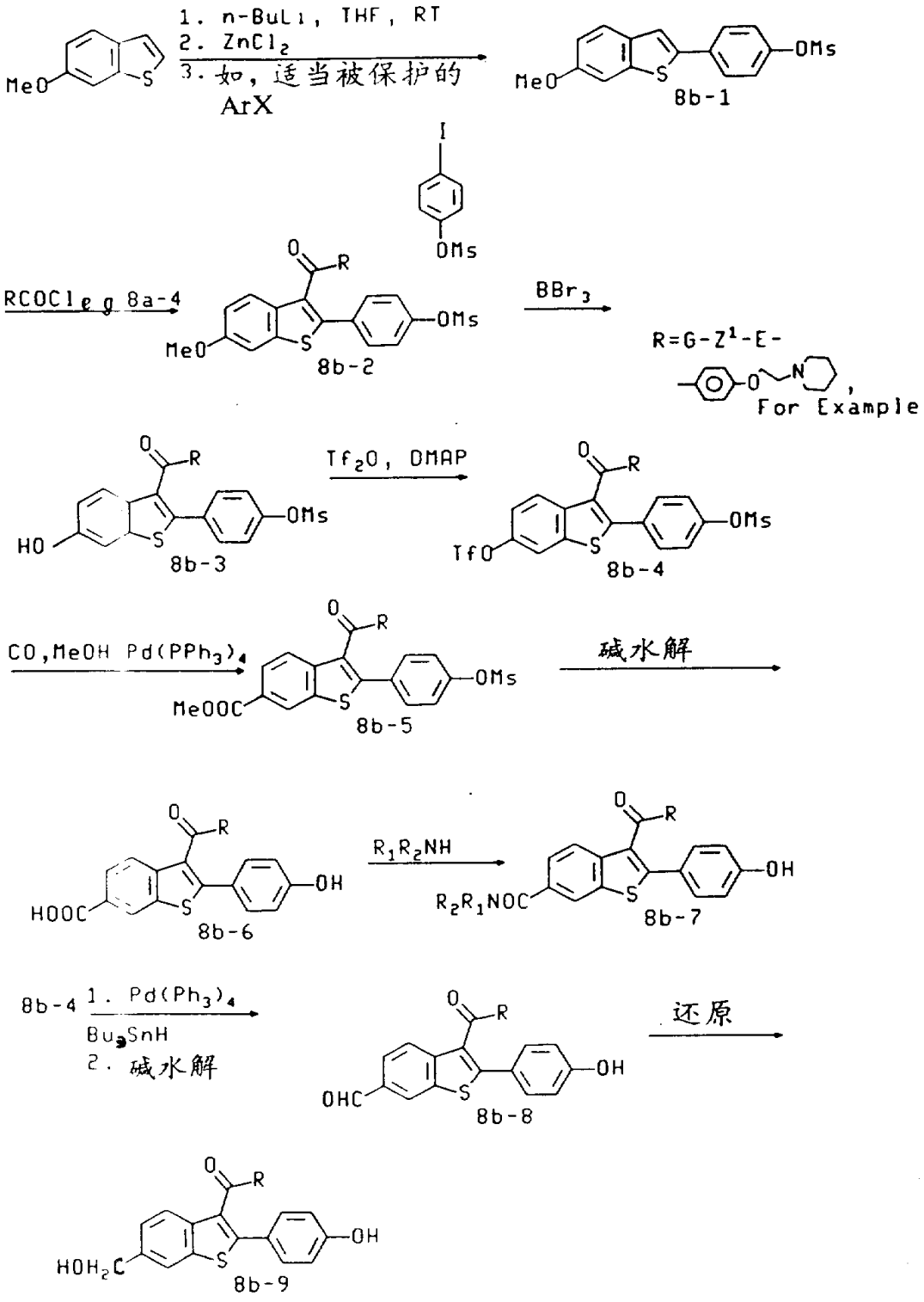
3. 脱保护基

7-2

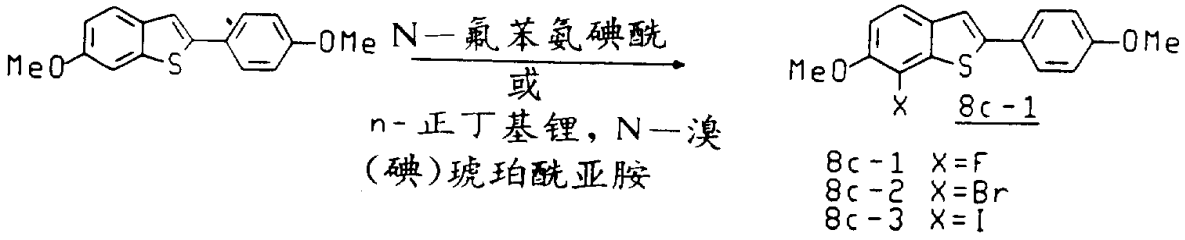
反应路线 8a


KOH
乙醇
8a-1
AC_2O/DMAP
吡啶 /CH_2Cl_2
8a-2
PPA
8a-3
1)
8a-4
, $AlCl_3$
2) $AlCl_3$, 乙硫醇
8a-5
5 N NaOH
乙醇
8a-6
HCO_2H, AC_2O
THF
8a-7
MSCl
8a-8
8a-9 X = RCO
8a-10 X = RNHCO

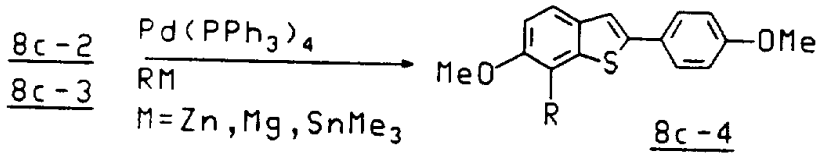
反应路线 8b


1. n-BuLi, THF, RT
2. ZnCl2
3. 如，适当被保护的
ArX
MeO
OMs
8b-1
RCOCl e g 8a-4
8b-2
BBr3
R=G-Z1-E-
For Example
HO
8b-3
Tf2O, DMAP
TfO
8b-4
CO,MeOH Pd(PPh3)4
MeOOC
8b-5
碱水解
HOOC
8b-6
R1R2NH
R2R1NOC
8b-7
8b-4
1. Pd(Ph3)4
Bu3SnH
2. 碱水解
OHC
8b-8
还原
HOH2C
8b-9

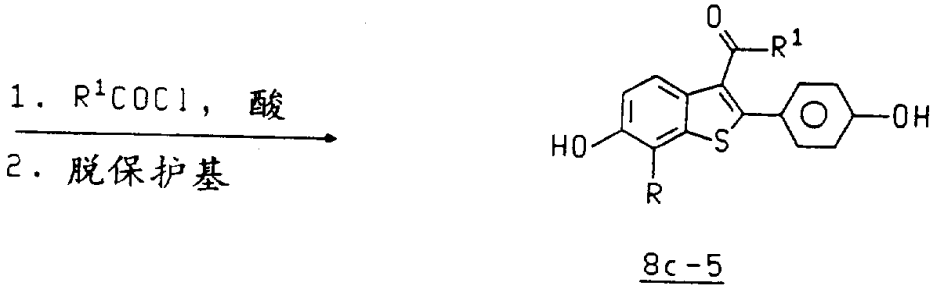
反应路线 8c



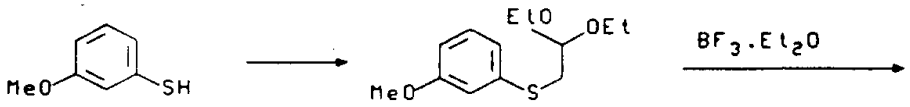
8c-1 X=F
8c-2 X=Br
8c-3 X=I



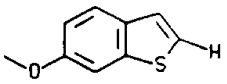
R=Ar，Het，链烯基



反应线路 9a



9a-1



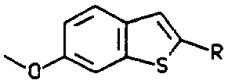
9a-2

1. 正丁基锂
2. $ZnCl_2$
3. RX

当 R＝芳基、链烯基或芳杂基

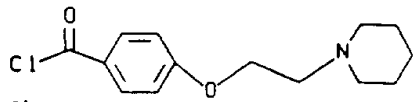
当 X=Br, I, OTf

$Pd(Ph_3P)_4$



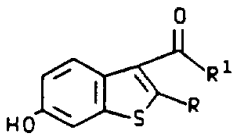
9a-3

1. R^1COCl eg.



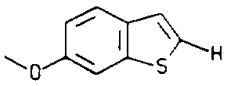
酸

2. 乙硫醇 3

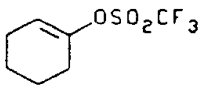


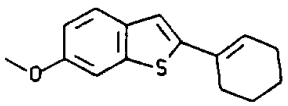
9a-4

当 R 是饱和时，如 R＝环己基时，则



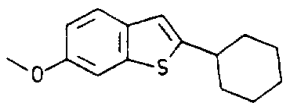
9a-2

1. 正丁基锂
2. $ZnCl_2$
3. $Pd(Ph_3P)_4$, LiCl
4. 



