

298592

公告本

申請日期	84. 7. 19.
案 號	84107456
類 別	C07 D333/64

Int. Cl⁶

A4

C4

298592

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	3-(4-氨基乙氧基-苄硫基)苯并[B]-噻吩之改良製備方法
	英 文	"AN IMPROVED PROCESS FOR PREPARING 3-(4-AMINOETHOXY-BENZOYL, BENZO[B]-THIOPHENES"
二、發明 人	姓 名	查理·亞瑟·艾爾特
	國 籍	美國
	住、居所	美國印第安那州葛林伍德市迪爾斯丹路6366號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代 表 人 姓 名	彼得·G·史君格

238592

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1994. 7. 22 案號：08/279,456，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明為藥劑化學的領域，其提供製備6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-胺基乙氧基)-苄氧基]苯并[B]噻吩的有效方法。尤其本發明為關於製備用於製備上述噻吩之中間產物的改良方法，如二烷氧基苯并[B]噻吩。本發明於大規模製程中可得極佳產率的所需化合物，而不產生混合的問題。

於美國專利第4,380,635號中記錄了由二烷氧基苯并[B]噻吩中間產物製備6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-胺基乙氧基)-苄氧基]苯并[B]噻吩的方法。此專利中記載的方法乃藉由 α -(3-甲氧基苯基硫)-4-甲氧基乙醚苯於多磷酸(PPA)中進行分子內環狀反應。將乙醚苯起始物於PPA中加熱至85°C約1小時，可獲得約為3:1之二種異構物，6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩及4-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-苯并[B]噻吩。當此轉化反應以製程規模製造時，苯并[B]噻吩異構物將沉澱且生成於一般製造設備中不易被攪拌的黏稠糊狀物。

Guy et al., 於Synthesis, 222(1980)中曾於不同的反應的規模中以溶劑減緩糊狀物所造成的困擾。不過，當此方式被應用於立即反應時，溶劑的加入將造成起始乙醚苯的不完全環化反應，6-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩的不完全重組，且增高反應時間。因此，需要一種方法，於合理的反應時間內，將 α -(3-甲氧基苯基硫)-4-甲氧基乙醚苯以合宜的產率轉化為6-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩，而不產生會妨礙反應混合物被適

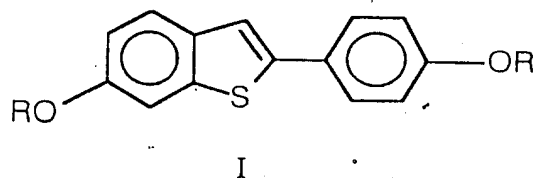
五、發明說明(2)

當攪拌的糊狀物。

大部分由本發明製備的化合物，均出現於被本篇列為參考文獻的美國專利第4,133,814號中。

本發明提供於製程規模具高產率的6-烷氧基-3(4-烷氧基苯基)苯并[B]噻吩的製備方法，且不產生黏稠，具潛在性降低產率的糊狀物。本發明也提供方法，藉著將二烷氧基苯并[B]噻吩行鹽化反應，將 α -(-烷氧基苯基硫)-4-烷氧基乙醚苯轉化為6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-胺基乙氧基)-苄基]苯并[B]噻吩。上述的製備方法藉著將二烷氧基乙醚苯衍生物行分子內環化反應以生成苯并[B]噻吩，而不產生於製程上可降低整體產率的黏稠糊狀物。

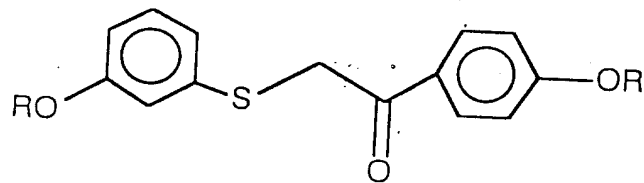
因此，本發明提供製備下式I化合物的方法



其中R基可為相同或相異，且代表 C_1-C_6 烷基；

包括將下式II化合物環化

五、發明說明 (3)

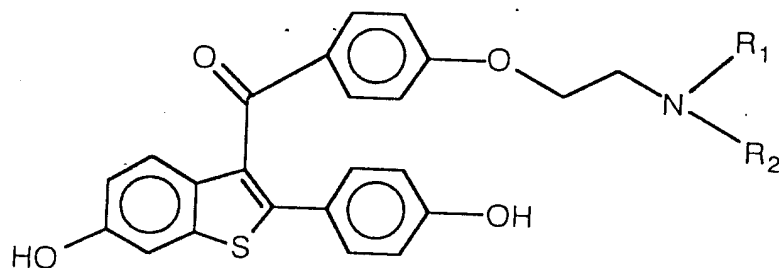


II

其中R基如上所定義，

使上式II化合物於磷酸存在下，與多磷酸反應。

本發明也包括製備下式III化合物的方法



III

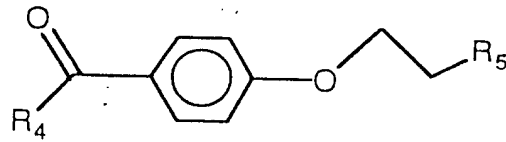
其中 R_1 及 R_2 可分別為 C_1-C_4 烷基，或共同生成 C_4-C_6 聚亞甲基或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；此方法包括：

於磷酸存在下，將式II化合物與多磷酸行環化反應，以產生烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)苯并-[B]噻吩混合物；

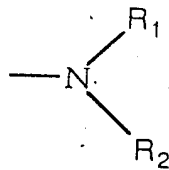
具選擇性地去除烷氧基之後，再保護羥基；

以弗烈多-克雷夫茲 (Priedel-Crafts) 反應，將苯并[B]噻吩之經保護羥基與下式鹽化劑行鹽化反應

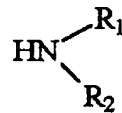
五、發明說明 (4)



其中 R_5 為 X 或



X 為氯，溴，具活性酯，或 $-SO_2R_3$ ；且 R_4 為氯，溴，碘，或已活化酯：當 R_5 為 X，以下式的胺基取代 X



同時除去羥基保護基。

於本發明中，所有的溫度以攝氏計。除非特別說明，所有的數量，比例，濃度，比率及其相似者，均以重量計，但溶劑比例為例外，其以體積計。

上式中所有的一般名詞保有其原有意義。例如，名詞 C_1-C_4 初級或二級烷基代表甲基，乙基，丙基。s-丁基，i-丁基及其相似者。名詞 C_1-C_4 如包含上述外，也包括 t-丁基。名詞 C_1-C_4 烷氧基代表直鏈或支鏈低碳數烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基及其相似者。名詞 C_4-C_6 聚亞甲基代表四亞甲基，五亞甲基及六亞

五、發明說明 (5)

