(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102164908 B

(45)授权公告日 2013.08.28

(21)申请号 200980137773.1

(22)申请日 2009.09.03

(30)优先权数据

61/100983 2008.09.29 US

61/118759 2008.12.01 US

(85)PCT申请进入国家阶段日

2011.03.25

(86)PCT申请的申请数据

PCT/US2009/055805 2009.09.03

(87)PCT申请的公布数据

WO2010/036497 EN 2010.04.01

(73)专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 J·A·多奇 T·I·理查森

C·A·克拉克 S·A·琼斯

R·J·欣克林 C·W·赫默尔

G·S·路易斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李连涛 郭文洁

(51)Int.Cl.

C07D 333/08(2006.01)

C07D 333/22(2006.01)

C07D 333/28(2006.01)

C07D 333/34(2006.01)

C07D 333/38(2006.01)

A61K 31/381(2006.01)

A61P 19/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1137525 A,1996.12.11, 全文.

CN 1668303 A,2005.09.14, 全文.

CN 1910167 A,2007.02.07, 全文.

CN 101006042 A,2007.07.25, 全文.

审查员 杨志培

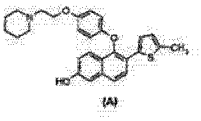
权利要求书2页 说明书48页

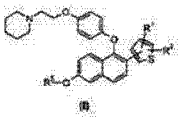
(54)发明名称

用于治疗骨关节炎的选择性雌激素受体调节剂

(57)摘要

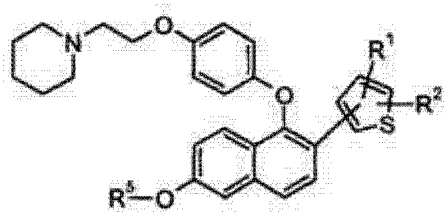
本发明涉及式(A)化合物或其可药用的盐,还涉及式(I)化合物或其可药用的盐。





CN 102164908 B

1. 下式化合物



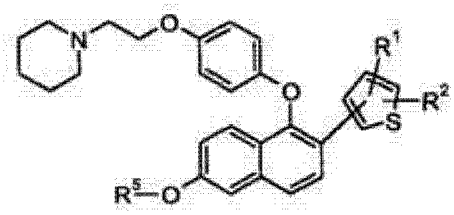
或其可药用的盐，其中

R^1 选自 H，$-C_1-C_4$ 烷基，F，Cl，-CN，和 $-CF_3$；

R^2 选自 H，F 和 CH_3；和

R^5 选自 H 和 CH_3。

2. 权利要求 1 的下式化合物



或其可药用的盐，其中

R^1 选自 H，$-C_1-C_4$ 烷基，F，Cl，和 -CN；

R^2 选自 H，F 和 CH_3；和

R^5 选自 H 和 CH_3。

3. 权利要求 1 或 2 中任一项的化合物，其中 R^5 是 H。

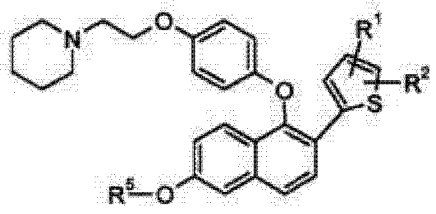
4. 权利要求 1 至 2 中任一项的化合物，其中 R^2 选自 H 和 CH_3。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^2 是 H。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 选自 H，$-CH_3$，$-CH_2CH_3$，$-CH(CH_3)_2$，$-CH_2CH(CH_3)_2$，F，Cl，$-CF_3$，和 -CN。

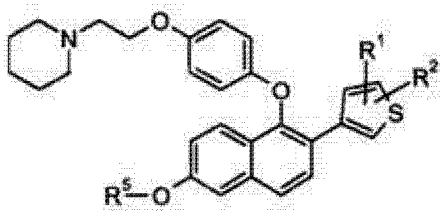
7. 权利要求 6 的化合物，其中 R^1 是 $-CH_3$。

8. 权利要求 1 至 2 中任一项的下式化合物



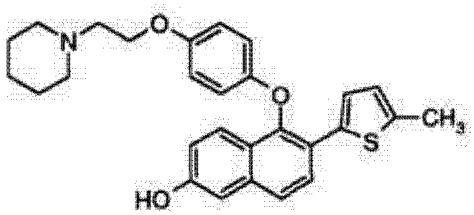
或其可药用的盐。

9. 权利要求 1 至 2 中任一项的下式化合物



或其可药用的盐。

10. 权利要求 1 的化合物，其是下式化合物



或其可药用的盐。

11. 权利要求 1 至 2 中任一项的化合物，其中该化合物是可药用的盐。

12. 权利要求 11 的化合物，其中该盐是盐酸盐。

13. 权利要求 9 的化合物，其中该盐是盐酸盐。

14. 权利要求 10 的化合物，其中该盐是盐酸盐。

15. 药物组合物，其中含有可药用的载体和至少一种权利要求 1 至 14 中任一项的化合物。

16. 权利要求 3 至 12 中任一项的化合物在制备治疗哺乳动物中骨关节炎的药物中的用途。

用于治疗骨关节炎的选择性雌激素受体调节剂

[0001] 大多数用于治疗骨关节炎(“OA”)的市售的治疗药物是以减轻和缓解与 OA 有关的炎症和疼痛为目标。已批准的 OA 治疗剂可能是侵害性的,长期使用失效,并且可能不适合治疗所有患者。对于 OA 患者,希望有新的治疗选择。