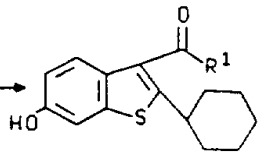
9a-5

H^2, Pd/C



9a-6

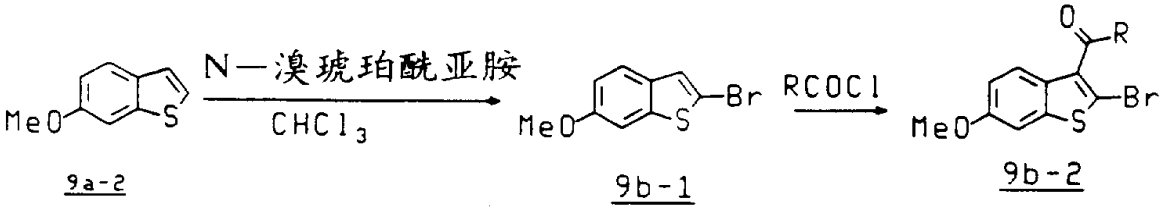
1. R^1COCl, Lewis 酸
2. EtSH, $AlCl_3$



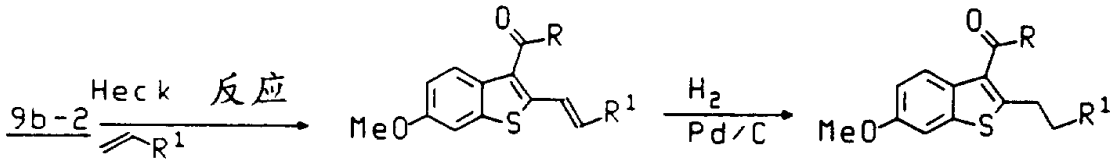
9a-7

R^1=GZ^1-E-

反应路线 9b

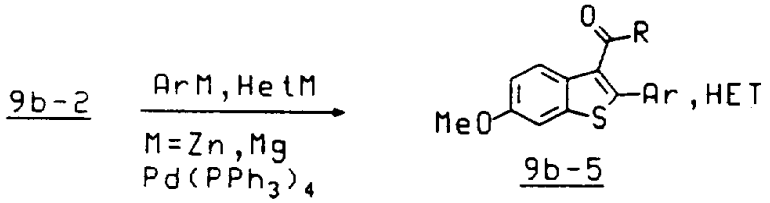


9a-2　　9b-1　　9b-2

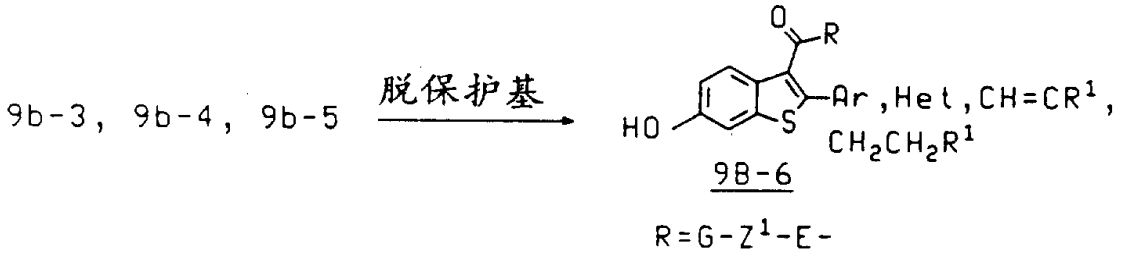


9b-3　　9b-4

Or



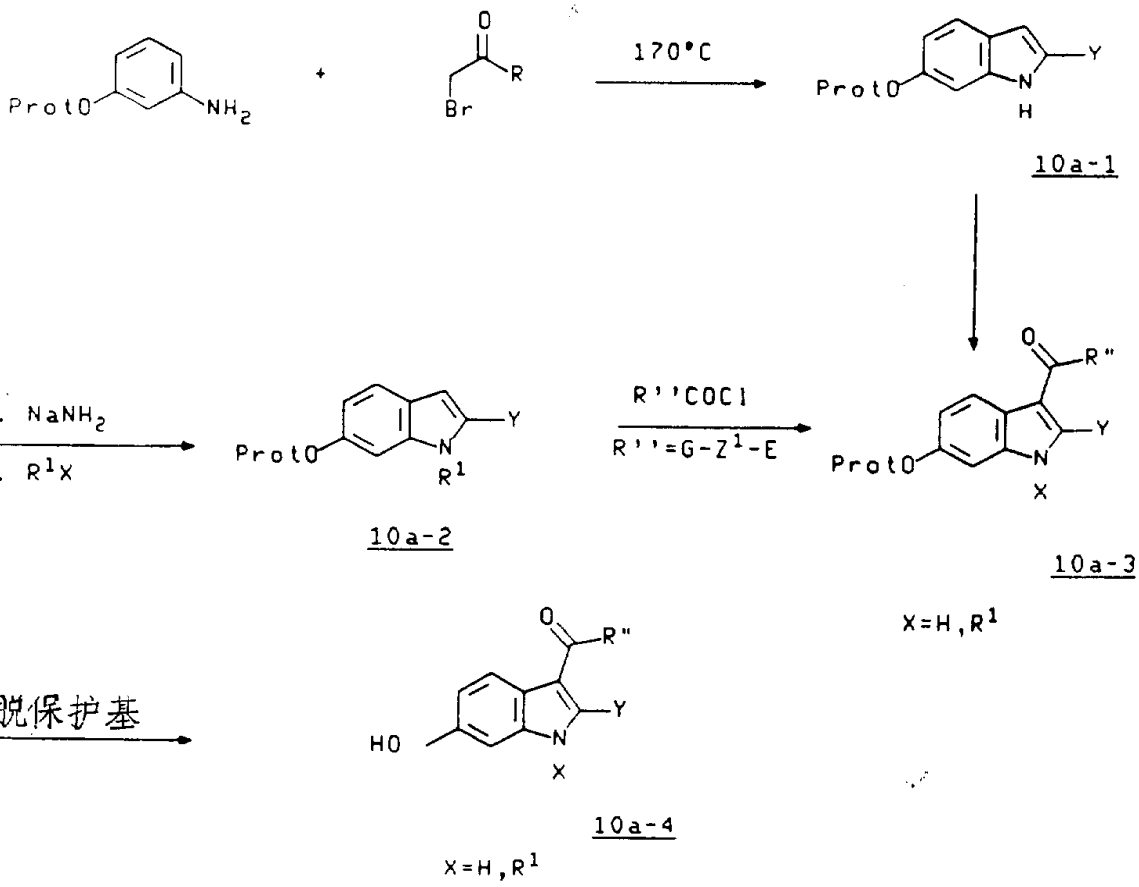
9b-5



9B-6

$R=G-Z^1-E-$

反应路线 10a


ProtO
NH2
O
R
Br
170°C
ProtO
Y
N
H
10a-1
1. NaNH2
2. R1X
ProtO
Y
N
R1
10a-2
R''COCl
R''=G-Z1-E
O
R"
Y
ProtO
N
X
10a-3
X=H,R1
脱保护基
HO
O
R"
Y
N
X
10a-4
X=H,R1