甲基。名詞 C_1-C_6 烷基包括上述 C_1-C_4 及多種直鏈或支鏈戊基及己基。

名詞"經取代苯基"代表具一或二種取代基的苯基分子，其取代基選自 C_1-C_4 烷基， C_1-C_5 烷氧基，羥基，硝基，氯，氟，或三(氯或氟)甲基。" C_1-C_5 烷氧基"代表藉碳橋相接的 C_1-C_5 烷基，如，甲氧基，乙氧基，n-丙氧基，異丙氧基及其相似者。

下述將提及本發明及本方法之代表性產物，以確定讀者完全了解本方法的完整目的：

6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苄醯基]苯并[B]噻吩；

3-[4-(2-乙氧基甲基胺基乙氧基)-苄醯基]-6-羥基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩；

3-[4-(2-乙氧基異丙基胺基乙氧基)-苄醯基]-6-羥基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩；

3-[4-(2-二丁基胺基乙氧基)苄醯基]-5-羥基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩；

3-[4-(2-(1-甲基丙基)甲基胺基乙氧基)-苄醯基]-6-羥基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩；

6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-二(2-甲基-丙基)胺基乙氧基)苄醯基[B]噻吩；

6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-吡咯啉基-乙氧基)苄醯基]苯并[B]噻吩；

6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-N-六氫吡啶基-乙氧

五、發明說明 (6)

基)苄鹽基]苯并[B]噻吩；

6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-嗎福啉基乙氧基)-苄鹽基]苯并[B]噻吩；

3-[4-(2-六亞甲基亞胺基乙氧基)苄鹽基]-6-羥基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩。

本化合物為具組織專一性的雌性素催動劑／拮抗劑，因此，可用於雌性素，抗雌性素及抗雄性素治療。根據上述，其可用於治療完全依賴或部分依賴雌性素或雄性素之內分泌標的器官的病理狀態。此種病理狀態包括乳癌，乳房纖維性束腫疾病，攝護腺癌，及惡性攝護腺肥大症。

美國專利第4,131,814號中提出某些這類化合物可用於抗癌及抗不孕症藥中。由本發明中製備的具有較佳的抗雌性素及抗雄性素效率的化合物，6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-N-六氫吡啶基乙氧基)苄鹽基]苯并[B]噻吩，於美國專利第4,413,068號中有更詳細的解釋。

每個人服用的化合物劑量有相當大的差異。值得注意的是，當以鹽類態服用時，如十二酸鹽，必須調整化合物的劑量，其鹽類生成部分具有可接受的分子量。此化合物的有效施用速率的一般範圍為由約0.05 mg/kg／天至約50 mg/kg／天。較佳的速率範圍由約0.1 mg/kg／天至約10 mg/kg／天。最佳的範圍由約0.1 mg/kg／天至約5 mg/kg／天。當然，實用上以每天中於不同的小時內服用部分的劑量。

化合物的施用途徑並不重要。已知此化合物可經由消化道

五、發明說明(7)

吸收，因此爲了方便，較佳以口服方式施用該化合物。但此化合物可一樣有效地由皮膚吸收，或以栓劑態由直腸吸收。

此化合物通常以藥劑組合物方式施用。所有的組合物型態均可被使用，包括錠劑，可嚼式錠劑，膠束，溶液，注射液，糖錠，栓劑及懸浮液。組合物中含有每日的劑量或以劑量單位計含有每日所需劑量的一部分，其可爲單一錠劑，膠束，或液體。根據所需的劑量及所使用的組合物型態，一般而言，組合物中含有由約0.000006%至約60%的化合物。

化合物的活性與組合物的施用方式及組合物的濃度無關。因此，組合物的選擇及製劑僅爲了方便及經濟考量。

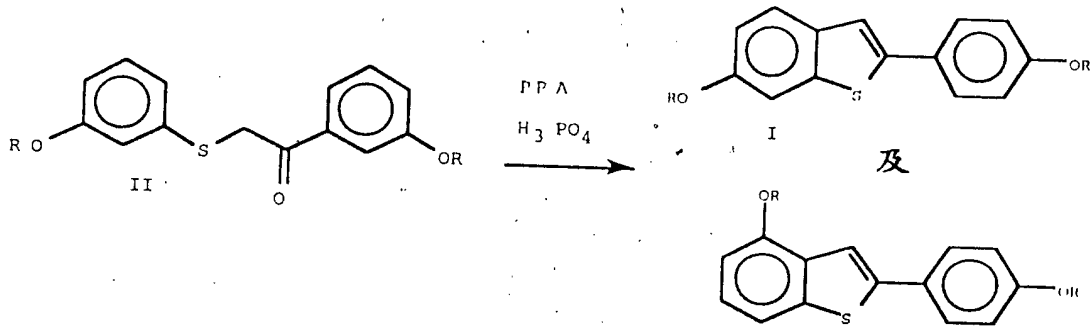
本發明方法較佳用以製備式I之中間產物，其後經鹽化生成式III化合物，其中 R_1 及 R_2 共同組合生成四亞甲基或五亞甲基。

根據本發明，式I化合物的製備爲將溶於聚磷酸(PPA)及磷酸(H_3PO_4)混合物中之 α -(-烷氧基苯基硫)-4-烷氧基乙硫苯行環化反應，以生成如流程I中所描述的6-烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)苯并[B]噻吩(I)及4-烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)-苯并[B]噻吩混合物。

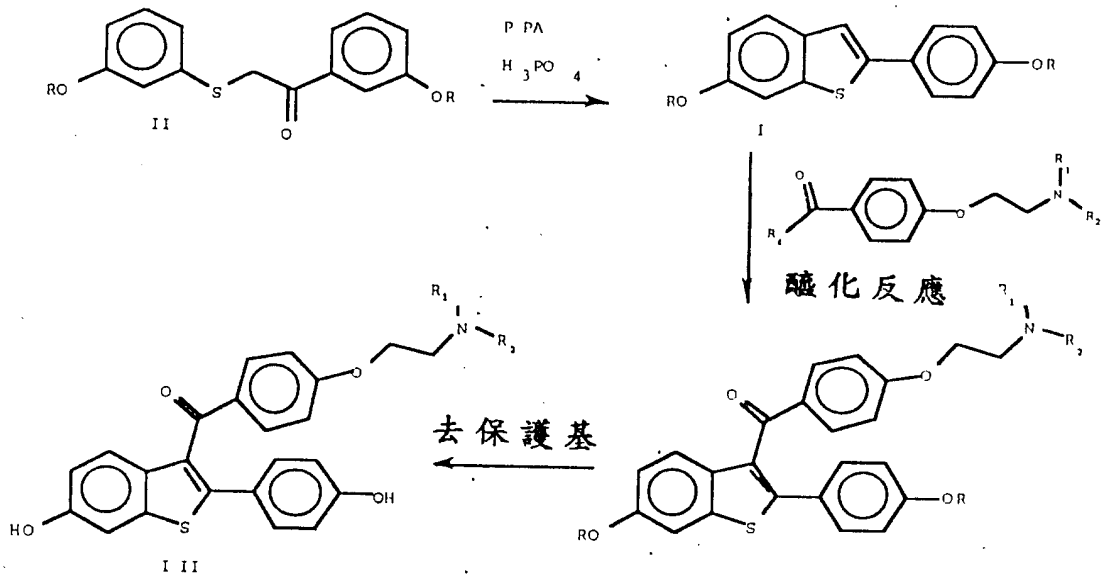
根據流程II及III中提及的反應，可將6-烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)苯并[B]噻吩轉化爲式III化合物，以後將有更完整的解釋。