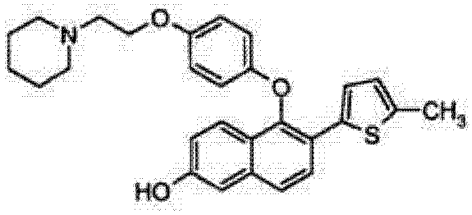
[0002] 业已报道,雌激素和各种选择性雌激素受体调节剂(SERM)的临床前试验在 OA 关节病模型中显示出抑制疾病的活性。很多 SERM 分子是业内人士已知的。已经发现很多已知的 SERM 在骨内具有雌激素激动剂活性,然而,目前尚无 SERM 被批准用于治疗 OA。SERM 分子对各种组织的选择性激动剂或拮抗活性会改变 SERM 的安全和效能特性。例如,在子宫具有激动剂活性的 SERM 分子可能与不良的阴道出血有关。SERM 分子可以在例如骨、乳房和 / 或子宫中具有选择性激动剂和 / 或拮抗剂活性。申请人相信,在子宫内提供有效的拮抗剂活性、而在骨中具有 SERM 激动剂活性的 SERM 化合物,对治疗 OA 会特别理想。对于 OA 征兆或症状具有有益作用,同时又具有合格的安全特性的 SERM 化合物,会是特别有用的可选择的治疗药物。

[0003] 美国专利 5,728,724 (“724 专利”) 公开了具有 [2-(2- 噻吩基)-6- 羟基苯并噻吩 -3- 基][4-[2-(1- 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮结构的 SERM 化合物。据称这些化合物可用于治疗骨质疏松、绝经后综合症、子宫内膜异位症和与 SERM 活性有关的其它病症。但是,该专利未提到这些 SERM 化合物可用于治疗 OA。另外,该 724 专利的 SERM 分子在结构上与本发明化合物截然不同。与 724 专利不同,本发明要求化合物具有一个与萘基骨架连接的氧连接基团。

[0004] 本发明提供一种强效的新的 SERM 化合物。该 SERM 分子则在子宫具有选择性雌激素拮抗作用,为用于治疗 OA 提供了特别理想的药理特性。另外,这种选择性 SERM 可为在治疗 OA 中的应用提供理想的安全特性。

[0005] 本发明涉及下式化合物

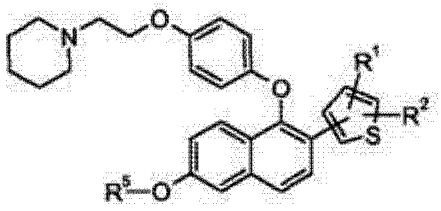
[0006]



[0007] 或其可药用的盐。

[0008] 在另一实施方案中,本发明提供式 I 化合物 :

[0009]



[0010] 或其可药用的盐 ;其中

[0011] R^1选自H，$-C_1-C_4$烷基，F，Cl，-CN，$-C(O)R^3$，$-(C_1-C_3$ 烷基$)OH$，$-OCH_3$，$-S(O)_2R^4$，$-S(O)CH_3$，$-CF_3$和 $-S(C_1-C_3$ 烷基$)$；

[0012] R^2选自H，F和CH_3；

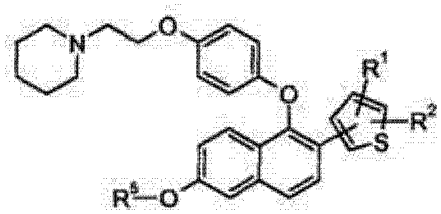
[0013] R^3选自OH，$-OCH_3$，$-NH(C_0-C_2$ 烷基$)$，CH_3，$-N(CH_3)_2$；

[0014] R^4选自$-C_1-C_4$烷基，$-N(CH_3)_2$和$-CF_3$；和

[0015] R^5选自H和CH_3。

[0016] 在另一实施方案中，本发明提供式I化合物：

[0017]



[0018] 或其可药用的盐；其中

[0019] R^1选自H，$-C_1-C_4$烷基，F，Cl，-CN，$-C(O)R^3$，$-(C_1-C_3$ 烷基$)OH$，$-OCH_3$，$-S(O)_2R^4$，$-S(O)CH_3$和$-S(C_1-C_3$烷基$)$；

[0020] R^2选自H，F和CH_3；

[0021] R^3选自OH，$-OCH_3$，$-NH(C_0-C_2$烷基$)$，CH_3，$-N(CH_3)_2$；

[0022] R^4选自C_1-C_4烷基，$-N(CH_3)_2$和CF_3；和

[0023] R^5选自H和CH_3。

[0024] 在另一实施方案中，本发明提供式I化合物或其可药用的盐，其中：

[0025] R^1选自H，$-C_1-C_4$烷基，F，Cl，-CN，$-C(O)R^3$，$-S(O)_2R^4$，$-S(O)CH_3$，$-SCH_3$，和$-CF_3$；