实施例

在Bruker AC250分光计上记录1H－NMR谱。反应通常在氮气下进行。无水溶剂是从Aldrich Chemical Company购得并可直接使用。在使用前将四氢呋喃（THF）从钠/苯并噻吩中蒸馏出。除非另有说明，直接使用市售的试剂。在E.Merck Kieselgel 60 F254板（0.25mm）上进行薄层色谱，用EM Science硅胶60进行闪烁柱色谱。色谱溶剂混合物用体积比表示。通式1化合物通过上述方法1的反应制备。合成主要的中间产物－甲磺酸3－[4-(2-碘-乙氧基)-苯甲酰基]-2-(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯，然后描述了通式1化合物的一般合成方法。

实施例1

步骤1

4－(2-氯-乙氧基)－苯甲酸甲酯

在35ml的乙醇中加入钠粒（2.27克，98.6mmol）。当钠粒消失后，室温下加入一份甲基-4-羟基苯甲酸（15克，98mmol）。然后将反应混合物加热到60℃，逐滴加入1－溴－2－氯乙烷（10.2克，123mmol）的15ml 乙醇溶液。搅拌下反应16小时，然后冷却至室温并浓缩。用乙酸乙酯提取残余物，用水、2N的NaOH和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层，过滤并浓缩。粗品用1：10的乙酸乙酯：己烷至1：6的乙酸乙酯：己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到11.9克的标题化合物。

步骤2

4－(2-氯-乙氧基)苯甲酸

将2N KOH（35ml，1.3当量）加入到溶于118ml甲醇的甲基4－(2-氯乙氧基)－苯甲酸（11.8克，53.5mmol）中，所得溶液在50℃加热24小时。反应冷却至室温，将甲醇蒸发掉。残余物用水稀释，并用乙酸乙酯萃取一次。水层用6N的HCl酸化，将形成的沉淀过滤掉，用水彻底洗涤，真空抽干即得10克的标题化合物。

步骤3

甲磺酸3－[4-(2-氯-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯

在50℃将步骤2的产物（654mg，3.26mmol）与亚硫酰氯（1.2ml）搅拌下反应3小时。然后将过量的亚硫酰氯真空蒸馏除去。与苯一起共沸除去所有残存的亚硫酰氯。将残余物溶于二氯甲烷（29ml）中，加入甲磺酸2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯[1]（1克，2.5mmol）和triflic acid（0.78ml）。回流下搅拌反应过夜。反应没有完成，因此加入另外等当量的酰基氯，再搅拌反应3小时直至反应完全。将混合物冷却至0℃，缓慢加入饱和的碳酸氢钠溶液。分离有机层，用水洗涤一次，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用1：1的乙醚：石油醚至7：1的乙醚：石油醚作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到886mg的标题化合物。

1.Journal of Medicinal Chemistry, 1984,27, 1057.

步骤4

甲磺酸3－[4-(2-碘-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯

将步骤3产物（3.5克，1当量）及NaL（9.02克，10当量）的50ml丙酮溶液回流加热2天，直至反应完成。冷却反应物，并浓缩成固体。将残余物溶于乙酸乙酯中，用水、盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩即得3.5克标题化合物。

用甲磺酸3－[4-(2-碘-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯（步骤4的产物）烷化伯胺和仲胺的一般步骤，随后进行碱性水解得通式1化合物。一个实例是将2－氮杂－二环[2.2.1]己胺作为胺。

步骤5

甲磺酸3-{4-[2-(2-氮杂-二环[2.2.1]己-2-基)-乙氧基]－苯甲酰基}-2-(4-甲磺酰氧基-苯基)-苯并[b]噻吩－6－基酯

将步骤4的产物（3－[4-(2-碘-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯）（0.26mmol）、2－氮杂－二环[2.2.1]己胺（0.28mmol）和作为碱的碳酸钾或碳酸铯（0.7mmol）的5mlDMF溶液于室温下搅拌16小时。然后浓缩反应物，在乙酸乙酯中提取残余物，用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩即得111mg的标题化合物。其在水解步骤中可用作粗品，或者优选用硅胶色谱法纯化。

步骤6

{4-[2-(2-氮杂-二环[2.2.1]己-2-基)-乙氧基]－苯甲酰基}-[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩－3－基]-甲酮

将步骤5的产物（111mg,0.17mmol）和碳酸钾（7.5当量）的10ml甲醇溶液于50℃加热48小时。将混合物浓缩成固体。将此固体用1%甲醇/二氯甲烷至20%的甲醇/二氯甲烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到预计产品，然后用氯化氢的二恶烷溶液将其制成盐酸盐。

类似地，步骤5的产物也可用250ml 5N氢氧化钠在5ml乙醇溶液中回流水解1小时。用3N的HCl将反应物酸化至约pH5，然后加入饱和碳酸氢钠，用氯仿萃取（如果需要，可加入一半体积的甲醇以溶解有机物）。用盐水洗涤有机层，以无水硫酸钠干燥。浓缩后，如果需要通常用2－7%甲醇的二氯甲烷与1－5%的氢氧化铝进行硅胶色谱，得到泡沫状产物。将其如上述转化成盐酸盐。

当进行烷基化的氮原子处于杂环中时，例如可用咪唑进行如下反应。

实施例2

步骤1

甲磺酸3－[4-(2-咪唑基-1-基-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯

将咪唑（0.30mmol）加入氢化钠（0.33mmol）的10ml二甲基甲酰胺混合物中，室温下搅拌15分钟。向此混合物中加入3－[4-(2-碘-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯（0.22mmol），室温下搅拌反应物16小时。浓缩后，在乙酸乙

酯中提取残余物，用水洗涤。然后用盐水洗涤有机层，以无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩即得标题化合物。

步骤2

[6-羟基-2-(4-羟苯基)－苯并[b]噻吩－3－基]-[4-(2-咪唑基-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

步骤1产物上的甲磺酰酯保护基通过碱水解（如实施例1的步骤6，用碳酸钾的甲醇溶液或氢氧化钠的乙醇溶液）除去即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 7.75(m, 3H), 7.45(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.18(d, 2H), 7.00(s, 1H), 6.85(m, 3H), 6.60(d, 2H), 4.40(t, 2H), 4.30(t, 2H)

表1列出了通过这两种方法制备的一些实例（含相关的数据）。

实施例3

步骤1

甲磺酸3－[4-(2-羟苯基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯

将3－[4-(2-碘-乙氧基)-苯甲酰基]－2－(4-甲磺酰氧基－苯基)－苯并[b]噻吩－6－基酯（0.22mmol）和间氯过苯甲酸（0.036mmol）的5ml二氯甲烷溶液于室温下搅拌16小时，然后加入另外0.036mmol间氯过苯甲酸，加热反应物至50℃16小时。将反应物从饱和碳酸氢钠溶液中萃取到二氯甲烷中。用无水硫酸镁干燥有机层，过滤并浓缩即得标题化合物。

步骤2

[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]－6－羟基－2－(4-羟苯基)－苯并[b]噻吩－3－基]-甲酮

步骤1标题化合物上的甲磺酰酯保护基通过实施例1步骤6中的方法除去即得标题化合物。

质谱: $M^+ = 406$

Tlc: $R_f = 0.05$（9: 1氯仿/甲醇）

实施例4

步骤1

4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

将三苯膦（16.9mmol）加入甲基-4-羟基苯甲酸（13mmol）和α-甲基-1－哌啶乙醇（13mmol）的40ml四氢呋喃溶液中。在0℃逐滴加入DEAD（偶氮二羧酸二乙酯）（15.6mmol）。滴加完毕后，将反应物升温至室温，搅拌1小时。然后浓缩干燥反应物，在乙酸乙酯中提取残余物，将产品萃取到1N的盐酸中。水层用5N的NaOH碱化，用乙酸乙酯萃取3次。然后用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。用30% THF/己烷在硅胶上进行色谱，得到两个异构体产物－标题化合物和4-(2-哌啶-1-基-丙氧)-苯甲酸甲酯。