五、發明說明 (8)

流程 I



流程 II



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

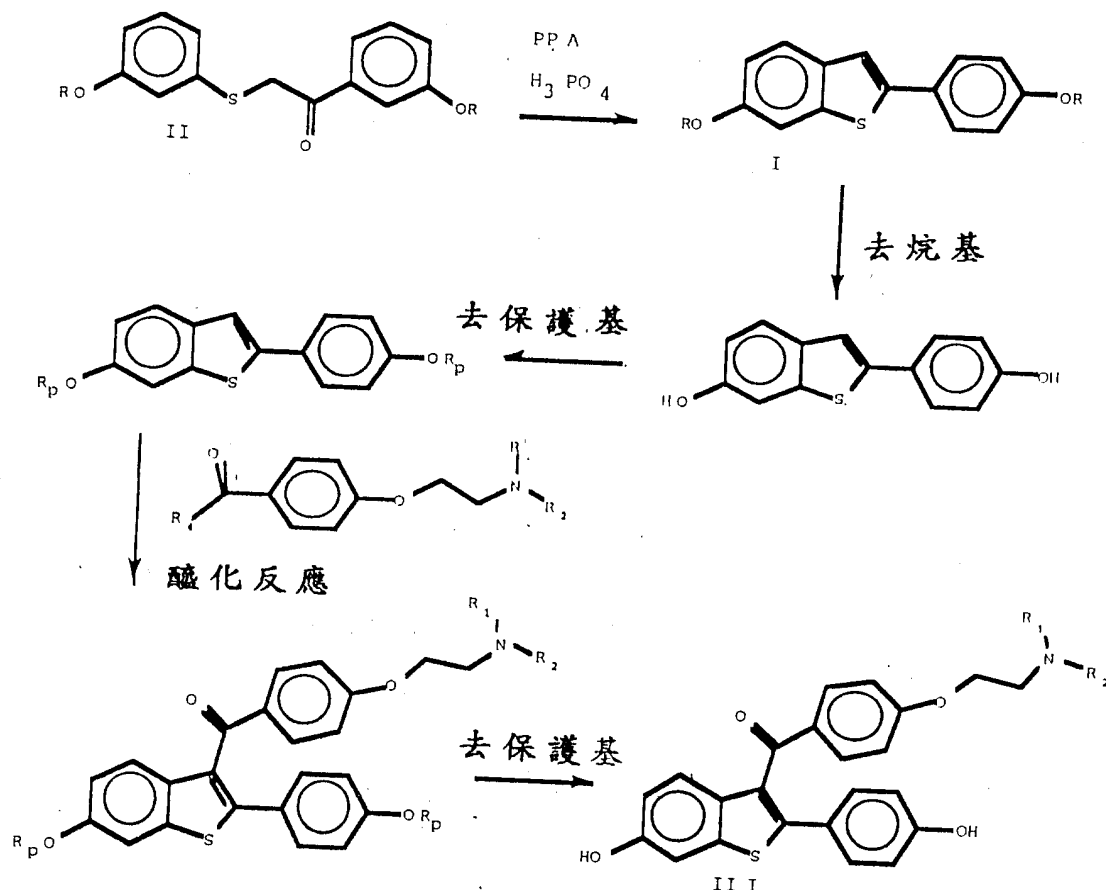
裝

訂

線

五、發明說明 (9)

流程 III



流程 III， R ， R_1 ， R_2 及 R_4 如上所定義，且 R_p 代表 $-COR_3$ 或 $-SO_2R_3$ ，且 R_3 為 C_1-C_4 初級或二級烷基，三氟甲基，三氯甲基，苯基 p -甲苯基， p -茴香基，或單-或二(鹵基或硝基)苯基。

如流程 II 中，二烷氧基苯并[B]噻吩可藉由上述醃化劑行醃化反應，再去除保護基後得化合物 III。另外，如流程 III 中所示，如乙醃苯 II 行分子內環化反應後，可去除二烷

五、發明說明 (10)

氧基苯并噻吩中的烷氧基而得二羥基苯并噻吩。再將羥基加上保護基並與上述醚化劑反應，之後再將保護基去除。

多磷酸環化反應

α -(-烷氧基苯基-硫)-4-烷氧基乙醚苯的環化反應於多磷酸(PPA)中與磷酸反應生成6-烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)苯并[B]噻吩及4-烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)-苯并[B]噻吩。反應中不產生黏稠且難以攪拌的糊狀物。

根據本發明，環化反應於約50°至110°C的溫度中進行。較佳由75至95°C中進行，且最佳由80至90°C中進行。乙醚苯起始物於PPA/H₃PO₄混合物中至少加熱30分，且較佳為約60至180分。如目前所製作，乙醚苯於約85°C行環化反應約1.75小時。於環化反應中PPA與H₃PO₄的重量比由10:1至1:1。

於初始加熱反應後，將反應冷卻至約25至75°C，較佳為約40至60°C，同時加入足量的水或冰以破壞殘餘的PPA及沉澱二烷氧基苯并[B]噻吩。加水實際上為放熱反應。

藉加入有機溶劑，以標準的水溶液程序處理，可分離出苯并[B]噻吩，將其與水溶液分層，可選擇性地再以有機溶劑萃取水溶液層，將有機溶液層混合後，濃縮所得的有機層。當起始反應物為甲氧基衍生物，所需的6-烷氧基化合物將於濃縮溶劑中結晶析出，而4-烷氧基異構物仍存於溶液中。收集所要的6-烷氧基化合物，較佳以過濾方式。本發明方法可達70%產率。

根據本發明，較佳的環化反應，其起始乙醚苯為 α -(-甲

五、發明說明 (11)

氧基苯基-硫)-4-甲氧基乙醚苯，於環化反應後，其可得6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩。此物可如上述再轉化為6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-胺基乙氧基)苄醚基]苯并[B]噻吩，後面將有更詳盡的解釋。

去烷基反應

當二烷氧基苯并[B]噻吩中的羥基需去烷基及再加上保護基時，去保護基的反應於高溫下，可利用三級胺基氯化氫，如吡啶氯化氫來進行。使混合物降溫後，可得經去保護二醇，且於標準水溶液處理後，可分離此二醇。