步骤2

4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸

将实施例4步骤1的4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯（0.69g, 2.49mmol）和1.5ml 2N NaOH的2ml甲醇溶液加热回流2小

时。然后用水稀释反应混合物，用乙酸乙酯洗涤除去副产物。将水层浓缩干燥，用20％甲醇的80％缓冲液（0.1％ TFA水溶液）作为洗脱液在反相硅胶柱上进行色谱，的标题化合物的三氟乙酸盐。

步骤3

4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氯

在实施例4步骤2（2.07mmol）的产物溶液的27ml氯苯溶液中加入3滴二甲胺和亚硫酰氯（35.1mmol），将溶液加热至75℃ 2.5小时。然后将反应物冷却至室温，真空中除去过量的亚硫酰氯和氯苯。估算理论产率，将残余物溶于6.16ml二氯甲烷中（即，1ml溶液＝100mg标题化合物）。该溶液直接用于下一个合成步骤而不必进一步纯化。

步骤4

[6-羟基-2-(4-羟苯基)－苯并[b]噻吩－3－基]-[4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

将35ml二氯甲烷、6-甲氧基-2-(4-甲氧苯基)－苯并[b]噻吩（1g，3.7mmol）和$AlCl_3$（3.7g，27.8mmol）加入步骤3标题化合物的二氯甲烷溶液（3.33mmol）中，室温下搅拌所得混合物2小时。加入乙硫醇（1.06ml，14.4mmol）进行脱甲基化，另外搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，然后用含有足量甲醇的氯仿（约3/1氯仿－甲醇）萃取溶解有机物。如果需要，在分离各层前可通过硅藻土垫除去铝盐。用盐水洗涤合并的有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤并浓缩，用5％甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液在硅胶上进行色

谱，得到黄色泡沫状标题化合物（800mg）。将标题化合物（360mg）溶于500ml-1ml的二恶烷中并且加入氯化氢的二恶烷溶液而制备其的盐酸盐。过滤掉沉淀下来的固体，用乙醚洗涤即得标题化合物的盐酸盐（褐色固体）。

^{1}H NMR (MeOD) δ 7.70(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 2H), 6.85(m, 3H), 6.60(d, 2H), 3.75(t, 1H), 2.65(m, 1H), 2.50(m, 5H), 1.60(m, 4H), 1.45(m, 2H), 1.20(d, 3H)

实施例5

步骤1

(6-氯-吡啶－3-基)-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩－3－基]-甲酮

在2-氯吡啶-5-羰酰氯（4.23g, 24mmol）和6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩（5.0g, 18.5mmol）的275ml二氯甲烷溶液中加入三份三氯化铝（18.5g, 138.8mmol）。在室温下将深红色反应物搅拌16小时。然后用400ml 2N NaOH慢慢终止反应（在冰中冷却），然后萃取到300ml的二氯甲烷中。用盐水洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩得黄色固体，将其用5％至20％的乙酸乙酯/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到2.47g的标题化合物。

步骤2

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-吡啶-3-基]-甲酮

将实施例5步骤1的产物（250mg，0.61mmol）、碳酸氢钠（66.7mg，0.76mmol）、碘化钾（50.7mg，0.31mmol）和1-吡咯烷-2-基甲基-哌啶[2]（308mg，1.83mmol）的3ml乙醇溶液回流加热16小时。蒸发掉溶剂，残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取。有机物用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。将残余物用3％甲醇：2％水合NH_4OH：95％二氯甲烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱，得到261mg的化合物。

2.Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35, 4334

步骤3

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲酮

在0℃将三溴化硼（2ml，1mM的CH_2Cl_2，2mmol）逐滴加入实施例5步骤2产物（230mg，0.42mmol）的3ml二氯甲烷溶液中。将反应物升温至室温，搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠终止反应并用氯仿萃取三次。合并有机层，用硫酸镁干燥并浓缩得黄色固体，加热将其用1％甲醇：1％NH_4OH：98％二氯甲烷至3％甲醇：1％NH_4OH：96％二氯甲烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到67mg的标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 8.25(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.25(m, 3H), 6.95(dd, 1H), 6.70(d, 2H), 6.45(d, 1H), 3.50(t, 2H), 2.55(m, 6H), 1.55(m, 6H)

实施例6

步骤1

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-{6-[2-(哌啶-1-羰基)-吡咯烷-1-基]-吡啶-3-基} - 甲酮

用实施例5步骤2的方法将实施例5步骤1的产物（6-氯-吡啶-3-基-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮）和哌啶-1-基-吡咯烷-2-基-甲酮偶联即得标题化合物。

步骤2

[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-{6-[2-(哌啶-1-羰基)-吡咯烷-1-基]-吡啶-3-基} - 甲酮

如实施例5步骤3将实施例6步骤1的产物脱甲基即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 8.25(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(m, 3H), 6.85(d, 1H), 6.60(d, 2H), 6.40(bs, 1H)

实施例7

步骤1

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基-乙氨基)-吡啶-3-基] - 甲酮

用实施例5步骤2的方法将实施例5步骤1的产物（6-氯-吡啶-3-基-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮）和1-(2-氨基乙基)-哌啶偶联即得标题化合物。

步骤2

[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-吡啶-3-基] - 甲酮

如上述实施例5步骤3将实施例7步骤1的产物脱甲基即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 8.25(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.20(m, 3H), 6.85(dd, 1H), 6.65(d, 2H), 6.45(d, 1H), 3.50(m, 1H), 3.35(d, 2H), 2.45(m, 6H), 2.00(m, 4H), 1.50(m, 6H)

实施例8

步骤1

[6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-3-基]-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮

用实施例5步骤2的方法将实施例5步骤1的产物（6-氯-吡啶-3-基-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮）和1-哌啶乙醇的钠盐偶联即得标题化合物。

优选的方法是用相转移的条件。将实施例5步骤1的产物（6-氯-吡啶-3-基-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮）（890mg, 2.17mmol）、1-哌啶乙醇（365mg, 2.8mmol）、氢氧化钠（256mg, 4.56mmol, 用研钵压碎）、18-冠醚-6（57mg, 0.2mmol）的20ml的甲苯室温下搅拌过夜。反应物用乙酸乙酯稀释，并用水洗涤。用盐水洗涤有机层，无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物用1: 1的乙酸乙酯至纯乙酸乙酯作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱即得920mg标题化合物。

步骤2

[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基] - 甲酮

如实施例5步骤3将实施例8步骤1产物上的甲基保护基脱去即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 8.35(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(d, 2H), 6.95(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.65(d, 2H), 4.65(t, 2H), 3.45(t, 2H), 3.20(m, 4H), 1.80(m, 6H)

实施例9

甲磺酸3-[4-(2-溴-乙基)-苯甲酰]-2-(4-甲磺酰氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-基酯

将含有4-(2-溴-乙基)-苯甲酸（190mg）和亚硫酰氯（0.5ml）的烧瓶加热至50℃3小时。过量的亚硫酰氯在真空中除去。将溶于8ml二氯甲烷中的甲磺酸2-(4-甲磺酰氧-苯基)-苯并[b]噻吩-6-基酯（290mg）与三氟甲磺酸一起加入残余物中。然后将反应混合物倒入冷碳酸氢钠溶液中，分离有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用1: 10的乙酸乙酯/己烷至2: 3的乙酸乙酯/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到174mg的标题化合物。

步骤2

甲磺酸2-(4-甲磺酰氧-苯基)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-酯)-苯甲酰]-苯并[b]噻吩-6-基酯

将实施例9步骤1的产物（87mg, 0.14mmol）和吡咯烷（100ml）的0.5ml的乙醇溶液回流加热16小时。蒸发掉乙醇，残余物用水稀释，并用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。