再加保護基反應

當苯并[B]噻吩已根據流程III經轉化，其 $-COR_3$ 與 $-SO_2R_3$ 將根據已知方法置放於經去保護二羥基化合物中。例如，若需要 $-COR_3$ ，則將二羥基化合物與試劑，如氯化醚，溴化醚，氟化醚或醚基疊氮化物，或與合適的酸酐及其混合物反應。反應於鹼性溶劑，如吡啶，二甲基吡啶，喹啉或異喹啉，或三級胺溶劑，如三乙胺，三丁胺，甲基，N-六氫吡啶或其相似溶劑中進行。反應也可於鈍性溶劑如乙酸乙酯，二甲基甲醚，二甲基亞砷，1,4-二氧陸園，二甲氧基乙烷，氟甲烷，丙酮，甲基乙基酮或相似溶劑中進行，其中至少加入一種酸吸取相等溶劑，如三級胺。若需要，可加入醚化反應催化劑4-二甲基胺基吡啶或4-吡咯啶吡啶。一般可參見 Haslam, Tetrahedron 36:2429-33 (1980)。提供 $-COR_3$ 的醚化反應可於由 $-25^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 的適當溫度中進行。

五、發明說明 (12)

羥基的醚化反應可藉由適當的羧酸，鈍性有機溶劑或加熱以酸催化進行反應。可使用的酸催化劑，如硫酸，多磷酸，甲基磺酸或其相似者。

-COR₃的提供，可利用合適的酸生成具活性的酯，如利用已知試劑二環己基碳化二亞胺，醚基咪唑，硝基酚，五氯酚，N-羥基丁二醚亞胺及1-羥基苯并三咪嗪等所生成的酯。例如，參見Bul. Chem. Soc.日本38:1979 (1965)，及Chem. Ber. 788, 2024 (1970)。

已知其他的技術，如藉由磷化合物的混合酸酐，Shioiri及Hamada, J. Org. Chem. 43:3631-32 (1978)，使用2-鹵基雜環化合物，如2-氯吡啶，Narasaka et. al., Chem. Let. 763-66 (1977)；及利用硫醇酯。

所有上述可提供-COR₃的技術均於前述溶劑中完成。於反應中不產生酸產物的方法，於反應混合物中不稱為酸吸取物。

也可利用其他的方法，如上所討論，於鈍性溶劑中，於-30°至25°的低溫範圍內使用R₃-經取代乙烯酮。更甚者，可利用強鹼，如氫氧化鈉，甲氧化鈉，氫化鉀，氫化鈉，n-丁基鋰或其相似者，將二羥基轉為二陰離子，使其與上述提及的試劑能有更完整的反應。由二陰離子方法保護可由上述的鈍性溶劑中進行，而不需再加入鹼或催化劑。根據二陰離子技術，反應溫度由-30°至50°C。

當所需為經保護-SO₂R₃，將二羥基起始物與合適的磺酸衍生物反應，如氯化磺醯，溴化磺醯或磺醯銨鹽反應，

五、發明說明 (13)

如 King 及 Manior J. Am. Chem. Soc. 97:2566-67 (1975) 所述。二羥基化合物可與合適的磺醯酸酐反應。此反應條件已於上述與氯化磺及其相似化合物反應中解釋。

$-\text{SO}_2\text{R}_3$ 可來自於將二羥基化合物與合適的經取代次磺醯酮於前述所提及的經取代乙烯酮反應條件下反應而得。更甚者，所有的磺酸鹽生產反應均可利用上述的二羥基化合物二陰離子態來反應。

較佳的經保護起始反應物，其保護機 R 為甲磺醯基，p-苯甲基磺醯基，乙醯基，苄醯基，p-苯甲醚醯基及苯磺醯基。其他較佳的保護基包括，其中 R 為 COR_3 ，或 R 為 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ ，其中 R_3 為 C_1-C_4 初級或二級烷基；且其中 R_3 為苯基，p-甲苯基，p-苯甲醚基或單-或二(鹵基或硝基)苯基。

醯化反應

根據流程 II 或 III 將經保護起始化合物行醯化反應，可藉由與已含有所需產物之胺基乙氧基之醯化劑或其先驅物來進行反應。醯化劑將於後有詳盡討論。

醯化反應為弗烈夫-克雷夫茲醯化反應，且以其常態進行。路易士酸或質子供應酸均可做為弗烈夫-克雷夫茲催化劑；對此催化劑的詳實討論，可參見 Olah，弗烈多-克雷夫茲及其相關反應，Interscience Publ., New York, London 及 Sidney, 1963, Vol. I, Ch. III 及 IV。

如 Olah 中所提及，傳統的弗烈夫-克雷夫茲催化劑為路易士酸。金屬鹵化物，如氯化鋁，溴化鋁，及氯化物，三氟

五、發明說明 (14)

化硼，三氯化硼，三溴化硼，四氯化錒，四溴化錒，氯化錫，溴化錫，四氯化鉍及氯化鐵等均為已知的催化劑且用於鹽化反應中。同時可利用質子供應酸催化劑，如磷酸，多磷酸，過氯酸，氯化磺酸，烷基磺酸，如甲磺酸及乙磺酸，甲苯磺酸及苯磺酸，硫酸，氯化醋酸及三氯醋酸等。較佳地，以氯化鋁或三氯甲磺酸來進行鹽化反應。

鹽化反應可於溶劑中進行，或其他不違反反應條件的鈍性有機溶劑均可使用。如，鹵化溶劑，例二氯甲烷，1,2-二氯甲烷，氯仿及其相似者均可使用，或如芳族，例苯，氯苯及其相似者，或如烷類，例石油醚，己烷及其相似者，或如硝基烴，例硝基苯及硝基烷。

已知於弗烈多-克雷夫茲鹽化步驟中，甲苯極易被鹽化，因此，極重要的，於稍早使用甲苯於反應中，必須儘可能於經保護起始化合物中去除完全，以避免浪費鹽化劑。

鹽化反應可於室溫至約100°C中進行，較佳於以較佳的質子供應酸催化劑，三氯甲磺酸進行催化反應的反應混合物迴流溫度中進行，且較佳的於以路易士酸催化方法進行時，於室溫進行。

鹽化劑為合宜的苯甲酸活性態，其中R₄已知"活性基"中的一種，如氯原子，溴原子，及活化酯。合宜的活化酯以下述生成，羥基苯並咪嗪，鹽基咪唑，硝基酚，五氯酚，N-羥基丁二鹽亞胺，二環己基碳化二亞胺及其相似者。R₄可為酸酐，特別是由低碳數羧酸所生成的混合酸酐，如乙酸，甲酸及特別是磺酸。

五、發明說明 (15)

較佳的鹽化劑為其中 R_4 為氯或溴。因此，最佳的鹽化劑為4-(2-N-六氫吡啶乙氧基)苄鹽基氯化物，4-(2-吡咯啶乙氧基)苄鹽基溴化物，4-(2-吡咯啶乙氧基)苄鹽基氯化物，4-(2-吡咯啶乙氧基)苄鹽基溴化物，4-[2-(3-甲基吡咯啶)乙氧基]苄鹽基氯化物及4-[2-(3-甲基吡咯啶)乙氧基]苄鹽基溴化物。

較佳地，當鹼部分做為鹽化劑時，合宜的苄鹽基鹵化物可少量過量(1.05-1.5莫耳)，若做為弗烈多-克雷夫茲催化劑，則三氟甲磺酸，或另外，氟磺酸，p-甲苯磺酸，二鹵基磷酸或濃硫酸可稍過量。另外，較佳地，反應中苄鹽基鹵化物可稍過量(1.5至3.5莫耳)，而氯化鋁可大量過量(2-12莫耳)；另也可使其他的路易士酸催化劑，如溴化鋁及其相似者。

若鹽化反應利用胺基乙氧基先驅物，較佳的如上述於強酸中進行鹽化反應。於此反應中，不需等當量的酸，只需具催化量的酸。較佳的，於鈍性鹵化溶劑中進行鹽化步驟，如氯仿，二氯甲烷，苯，1,2-二氯乙烷及其相似者。一般可參見Effenberger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19:151-230，特別是163-165 (1980)。

取代反應

當起始化合物以胺基乙氧基先驅物進行鹽化反應時，該產物的胺基，以合適的二級胺取代X基。X基為離去基，較佳為氯或溴，根據已知方法其可輕易被胺基取代。

例如，該取代可由鈍性溶劑中進行，如酮中的丙酮或甲

五、發明說明 (16)

基乙基酮，酯如乙酸乙酯及甲酸丙酯，醇如甲醇或乙醇，
晴如氟甲烷，或醯胺，如二甲基乙醯胺及二甲基甲醯胺，
或於鈍性溶劑中，如六甲基胺基磷醯胺，且反應中含有酸
吸取物，如鹼金屬碳酸鹽及重碳酸鹽及其相似者。至少需
等莫耳量的酸吸取物，但以稍過量為佳。取代反應於室溫
進行，或於稍高的溫度中進行，由約室溫至反應混合物的
迴流溫度。

更佳地，取代反應中可加入具催化量的碘離子，其做為
取代反應催化劑。當混合物中加入碘離子時，其反應溫度
範圍減少，由約0°，較佳地至室溫，但於某些情況下也
可提高溫度。

更甚者，於反應開始時可先生成胺的陰離子，如藉強鹼
，例氫化鈉或烷基鋰化合物。除了不需酸吸取物，利用陰
離子並不影響取代反應。

經保護二羥基噻吩之去保護基反應

藉由經醯化化合物去除保護基R，可得二羥基化合物(見
流程III)。藉以強或中度鹼進行簡易水解反應可去除經-
COR₃及-SOR₃保護之保護基。例如，可於室溫至約100°
下，利用鹼金屬氫氧化物進行水解反應。至少需加入二個
當量的鹼。此種水解反應可於氫氧溶劑中進行，如烷醇水
溶液。反應也可於任何可產生水解反應的溶劑中進行，如
多元醇，包括仲乙基二元醇醚，如四氫呋喃及其相似者，
酮，如丙酮及甲基乙基酮，及其他具極性，與水互溶溶劑
，如二甲基亞碸。較佳的溶劑系為於室溫中之甲醇與四氫

五、發明說明 (17)

呋喃混合液。切除反應可利用其他鹼進行，包括，如甲氧化鈉，t-丁氧化鉀，聯胺，羥基胺，氨，鹼金屬鹽胺，及二級胺，如二乙胺及其相似者。若使用強鹼，於0°至室溫的反應溫度可提供快速的反應速率。

水解步驟以鹼利用相轉移催化劑的幫助，以2-相系統進行。目前已熟知此種催化劑，如四烷基鹵化銨及王冠醚，如二環己基-18-王冠-6醚。

經-COR₃保護的化合物，水解反應以酸催化劑進行，如甲磺酸，氫氯酸，氫溴酸，硫酸，氫溴酸／醋酸混合物，或以酸性離子交換樹脂。此種酸-催化水解於羥基溶劑中進行，如水，烷醇，水溶性烷醇，或四氫呋喃／甲醇混合物。較佳地水解反應於混合物的迴流溫度進行，但若使用強酸時，將溫度降低至室溫較有效。

經鹽化二烷氧基苯并[B]噻吩去保護反應

當二烷氧基苯并[B]噻吩被鹽化後(流程II)，所得的產物，將藉加入如下式含2-胺基-[4]-甲硫基丁酸的硫化物去保護基，以獲得所需的二羥基終產物



其中X為氫或不含支鏈之C₁-C₄烷基，且Y為C₁-C₄烷基或苯基。另外，去保護基的反應進行，可於不分離環狀中間產物的狀況下，加入硫化化合物至環化反應混合物中。

硫化化合物較佳為烷基硫，如甲烷硫醇，乙烷硫醇，更佳

五、發明說明 (18)

的試劑為異丙烷硫醇，丁烷硫醇及其相似者；二烷基硫化物，如二乙基硫化物，丁基S-丁基硫化物，乙基丙基硫化物，丁基異丙基硫化物，二甲基硫化物，甲基乙基硫化物及其相似者；苯硫醇，2-胺基-[4]-甲硫基丁酸，及烷基苯基硫化物，如甲基苯基硫化物，乙基苯基硫化物，丁基苯基硫化物，及其相似者。

已知若使用過量的硫化化合物可提高去甲基反應結果，其比例範圍由每莫耳起始苯并噻吩，加入約4至約10莫耳。雖然效率較差，其反應比例可為每莫耳起始化合物與2或3莫耳硫化化合物反應，為提高產率可加入1至3莫耳鹼金屬鹵化物，如氯化，碘化或溴化鈉，鉀或鋰。(碘化鈉的相似效應參見Niwa et al., Tet. Let. 22:4239-40 (1981))。

去甲基反應於室溫反應良好。但較佳於約15°至約30°的範圍內反應。不過，若需要，去甲基反應可於約-30°至約50°中反應。於此範圍中，1小時反應時間為最適當。

於產物經去甲基且回復後，以傳統方法分離，通常加水以分解鹽化催化劑複合物；較佳加入稀釋酸液。通常產物會沉澱，且根據傳統方法可以有機溶劑萃取。

除了於上述步驟中特別提出，反應物均使用化學反應計量，且可得可接受的產率。通常於有機化學上，以過量的反應物可提高產率，且實用上以加入過量的較便宜或易於取得的反應物。例如，於生成經保護起始化合物，實用上以使用過量的鹽化或磺酸化試劑，以確保較昂貴的二羥基

五、發明說明 (19)

起始化合物可完全反應。當需要過量的反應物時，通常範圍為約1%至約25%。

化合物常以酸加成鹽方式使用。根據本發明，以合適的酸與經製備的化合物利用一般有機反應，即可生成鹽類。於合適的溫度下可生成高產率的鹽類，且通常以合適的酸洗作為合成的最後一個步驟來分離此化合物。例如，鹽可利用無機或有機酸來生成。