粗产物用5%的二乙胺/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶上进行色谱，得到38mg的标题化合物。

步骤3

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯基]-甲酮

将实施例9步骤2的产物（30mg，0.05mmol）和5N NaOH（0.076ml）的1.5ml的乙醇溶液回流加热4小时。气提掉溶剂，残余物用水稀释并用乙醚洗涤。然后用1N的HCl酸化水层，用碳酸氢钠溶液将该溶液的pH调至9即形成沉淀。过滤产物得18.3mg的标题化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) d 7.60(d, 2H), 7.35(d, 1H), 7.25(m, 3H), 7.15(d, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.65(d, 2H), 2.75(bt, 2H), 2.40(m, 6H), 1.65(m, 4H)

实施例10

步骤1

乙酸4-氯羰基苯基酯

将4-乙酰氧苯甲酸（200mg, 1.11mmol）、亚硫酰氯（1.6ml）、1滴DMF和7.5ml的氯苯加热至80℃1.5小时。然后将反应物冷却至室温，真空除去溶剂和过量的亚硫酰。估算标题化合物的理论产率，直接使用残余物。

步骤2

甲磺酸4-[3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲磺酰氧基-苯并[b]噻吩-2-基]-苯基酯

将甲磺酸4-(6-甲磺酰氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯基酯[1]（200mg, 0.5mmol）的14ml二氯甲烷溶液加入实施例10步骤1的产物（104mg, 0.53mmol）和三氟甲磺酸（0.47ml, 5.3mmol）中。反应物在回流下搅拌16小时，冷却至室温，然后倒入饱和碳酸氢钠溶液中，并萃取到二氯甲烷中。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物用20％的乙酸乙酯/己烷至50％的乙酸乙酯/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到125mg的标题化合物。

步骤3

甲磺酸4-{6-甲磺酰氧-3-[4-(1-甲基-哌啶-2-基甲氧基)-苯甲酰)]-苯并[b]噻吩-2-基}-苯基酯

将实施例10步骤2的产物（115mg, 0.22mmol）、(1-甲基-哌啶-2-基)-甲醇（28.7mg, 0.22mmol）和三苯膦（75mg, 0.29mmol）的3mlTHF溶液冷却至0℃，逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯（0.051ml, 0.26mmol）。滴加完毕后，将反应物升温至室温，搅拌16小时。蒸发掉THF，残余物用1％的甲醇－1％二乙胺－二氯甲烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱，得到80mg的标题化合物。

步骤4

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(1-甲基-1-哌啶-3基甲氧基)-苯基]-甲酮

将实施例10步骤3的产物（80mg, 0.13mmol）和0.25ml 5N NaOH的8ml乙醇溶液回流加热1小时。蒸发掉溶剂，残余物用水稀释。用3N的HCL酸化反应物，然后用饱和碳酸氢钠溶液碱化。该含水溶

液用1：2的甲醇/二氯甲烷萃取。合并有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。粗产物用5％甲醇/氯仿至10％甲醇/氯仿作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4)δ 7.70(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 2H), 6.85(m, 3H), 6.60(d, 2H), 4.05(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.30(m, 2H), 1.65(m, 6H).

实施例11

步骤1

甲磺酸4-{6-甲磺酰氧-3-[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲酰)]-苯并[b]噻吩-2-基}-苯基酯

将实施例10步骤2的产物（甲磺酸4-[3-(4-羟基苯甲酰)-6-甲磺酰氧基-苯并[b]噻吩-2-基]-苯基酯）和吡啶-2-基-甲醇用实施例10步骤3的方法进行偶联，只是在室温下搅拌1小时而不是16小时。蒸发掉溶剂，粗产物用1％甲醇/二氯甲烷至2％甲醇/二氯甲烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物。

步骤2

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-甲酮

用实施例10步骤4的方法将实施例11步骤1产物上的甲磺酰基酯保护基除去即得标题化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.55(d, 1H), 7.80(t, 1H), 7.65(d, 2H), 7.50(d, 1H), 7.35(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 2H), 7.00(d, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.65(d, 2H)

实施例12

步骤1

2-(4-氨基-苯胺基磺酰)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮

在84ml乙醇和33ml水的混合液中加入4.48克氢氧化钾，搅拌混合液直至所有的氢氧化钾都溶解。在此溶液中加入一份3-氨基苯硫酚（10.00g，79.9mmol）。将反应物冷却至5℃，缓慢加入2-溴-4-甲氧基苯乙酮（18.0g，79.9mmol）的30ml乙酸乙酯溶液。猛烈搅拌反应物1小时，使温度保持在23℃以下。蒸发掉溶剂，将残余物从水中反萃取到乙酸乙酯中。水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。固体残余物从乙醇中重结晶得16.9g标题化合物。

步骤2

N-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基氨磺酰sufanyl]-苯基}-乙酰胺

将实施例12步骤1的产物（2.00g，7.33mmol）、吡啶（1.78ml，21.9mmol）、4-二甲氨吡啶（859mg，7.33mmol）和乙酸酐（0.83ml，8.79mmol）的9ml二氯甲烷溶液于室温下搅拌2小时。用二氯甲烷稀释反应物，并用水、1N的HCl和水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将粗产物从乙酸乙酯中重结晶即得1.17g标题化合物。

步骤3

N-[2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-基]-乙酰胺

将含有聚磷酸（6.4g）的烧瓶水蒸气加热至90℃，然后一份份地加入实施例12步骤2的产物（1.17g，3.73mmol）。反应混合物变

黑，在90℃搅拌4.5小时。然后将反应物冷却至约70℃，倒入猛烈搅拌着的冰水混合物中。沉淀出粗产物，通过真空过滤收集，用水彻底洗涤。产物在真空下抽干，在回流丙酮中淤浆1小时，冷却，过滤，用丙酮洗涤，然后抽干得标题化合物。

步骤4

N-{2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰]-苯并[b]噻吩-6-基}-乙酰胺

在实施例12步骤3的产物（1.8g, 6.08mmol）和4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氯（7.29mmol）的65ml二氯甲烷溶液中加入三份三氯化铝（6.08g, 46mmol）以保持内部温度在28℃。在此温度下将反应物搅拌3小时。完成酰化作用后，然后通过滴加乙硫醇（2.0ml, 26.7mmol）除去甲基保护基，在室温下搅拌3小时。然后冷却反应物至0℃，通过滴加41ml THF、20% HCl（6.66ml）和41ml的水终止反应并保持温度在约5℃。终止反应后，从溶剂中过滤出胶粘状固体。将该固体溶于甲醇中，用乙酸乙酯稀释，并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。生成的沉淀过滤除去。分离滤液层，用乙酸乙酯再萃取水层。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。也可用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，随后用2: 1的氯仿－甲醇混合液萃取。通过硅藻土垫过滤掉铝盐，然后分离滤液层。水层用氯仿－甲醇萃取。合并有机层并用盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。粗产物用5%甲醇:二氯甲烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱即得500mg的标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 8.45(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.25(d, 2H), 6.90(d, 2H), 6.65(d, 2H), 4.15(t, 2H), 2.85(t, 2H), 2.60(m, 4H), 2.20(s, 3H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 2H)

实施例13

步骤1

[6-氨基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

将实施例12步骤4的产物（400mg，0.78mmol）和2.4ml的5N NaOH的24ml乙醇溶液于回流下加热48小时。蒸发掉乙醇，残余物用水稀释，并用1N HCl酸化至pH3。然后将水溶液用饱和碳酸氢钠溶液碱化。沉淀出固体，过滤得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 7.75(d, 2H), 7.35(d, 1H), 7.20(m, 3H), 6.90(d, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.60(d, 2H), 4.20(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.70(m, 4H), 1.70(m, 4H), 1.55(m, 2H)

实施例14

步骤1

N-{2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰]-苯并[b]噻吩-6-基}-甲酰胺

0℃时将甲酸（0.18ml，4.57mmol）滴加入含有乙酸酐（0.36ml，3.84mmol）的烧瓶中。然后在50℃将混合液加热2小时后，将混合液冷却至室温，加入0.29ml的THF。在另一烧瓶中，将实施例13步骤1的产物（150mg，3,17mmol）悬浮在1.2ml的THF中，冷却至-20℃。在此悬浮液中加入乙酸甲酸酐溶液（0.088ml）。将反应物搅拌2小时，然后浓缩干燥，在高真空下抽干。粗产物用7%甲醇:0.5

% NH_4OH二氯甲烷: 二氯甲烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱即得65mg的标题化合物。

^1H NMR (MeOH-d_4) δ 8.45(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.75(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.25(d, 2H), 6.90(d, 2H), 6.70(d, 2H), 4.15(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.55(m, 4H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 2H)

实施例15

步骤1

N-{2-(4-羟苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰]-苯并[b]噻吩-6-基}-甲磺酰胺

将实施例14步骤1的产物与甲磺酰氯（1.1当量）的二氯甲烷、1当量的4-二甲氨吡啶和2当量的三乙胺反应。反应完后，浓缩反应物，在硅胶上进行色谱即得标题化合物。

^1H NMR (MeOH-d_4) δ 7.90(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.25(m, 3H), 6.90(d, 2H), 6.65(d, 2H), 4.20(t, 2H), 3.05(s, 3H), 2.95(t, 2H), 2.70(m, 4H), 1.70-(m, 4H), 1.55(m, 2H)

实施例16

步骤1

1-(2,2－二乙氧基-ethylsulfanyl)-3-甲氧基-苯

室温下在3-甲氧苯硫（15.0ml, 120mmol）和碳酸钾（16.6g, 120mmol）的150ml的丙酮溶液中滴加2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷（16.5ml, 110mmol）。在室温下将反应混合液搅拌16小时。过滤除去反应混合物中的固体，并用丙酮彻底洗涤。浓缩滤液。用水稀释残余物，并用乙醚萃取几次。合并乙醚层，用0.5M KOH、水、盐

水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得28.2g标题化合物。

步骤2

6-甲氧基-[b]噻吩

在醚合三氟化硼（14.45ml, 115mmol）的2000ml二氯甲烷中（在20℃冷水浴中搅拌）滴加1-(2,2-而乙氧基-ethylsulfanyl)-3-甲氧基-苯（28.2g, 110mmol）的500ml二氯甲烷溶液。滴加在3小时内完成，然后经1.5小时将反应物升温至室温。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应混合物。分离有机层，水层用二氯甲烷反相萃取几次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用己烷作为洗脱液在硅胶（用重力柱）上进行色谱，得10.9g标题化合物。

通式IV化合物的一般合成方法

一般方法如方案8b所述。酰化步骤使用如下所述的三类条件。表2列出了具有相关数据的化合物，该方法用于每种化合物。

步骤3

6-甲氧基-2-苯基-苯并[b]噻吩

在6-甲氧基-苯并[b]噻吩（250mg, 1.52mmol）的3.7ml THF溶液中滴加正丁基锂（0.67ml, 1.67mmol）。在0℃将混合物搅拌1.5小时，并在室温下搅拌0.5小时。通过套管将无水氯化锌（269mg, 1.97mmol）的1.9ml THF溶液加入反应物中。然后在室温下将反应物搅拌15分钟，接着加入$Pd(Ph_3P)_4$（70mg, 0.06mmol）和碘苯

（0.22ml, 1.97mmol），室温下将反应物搅拌3小时。在此方法中可以用其它芳族或杂芳族溴化物、碘化物或三氟甲磺酸盐代替碘苯。如果使用三氟甲磺酸盐，则必须加入3当量的无水氯化锂。为了使反应完全，可将反应回流过夜。将溶剂蒸发，残余物用水稀释，并萃取到乙酸乙酯中。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用100％己烷至1％乙酸乙酯/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到250mg标题化合物。

酰化作用A

步骤4

(6-羟基-2-苯基-苯并[b]噻吩-3-基)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

将实施例16步骤3的产物（272mg, 1.13mmol）、4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氯（7.9ml, 1.53mmol）和四氯化钛（6.62ml, 5.66mmol）的16.5ml二氯甲烷溶液在室温下搅拌6小时。在二甲基化的反应物中加入乙硫醇（0.335ml, 4.43mmol）和两份$AlCl_3$（600mg, 4.53mmol），并搅拌2.5小时。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，并用二氯甲烷将溶液萃取两次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用1％甲醇：二氯甲烷至5％甲醇：二氯甲烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到231mg的标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4)δ 7.70(d, 2H), 7.40(m, 3H), 7.30(d, 1H), 7.25(m, 3H), 6.90(d, 1H), 6.85(d, 2H), 4.15(t, 2H), 2.75(t, 2H), 2.55(m, 4H), 1.60(m, 4H), 1.50(m, 2H)

实施例17

步骤1

2-(4-氟-苯基)-6-甲氧基-苯并[b]噻吩

如实施例16步骤3将？（250mg，1.52mmol）与4-氟代碘苯（0.228ml，1.5mmol）反应。粗产物用己烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱，得到280mg的标题化合物。

酰化作用B

步骤2

[2-(4-氟苯基)-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

在实施例17步骤1的产物（83mg, 0.32mmol）和4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氯（1.39ml，0.39mmol）的3.3ml 1,2-二氯乙烷中加入两份三氯化铝（322mg，2.4mmol），在回流下加入反应物1小时后即完成偶联，将反应物冷却至室温，滴加入乙硫醇（0.10ml，1.41mmol）并在室温下搅拌1.5小时而进行二甲基化反应。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，并用二氯甲烷萃取两次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用1％甲醇：二氯甲烷至3％甲醇：二氯甲烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 7.75(d, 2H), 7.45(m, 3H), 7.35(d, 1H), 7.05(d, 2H), 6.95(dd, 1H), 6.90(d, 2H), 4.20(t, 2H), 2.80(t, 3H), 2.60(m, 4H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 2H)

实施例18

步骤1

三氟-甲磺酸苯并噻唑-6-基酯

于78℃在6-羟基苯并噻唑（1.00g, 6.61mmol）的30ml二氯甲烷中加入三乙胺（2.76ml, 19.8mmol）、4-甲氨吡啶（800mg, 6.5mmol）及三氟甲磺酸酐（1.33ml, 7.9mmol）。将反应升温至室温，搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，并萃取到二氯甲烷中。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用1: 10乙酸乙酯/己烷至1: 4乙酸乙酯/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱，得到1.41g的标题化合物。

步骤2

6-(6-甲氧基-苯并[b]-2-基)-苯并噻唑

将6-甲氧基-苯并[b]噻吩（300mg, 1.82mmol）的5ml THF溶液冷却至20℃，滴加入2.5M的正丁基锂（0.8ml, 2.01mmol）。在0℃搅拌反应物0.5小时，然后升温至室温，继续搅拌0.5小时。接着加入0.5M的无水氯化锌的THF溶液（4.75ml, 2.38mmol），于室温下搅拌反应物15分钟，随后加入无水氯化锂（3当量）、四三苯膦钯（84mg, 0.073mmol），并且经套管加入溶于2ml THF中的实施例18步骤1产物（505mg, 2.01mmol）。室温下将反应物搅拌16小时。除去THF，残余物在水中溶解，并用乙酸乙酯萃取三次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用1: 20 THF/己烷至1: 10 THF/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物。

酰化作用C

步骤3

(2-苯并噻唑-6-基-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

在实施例18步骤2的产物（63mg, 0.21mmol）和4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氯（1.38ml, 0.25mmol）的1ml二氯甲烷溶液中加入$AlCl_3$（212mg, 1.6mmol），室温下将反应物搅拌3小时。当酰化完成后，在二甲基化物中滴加乙硫醇（0.069ml, 0.93mmol），将反应物继续搅拌1.5小时。冷却反应物至0℃，用饱和碳酸氢钠溶于终止反应。分离有机层，水层用10％甲醇/二氯甲烷萃取。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用2％甲醇/二氯甲烷至4％甲醇/二氯甲烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 9.20(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.70(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.30(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.80(d, 2H), 4.10(t, 2H), 2.70(t, 2H), 2.50(m, 4H), 1.60(m, 4H), 1.45(m, 2H)