一般用來生成此種鹽的無機酸包括，氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，硝酸，硫酸，磷酸，焦磷酸及其相似者。衍生自有機酸的鹽，可使用如脂族單及二羧酸，苯基經取代烷酸，羧基烷酸及羧基烷基二酸，芳族酸，脂族及芳族磺酸。此種藥劑上可接受的鹽包括，醋酸鹽，苯基醋酸鹽，三氟醋酸鹽，丙烯酸鹽，抗壞血酸鹽，苯甲酸鹽，氯苯甲酸鹽，二硝基苯甲酸鹽，羧基苯甲酸鹽，甲氧基苯甲酸鹽，甲基苯甲酸鹽，o-乙醯基苯甲酸鹽，茶-2-苯甲酸鹽，溴化物，異丁酸鹽，苯基丁酸鹽， α -羧基丁酸鹽，丁烯基-1,4-二酸鹽，己烯-1,4-二酸鹽，己酸鹽，辛酸鹽，氯化物，肉桂酸鹽，檸檬酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，乙醇酸鹽，庚酸鹽，馬尿酸鹽，乳酸鹽，蘋果酸鹽，順丁烯二酸鹽，羧基順丁烯二酸鹽，丙二酸鹽，苯乙醇酸鹽，甲磺酸鹽，菸鹼酸鹽，異菸鹼酸鹽，硝酸鹽，草酸鹽，苯二甲酸鹽，對苯二甲酸鹽，磷酸鹽，單氫磷酸鹽，二氫磷酸鹽，偏磷酸鹽，焦磷酸鹽，丙炔酸鹽，丙酸鹽，苯基丙酸鹽，水楊酸鹽，癸二酸鹽，丁二酸鹽，辛二酸鹽，硫酸鹽，

五、發明說明 (20)

雙硫酸鹽，焦硫酸鹽，亞硫酸鹽，雙亞硫酸鹽，磺酸鹽，苯磺酸鹽，p-溴苯基磺酸鹽，氯苯磺酸鹽，乙基磺酸鹽，2-羥基乙磺酸鹽，甲磺酸鹽，萘-1-磺酸鹽，萘-2-磺酸鹽，p-甲苯磺酸鹽，二甲苯磺酸鹽，酒石酸鹽，及其相似者。較佳的鹽為氫氯酸鹽。

所有提及文件，e.g. 專利及文獻均列為本篇之參考。

下列範例將進一步闡述本發明，但本發明並不僅限於所提及的步驟。大部分的產物以核磁共振光譜儀(NMR)分析。除了特別提出，NMR分析於100 MHz，重氫氯仿中進行。

範例 16-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩

將100 g的3-甲氧基苯硫醇及39 g氫氧化鉀溶於300 ml的水中，再加至750 ml的去活性乙醇中，將此燒瓶置於冷浴中。分次加入164 g α -溴-4-甲氧基乙醯苯至冷浴中，待加入完全後攪拌10分，再於室溫中攪拌3小時。於真空中蒸發溶劑，再加入200 ml的水。以乙酸乙酯萃取混合物，再分別以水及碳酸氫鈉水溶液及氯化鈉水溶液清洗有機層2次。將有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾後，於真空中乾燥得202 g粗製 α -(-甲氧基苯基硫)-4-甲氧基乙醯苯，其再以甲醇再結晶，並以己烷清洗，得158 g經純化產物，m.p. 53。

另外，於室溫下，於溶有KOH(1.06 g)之2B-3乙醇(24 ml)溶液中，滴加3-甲氧基苯硫醇(2.26 g)達5分。分次加入 α

五、發明說明 (21)

-(3-甲氧基苯基硫醇)-4-甲氧基乙醚苯(3.69 g)達20分。於加入 α -(3-甲氧基苯基硫醇)-4-甲氧基乙醚苯時，將產生6-甲氧基-2-(4-羥基苯基)苯并[b]噻吩及溴化鈉沉澱。利用HPLC來訂定起始物的消耗量。(大約攪拌時間=1.5小時)。以水稀釋(48 ml)反應，並加以過濾。以水(10 ml)洗產物，並於室溫下真空乾燥整晚。產率=4.54 g(98%)，M.P.=52.5-54°C。力價=99.3%(校正產率=97%)。

將磷酸(13.8 g)加入多磷酸中(41.5 g)(觀察到50°C放熱)。於1½小時內穩定加入 α -(3-甲氧基苯基硫醇)-4-甲氧基乙醚苯(6.92 g)。將反應加熱至85°C。利用HPLC來偵測反應中起始乙醚苯的消失。反應時間為1.75小時。將反應冷卻至50°C。加入水(20.7 ml)(觀察放熱至80°C)使所要的物質及4-甲氧基異構物沉澱(6-異構物對4-異構物的比例為3:1)。加入甲苯(41.5 ml)，將反應加熱至>90°C。分離水層，並萃取，同時再加入2次甲苯(2×20.7 ml)並加熱。收集甲苯層，趁熱以水洗(20.7 ml)，並濃縮至41.5 ml。待冷卻至0°C，所需的6-異構物將結晶析出。利用過濾收集產物，並以冷甲苯(8 ml)清洗後，於40°C真空中乾燥。產率=13.04 g(69%)。M.P.=(萎縮175°C)195-197°C。

除了加入甲苯，下列選擇性流程可利用來作為相同的製備。加水(41.5 ml)使6-異構物及4-異構物化合物沉澱。過濾沉澱，並於40°C真空乾燥。利用甲苯(41.5 ml)進行再結晶，或於丙酮或甲酮(41.5 ml)中攪拌可去除不要的4-異構物，而得純6-甲氧基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩。

五、發明說明 (22)

範例 1 a製備 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩

加入磷酸(67 g)至多磷酸(202 g)中(觀察放熱至50°C)於1½小時中穩定加入 α -(-甲氧基苯基硫)-4-甲氧基乙醚苯(20.19 g)。將反應加熱至85°C，並以HPLC偵測。利用HPLC檢測起始乙醚苯的消失及6-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩。反應時間為3小時。將反應冷卻至50°C。加水(202 ml)使(觀察放熱至80°C)所要產物及4-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)苯并[B]噻吩以3:1比例沉澱。加入甲苯(200 ml)，且將反應加熱至>90°C。分離水層，並趁熱以甲苯(200 ml)萃取第2次。收集甲苯層，並濃縮至體積為200 ml。待冷卻至0°C，可結晶析出主化合物，而使4-甲氧基苯并噻吩溶於甲苯中。以過濾收集產物，並以冷甲苯清洗(40 ml)後，於40°C中真空乾燥。

範例 2去除二甲氧基苯并[B]噻吩之保護基

將90 g的吡啶氯化氫加入配有蒸餾頭，濃縮器及收集瓶的燒瓶中，同時加熱攪拌至蒸餾頭的溫度為220°。移去蒸餾裝置後，將瓶子冷卻至210°，再加入30 g上述製備的二甲氧基中間產物。於210°中攪拌此混合物30分，再倒入250 ml的冰水中。將沉澱萃取至500 ml乙酸乙酯中，並以150 ml飽和碳酸氫鈉水溶液及150 ml飽和氯化鈉水溶液清洗。將有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中蒸發乾燥以得25.5 g所要的中間產物，m.p. >260°。