实施例19

步骤1

2-环己-1-基-6-甲氧基-苯并[b]噻吩

-20℃时，在6-甲氧基苯并[b]噻吩（362mg, 2.21mmol）的5.5ml THF溶液中滴加入2.5M正丁基锂（0.97ml, 2.4mmol），于0℃将反应物搅拌40分钟，然后升温至室温，搅拌30分钟。接着，经套管加入$ZnCl_2$（390mg, 2.87mmol）的2.5ml THF溶液，于室温下将反应物搅拌15分钟后加入$Pd(Ph_3P)_4$（102mg）、三氟甲磺酸环己-1-基酯

（0.6g，2.93mmol）[3]和无水氯化锂（0.28g，6.63mmol），然后在室温下搅拌反应混合物16小时。真空除去四氢呋喃，残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物用己烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱，得到368mg的标题化合物。

3.Tetrahedron Letters 1983, Vol 24, 979

步骤2

2-环己基-6-甲氧基-苯并[b]噻吩

将实施例19步骤1的产物（264mg）和10％钯碳（60mg）的30ml乙酸乙酯溶液加入Parr shaker烧瓶中，室温下于50 psi氢化16小时。经硅藻土过滤混合物，浓缩。粗产物用己烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱，得到210mg的标题化合物。

步骤3

(2-环己基-6-羟基-苯并[b]噻吩-3-基)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲酮

如上述方法C将实施例19步骤2的产物和4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酰氯偶联，用乙硫醇/三氯化铝除去保护基即得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 7.85(d, 2H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.10(d, 2H), 6.80(d, 1H), 4.25(t, 2H), 2.85(t, 2H), 2.65(m, 4H), 2.00(m, 2H), 1.65(m, 12H), 1.30(m, 3H).

实施例20

步骤1

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

在6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩（2g, 7.4mmol）和对甲氧苯甲酰氯110ml的二氯甲烷溶液中加入三份三氯化铝（4.93g, 37mmol），将反应物搅拌过夜。然后用200ml 2N的氢氧化钠终止反应并用二氯甲烷萃取。合并有机层，用盐水洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用15％乙酸乙酯－己烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物（1.73g）。

步骤2

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-(4-羟苯基)-甲酮

在冷却至-30℃的乙硫醇（538ml, 7.27mmol）的1.8ml四氢呋喃溶液中加入正丁基锂（2.57ml, 2.5M, 6.42mmol），将反应物升温至室温。加入二甲基甲酰胺（1ml），然后再加入步骤1的产物（1.73g, 4.3mmol）的2.7ml的二甲基甲酰胺溶液。在58℃将反应物加热2小时，然后在80℃加热1小时。将冷却后的反应物倒入33ml 1N的盐酸中，用乙酸乙酯萃取。合并有机层，用盐水洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用15％乙酸乙酯－己烷作为洗脱液在硅胶上进行色谱即得标题化合物（1.17g）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)

步骤3

[4-(1-苄基-哌啶-2-基甲氧基)-苯基]-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮

如实施例10步骤3所述，将步骤2的产物（600mg）与(1-苄基-哌啶-2-基)-甲醇（379mg）偶联，用10％乙酸乙酯/己烷至20％乙酸乙酯/己烷作为梯度洗脱液在硅胶上进行色谱后即得标题化合物（320mg）。

步骤4

[4-(1-苄基-哌啶-2-基甲氧基)-苯基]-[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮

室温下将步骤3的产物（295mg, 0.5mmol）与三溴化硼（2.50ml, 1M的二氯甲烷溶液，2.5mmol）的4ml的二氯甲烷溶液连接。2小时后，用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，萃取入氯仿－甲醇（10: 1）中。合并有机层，用盐水洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用40％乙酸乙酯－己烷作为洗脱液进行硅胶柱色谱即得标题化合物（169mg）。

步骤5

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-(4-哌啶-2-基甲氧基)-苯基)-甲酮

将步骤4的产物（165mg）溶于25ml的乙醇和6ml乙酸中，于50 psi用100mg的钯碳作为催化剂氢化3小时。通过硅藻土垫过滤除去催化剂，浓缩滤液。与乙烷共沸除去乙酸。用5％甲醇－二氯甲烷作为洗脱液进行硅胶色谱纯化产物。

^{1}H-NMR (MeOH-d_4) δ 7.66 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.8 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.6 (d, 2H)3.9 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.1 (bd, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 1.2-1.9 (m)

步骤6

[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-(4-(1-乙基-哌啶-3-基甲氧基)-苯基)]-甲酮

将步骤5的产物（19mg, 0.04mmol）与乙酸酐（10ml）、氰硼氢化钠（4mg. 0.062mmol）的200ml甲醇溶液连接，于室温下将反应物搅拌过夜。用水稀释反应物，以2: 1二氯甲烷/甲醇萃取。合并有机层，用盐水洗涤，以无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用5%甲醇－二氯甲烷－2%含水氢氧化铝作为洗脱液进行硅胶柱色谱即得标题化合物（3mg）。

^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.3 (d, 2H), 6.6 (d, 2H), 4.05 (d, 2H), 1.06 (t, 3H)

实施例21

步骤1

(4-碘-苯基)-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮

在6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩（3g, 11.1mmol）和对碘苯甲酰氯的65ml二氯甲烷溶液中加入三份三氯化铝（2.1g），将反应物搅拌3小时。然后将其倒入冰水中，用二氯甲烷萃取。合并有机层，用盐水洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用3%乙酸乙酯－己烷作为洗脱液进行硅胶柱色谱即得标题化合物（3.97g）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.6 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)

步骤2

[4-(3-羟基-丙-1-基)-苯基]-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮

室温下将步骤1的产物（214mg, 0.43mmol）与三乙胺（35ml）、碘化铜（I）（0.4mg）、炔丙醇（50ml, 0.86mmol）、二氯化双-三苯基膦钯连接。最后加入碘化铜。将反应物搅拌3小时，然后用水稀释，并萃取入二氯甲烷中。合并有机层，用无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用1.5％甲醇－二氯甲烷（重力柱）作为洗脱液进行硅胶柱色谱即得标题化合物（195mg）。

步骤3

甲磺酸3-{4-[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-羰基]-苯基}-丙-2-基酯

将步骤2的产物（195mg, 0.46mmol）溶于3ml的二氯甲烷中，加入127ml的三乙胺和甲磺酰氯（53ml, 0.68mmol），于室温下搅拌30分钟。浓缩反应物并萃取入乙酸乙酯中。合并有机层，用盐水洗涤，以无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩得标题化合物（205mg）。

步骤4

[6-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(3-哌啶-1-基-丙-1-基)-苯基]-甲酮

室温下将步骤3的产物（205mg, 0.4mmol）与碳酸铯（197mg, 0.6mmol）、哌啶（44ml, 0.44mmol）的二甲基甲酰胺连接。4小时

后，用乙酸乙酯稀释反应物，并用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩得标题化合物（120mg）。

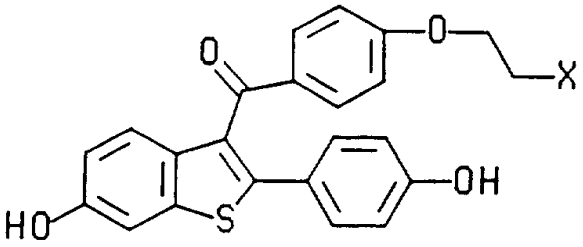
步骤5

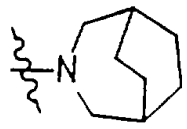
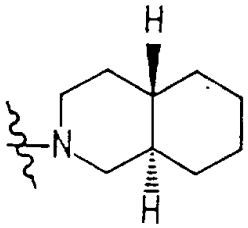
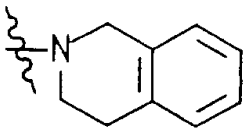
[6-羟基-2-(4-羟苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-[4-(3-哌啶-1-基-丙-1-基)-苯基]-甲酮

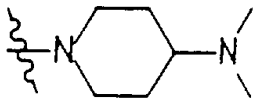
将步骤4的产物（120mg，0.24mmol）溶于二氯甲烷（0.5ml）中，冷却至0℃，加入三溴化硼（1.2ml，1M，1.2mmol），搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠终止反应，萃取到氯仿中。合并有机层，用无水硫酸镁干燥。过滤后，浓缩，用2％甲醇－二氯甲烷作为洗脱液进行硅胶柱色谱即得标题化合物（24mg）。

^{1}H-NMR (MeOH-d_4) d 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.58 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.5 (m, 2H)

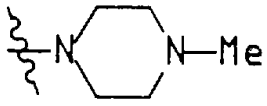
表 1



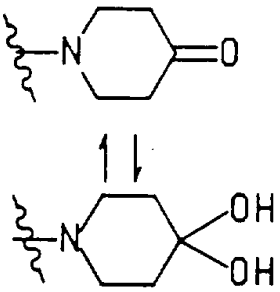
X=	数据
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 7.70(d, 2H), 7.25(m, 6H), 6.60(d,1H), 6.55(d, 2H), 4.10(t, 2H), 2.90(t, 2H), 2.75(d, 4H), 1.90(bm, 2H), 1.75(bm, 4H), 1.60(bm, 4H)
	质谱分析 - M + 1 = 529 R_f = 0.51 (9:1 氯仿 / 甲醇)
	^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.75(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.25(m, 2H), 7.15(d, 2H), 7.10(m, 2H), 6.92(d, 2H), 6.90(d, 1H), 6.70(d, 2H), 4.30(t, 2H), 3.75(s, 2H), 3.00(t, 2H), 2.95(m, 4H)



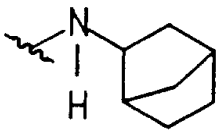
^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.75(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(d, 2H), 6.85(m, 3H), 6.65(d, 2H), 4.15(t, 2H), 3.15(bd, 2H), 2.80(t, 2H), 2.40(s, 6H), 2.20(bt, 2H), 1.95(bd,2H), 1.65(bt,2H)



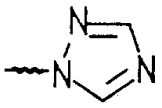
^{1}H-NMR (DMSO-d6) 9.75(bm, 2H), 7.65(d, 2H), 7.35(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 2H), 6.95(d, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.65(d, 2H), 4.10(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.40(bm, 4H), 2.30(bm, 4H), 2.20(s, 3H)



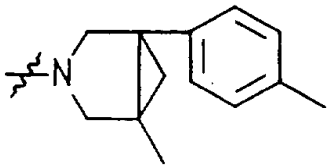
^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.75(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.20(d, 2H), 6.85(m, 3H), 6.65(d, 2H), 4.15(bt, 2H), 2.95(bm, 4H), 2.65(bt, 2H), 2.50(t, 2H), 1.80(bt, 2H)



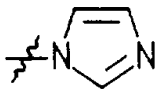
^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.70(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 2H), 6.80(m, 3H), 6.60(d, 2H), 4.10(t, 2H), 3.00(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.20(bt, 2H), 1.35(bm, 8H)



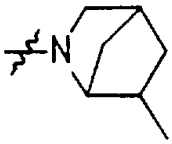
^{1}H-NMR (CD_3OD) 8.50(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.20(d, 1H), 6.90(m, 3H), 6.75(d, 2H), 6.65(dd, 1H), 6.40(d, 2H), 4.60(t, 2H), 4.30(t, 2H)



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 7.65(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.10(m, 6H), 6.80(dd, 1H), 6.60(d, 2H), 6.55(d, 2H), 4.05(bt, 2H), 3.50(d, 1H), 3.25(d, 1H), 2.95(bt, 2H), 2.75(d, 1H), 2.70(dd,1H), 2.30(s, 3H), 1.70(m, 1H), 1.35(m, 1H), 0.80(m, 1H)

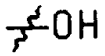


^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.75(m, 3H), 7.45(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.18(d, 2H), 7.00(s, 1H), 6.85(m, 3H), 6.60(d, 2H), 4.40(t, 2H), 4.30(t, 2H)



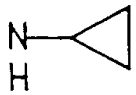
质谱分析 - M + 1 = 500

R_f = 0.64 (9:1 氯仿 / 甲醇)

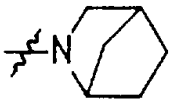


质谱分析 - M = 406

R_f =0.50 (9:1 氯仿 / 甲醇)

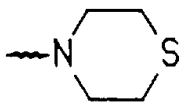


质谱分析 446 (M+1), 391



^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.85 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 4.45 (t, 2H),

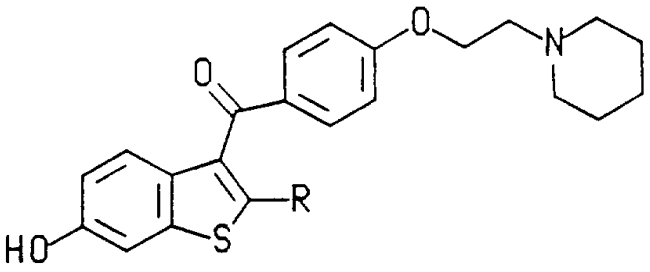
Mass Spec 486 (M+1)

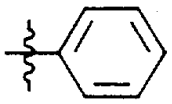
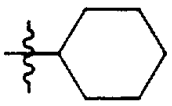
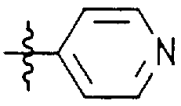
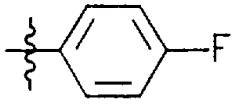


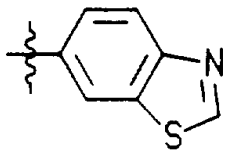
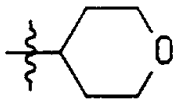
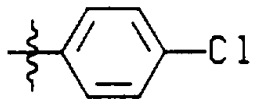
质谱分析 M^+ 492

Tlc: R_f = 0.4 (9 : 1 氯仿 - 甲醇)

表 2



R =	步骤	数据
	A	^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.70(d, 2H), 7.40(m, 3H), 7.30(d, 1H), 7.25(m, 3H), 6.90(d, 1H), 6.85(d, 2H), 4.15(t, 2H), 2.75(t, 2H), 2.55(bm, 4H), 1.60(bm, 4H), 1.50(bm, 2H)
	C	^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.85(d, 2H), 7.25(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.10(d, 2H), 6.80(d, 1H), 4.25(t, 2H), 2.85(t, 2H), 2.65(bm, 4H), 2.00(bm, 2H), 1.65(bm, 12H), 1.30(bm, 3H)
	B	^{1}H-NMR (CD_3OD) 8.50(d, 2H), 7.90(s, 1H), 7.80(m, 3H), 7.70(d, 2H), 7.05(d, 2H), 6.95(d, 1H), 4.25(t, 2H), 2.85(t, 2H), 2.60(m, 4H),1.70(m, 4H), 1.55(m, 2H)
	B	^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.75(d, 2H), 7.45(m, 3H), 7.35(d, 1H), 7.05(d, 2H), 6.95(dd, 1H), 6.90(d, 2H), 4.20(t, 2H), 2.80(t, 3H), 2.60(m, 4H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 2H)

	C	^{1}H-NMR (CD_3OD) 9.20(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.70(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.30(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.80(d, 2H), 4.10(t, 2H), 2.70(t, 2H), 2.50(m, 4H), 1.60(m, 4H), 1.45(m, 2H)
	C	^{1}H-NMR (CD_3OD), 7.8 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.1 (d , 1H), 7.05 (d, 2H), 6.8 (dd, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.6 (m, 4H)
	A	^{1}H-NMR (CD_3OD) 7.7 (d,2H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.9 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H)