五、發明說明 (23)

範例 36-乙醯氧基-2-(4-乙醯氧基苯基)苯并[B]噻吩

將 40 g 的 6-羥基-2-(4-羥基苯基)苯并[B]噻吩溶於 800 ml 的無水吡啶中，再加入 41.6 g 的醋酸酐及 100 mg 的 4-二甲基胺基吡啶。使混合物於室溫中靜置過夜，再於真空下蒸發為油狀物。以劇烈攪拌方式加入 3 公升水，將沉澱的結晶以過濾收集，並以水完全清洗。於 80° 真空乾燥此固體，得 52.5 g 經乙醯基保護中間產物，m.p.=308° -310°。

範例 46-乙醯氧基-2-(4-乙醯氧基苯基)-3-[4-(2-吡咯啶基乙氧基)苄醯基]苯并[B]噻吩，氯化氫

將 25 g 的 4-(2-吡咯啶基乙氧基)-苯甲酸，氯化氫溶於 200 ml 的 1,2-二氯乙烷中，且加入一滴二甲基甲醯胺及 36.5 g 亞硫醯氯以轉化為其氯化醯態。於氮氣中，以迴流攪拌混合物 2 小時，再於真空中蒸發得褐白色氯化醯。

於 3 分內，並強力攪拌加入 1 公升 1,2-二氯乙烷，20 g 6-乙醯氧基-2-(4-乙醯氧基)苯基)-苯并[B]噻吩及 73.4 g 氯化鋁於氯化醯中。將混合物攪拌 1 小時後，倒入 1 公升冰水。待分層後，以 200 ml 水氯仿萃取水層。收集有機層，於硫酸鎂上乾燥，過濾，並於真空中乾燥得不再進一步純化的黃色油狀物。

範例 56-乙醯氧基-2-(4-乙醯氧基苯基)-3-[4-(2-N-六氫吡啶乙氧基)苄醯基]苯并[B]噻吩，氯化氫

五、發明說明 (24)

將 26.3 g 的 4-(2-N-六氫吡啶-乙氧基)苯甲酸，氯化氫，36.5 g 的二氯化亞硫磺及 1 滴二甲基甲酰胺加入 200 ml 的 1,2-二氯乙烷中，同時於氮氣下攪拌迴流混合物 2 小時以製備氯化磺型態的磺化劑。於真空下使混合物揮發以得所要的 4-(2-N-六氫吡啶-乙氧基)苄磺基氯化物，氯化氫，再將之溶於 1 公升的 1,2-二氯乙烷中。加入 20 g 6-乙磺氧基-2-(4-乙磺氧基苯基)苯并[B]噻吩於溶液中，且強力攪拌。於 3 分內，再加入 73.4 g 氯化鋁。於加入過程中，反應混合物轉為暗褐色，且產生氯化氫氣體。將混合物攪拌 1 小時後，倒入 1 公升冰水。待分層後，以 200 ml 熱氯仿萃取水層 3 次。收集有機層，並於硫酸鎂上乾燥，過濾後於真空中揮發得未經純化的黃褐色油狀物。利用矽膠實行薄層層析法(TLC)確認所要的產物，其以 9/1 氯仿/甲醇沖提，得到主要組成成分與理論上的 6-乙磺氧基-2-(4-乙磺氧基苯基)-3-[4-(2-N-六氫吡啶乙氧基)苄磺基]-苯并[B]噻吩，其 R 值為同。

範例 66-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-吡咯啶基乙氧基)苄磺基]苯并[B]噻吩

加入 6-乙磺氧基-2-(4-乙磺氧基苯基)-3-[4(2-吡咯啶基乙氧基)苄磺基]苯并[B]噻吩於 275 ml 甲醇及 55 ml 的 5N 氫氧化鈉中。將此混合物攪拌迴流 45 分後，於真空中去除溶劑。將所得固體溶於 300 ml 的甲醇中，並以二乙醚萃取 2 次。收集醚層，並以 1N 氫氧化鈉清洗。收集水層，

五、發明說明 (25)

並酸化至 pH 2-3，再鹼化至 pH 8。以乙酸乙酯萃取多次此鹼性溶液，收集有機層，於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中揮發得固體。於室溫中真空乾燥數小時後，其固體重為 10.5 g。利用 NMR 光譜儀分析產物為所需之 6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4(2-吡咯啶基乙氧基)苄氧基]苯并[B]噻吩，但約等莫耳量的乙酸乙酯也存在。大部分粗產品都用於結晶實驗和純化步驟，因此，無法獲得精確的總純化產率。將 1.02 g 樣本於 8 g 的矽膠以 9/1 乙酸乙酯／甲醇沖提進行層析。管柱大小為 3×27 cm 及 50 ml。收集每個分液。將分液 #13 至 #27 所得的黃色油狀物溶於 30 ml 之 1N 氫氧化鈉中，且於室溫中攪拌 15 分。以 32 ml 1N 氫氯酸酸化後，以過量固體碳酸氫鈉鹼化，收集所得黃色固體，再於真空乾燥過夜後得 0.57 g 重物。由 NMR 及紫外線光譜，及元素分析鑑定其為純產物。

將上述製備的 10 g 粗產物於 3×30 cm 矽膠管柱中進行層析，並以 1/9 甲醇／氯仿沖提。收集 50 ml 樣本，混合 #13-30 的分液，並使揮發乾燥得黃色油狀物，再溶於 30 ml 之 1N 氫氧化鈉中。將溶液充氮氣 15 分，冰凍後，加入 32 ml 之 1N 氫氯酸。加入 8 ml 之飽和碳酸氫鈉水溶液，將混合物攪拌 1 小時後過濾。以水洗固體二次，真空乾燥後，以 100 MHz NMR 分析樣本。於 DMSO-d₆-d1.72 (4H, m, N(CH₂CH₂)); 2.68 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂); 2.94 (2H, t, J=6 Hz, OCH₂CH₂N); 4.15 (2H, t, J=6 Hz, OCH₂CH₂N); 6.68 (2H, d, J=9 Hz, 芳族 O 至 OH); 6.85 (1H, q, J_{H4-H5}=4 Hz, J_{H5-}

五、發明說明 (26)

$H_7 = 2 \text{ Hz}$, 苯并噻吩環之 H_5); 6.93 (2H, d, $J=9 \text{ Hz}$, 芳族 O 至 OCH_2CH_2N); 7.18 (2H, d, $J=9 \text{ Hz}$, 芳族 m 至 OH); 7.25 (1H, d, $J=9 \text{ Hz}$, 苯并噻吩環之 H_4); 7.67 (2H, d, $J=9 \text{ Hz}$, 芳族 O 至 CO); 9.75 (2H, 廣 5, OH)。

範例 7

6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-吡咯啶基乙氧基)-苄 鹽基)苯并噻吩

將上範例 4 所得之黃色油狀物溶於 700 ml 甲醇，再加入 100 ml 5 氫氧化鈉。於室溫中攪拌混合物 2 小時後，於真空中除去溶劑。將所得物溶於 500 ml 水中，再以二次 500 ml 乙酸乙酯清洗。以冷甲磺酸酸化水層至 pH 2，再稀釋至約 3 公升，再以二次 1 公升乙酸乙酯清洗。分離水層後，於真空中去除氣體，再加入碳酸氫鈉使鹼化。得沉澱後，以過濾收集，再以水洗。於 70°C 真空乾燥該固體得 13 g 不純物，再將其溶於 500 ml 熱丙酮中，過濾後，揮發至約 100 ml 體積。使溶液冷卻後，刮取得 11.3 g 產物。

雖然爲了闡述的目的，本發明的局限於特殊的具體上，但多種修飾仍將不失本發明的精神及範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 3-(4-胺基乙氧基-苄基)苯并[B]-噻吩之改良製備方法)

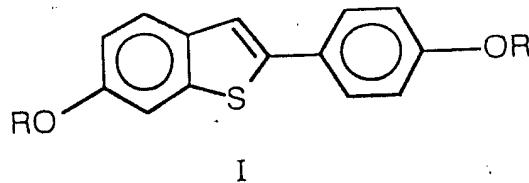
本發明係提供一種於製造規模下以良好產率製備6-烷氧基-3-(4-烷氧基苯基)苯并[B]噻吩之方法，而會不產生具潛在性降低產率的濃稠糊狀物。本發明亦提供經由二烷氧基苯并[B]噻吩之醯化反應使 α -(烷氧基苯基硫)-4-烷氧基乙醯苯轉化為6-羥基-2-(4-羥基苯基)-3-[4-(2-胺基乙氧基)-苄基]苯并[B]噻吩之方法。每一種此等製備方法均依據二烷氧基乙醯苯衍生物之分子內環化反應，以生成苯并[B]噻吩，而不會產生會在製造規模上降低整體產率之濃稠糊狀物。

英文發明摘要 (發明之名稱: "AN IMPROVED PROCESS FOR PREPARING 3-(4-AMINOETHOXY-BENZOYL, BENZO[B]-THIOPHENES")

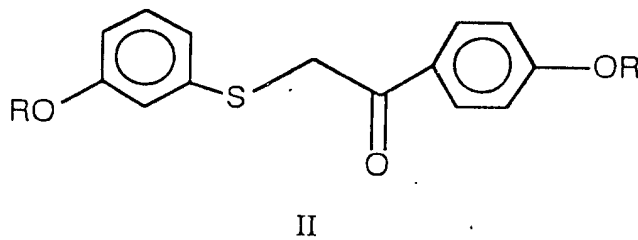
The invention provides a process for preparing 6-alkoxy-3-(4-alkoxyphenyl)benzo[B]thiophenes in good yield on a manufacturing scale without generating a thick, potentially yield-reducing, paste. The invention also provides methods for converting α -(-alkoxyphenylthio)-4-alkoxyacetophenones into 6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-aminoethoxy)-benzoyl]benzo[B]thiophenes via acylation of a dialkoxy benzo[B]thiophene. Each of these preparations relies on an intramolecular cyclization of a dialkoxy acetophenone derivative to yield a benzo[B]thiophene without generating a thick paste that lowers overall yields on a manufacturing scale.

六、申請專利範圍

1. 一種製備下式苯并[B]噻吩之方法

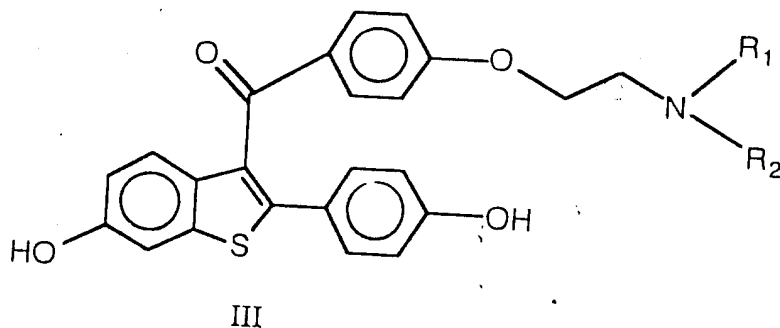


其中R基團可為相同或相異，且代表C₁-C₆烷基，此方法包括於多磷酸及磷酸存在下，將下式二烷氧基化合物環化



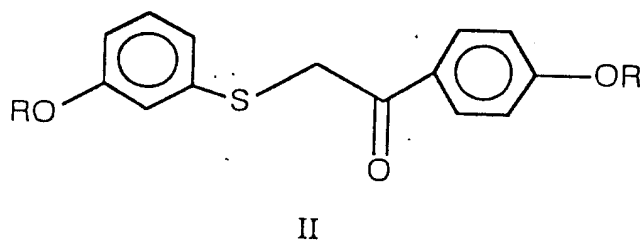
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中R是甲基。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中多磷酸對磷酸的重量比為由約10:1至1:1。
4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該環化反應係於溫度約80°C至90°C下進行約1.5-2小時。
5. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該環化反應係於約85°C下進行約1.75小時。
6. 一種製備下式化合物或其藥劑上可接受鹽類之方法：

六、申請專利範圍



其中 R_1 及 R_2 係獨立為 C_1 - C_4 烷基，或共同組成 C_4 - C_6 聚亞甲基或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；

此方法包括將下式化合物於磷酸存在下，與多磷酸行環化反應，以產生烷氧基-2-(4-烷氧基苯基)苯并[B]噻吩之混合物；

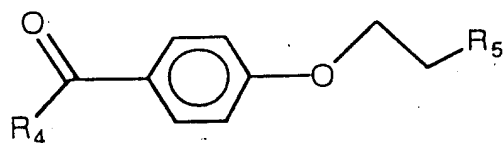


其中 R 基團可為相同或相異，且代表 C_1 - C_6 烷基；

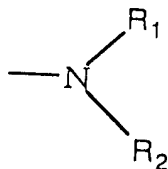
其可具選擇性地去除烷氧基及接著再保護此羰基；

於弗烈多-克雷夫茲 (Friedel-Crafts) 條件下，將經保護之苯并[B]噻吩與下式醢化劑行醢化反應：

六、申請專利範圍

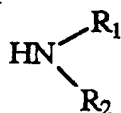


其中 R_5 是 X 或



X 是 氯，溴或 $-SO_2R^1$ ；

且 R_4 是 氯，溴，碘，或活化酯基；當 R_5 是 X 時，將 X 以下式胺取代



且切除羥基保護基。

7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中 R 是甲基。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中多磷酸對磷酸的重量比為由約 10:1 至 1:1。
9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中 R_5 是 $-N(R_1)(R_2)$ 。
10. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中 R_4 是氯基。