[0026] R^2选自H和CH_3；

[0027] R^3选自CH_3，$-N(CH_3)_2$和$-OCH_3$；

[0028] R^4选自C_1-C_3烷基；和

[0029] R^5选自H和CH_3。

[0030] 在另一实施方案中，本发明提供式I化合物或其可药用的盐，其中：

[0031] R^1选自以下基团：H，$-CH_3$，$-CH_2CH_3$，$-CH(CH_3)_2$，$-CH_2CH(CH_3)_2$，F，Cl，-CN，$-C(O)CH_3$，$-C(O)N(CH_3)_2$，$-C(O)OCH_3$，$-S(O)_2CH(CH_3)_2$，$-S(O)_2CH_2CH_3$，$-S(O)_2CH_3$，$-S(O)CH_3$，$-CF_3$，和$-SCH_3$；

[0032] R^2选自H和CH_3；和

[0033] R^5是H。

[0034] 在另一实施方案中，本发明提供式I化合物或其可药用的盐，其中：

[0035] R^1选自以下基团：H，$-CH_3$，$-CH_2CH_3$，$-CH(CH_3)_2$，$-CH_2CH(CH_3)_2$，F，Cl，-CN，$-C(O)CH_3$，$-C(O)N(CH_3)_2$，$-C(O)OCH_3$，$-S(O)_2CH(CH_3)_2$，$-S(O)_2CH_2CH_3$，$-S(O)_2CH_3$，$-S(O)CH_3$，$-CF_3$，和$-SCH_3$；

[0036] R^2是H；和

[0037] R^5是H。

[0038] 在另一实施方案中，本发明提供式 I 化合物或其可药用的盐，其中：

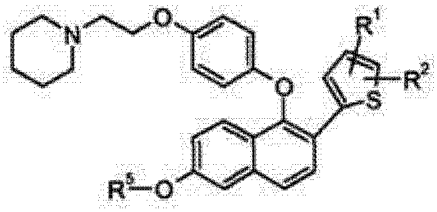
[0039] R^1 是 $-CH_3$；

[0040] R^2 是 $-CH_3$；和

[0041] R^5 是 H。

[0042] 在另一实施方案中，本发明涉及作为 2- 噻吩的式 I 化合物：

[0043]



[0044] 或其可药用的盐；其中

[0045] R^1 选自 H，$-C_1-C_4$ 烷基，F，Cl，-CN，$-C(O)R^3$，$-(C_1-C_3$ 烷基）OH，$-OCH_3$，$-S(O)_2R^4$，$-S(O)CH_3$，$-CF_3$ 和 $-S(C_1-C_3$ 烷基）；

[0046] R^2 选自 H，F 和 CH_3；

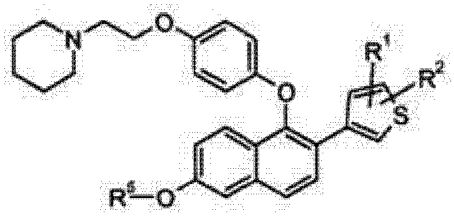
[0047] R^3 选自 OH，$-OCH_3$，$-NH(C_0-C_2$ 烷基），CH_3，$-N(CH_3)_2$；

[0048] R^4 选自 $-C_1-C_4$ 烷基，$-N(CH_3)_2$ 和 $-CF_3$；和

[0049] R^5 选自 H 和 CH_3。

[0050] 在另一实施方案中，本发明提供作为 3- 噻吩的式 I 化合物：

[0051]



[0052] 或其可药用的盐；其中

[0053] R^1 选自 H，$-C_1-C_4$ 烷基，F，Cl，-CN，$-C(O)R^3$，$-(C_1-C_3$ 烷基）OH，$-OCH_3$，$-S(O)_2R^4$，$-S(O)CH_3$，$-CF_3$ 和 $-S(C_1-C_3$ 烷基）；

[0054] R^2 选自 H，F 和 CH_3；

[0055] R^3 选自 OH，$-OCH_3$，$-NH(C_0-C_2$ 烷基），CH_3，$-N(CH_3)_2$；

[0056] R^4 选自 $-C_1-C_4$ 烷基，$-N(CH_3)_2$ 和 $-CF_3$；和

[0057] R^5 选自 H 和 CH_3。

[0058] 本发明的又一实施方案提供了一种治疗哺乳动物中骨关节炎的方法，包括向哺乳动物施用本发明化合物的步骤。

[0059] 在另一实施方案中，本发明还涉及药物组合物，其中含有本发明化合物或其可药用的盐，以及可药用的载体。

[0060] 另外，本发明涉及可作为药物使用的本发明化合物。再者，本发明涉及用于治疗骨关节炎的本发明化合物，以及本发明化合物在制造用于治疗骨关节炎的药物中的应用。

[0061] “可药用的盐”是指被认为可用于临床和 / 或兽医用途的本发明化合物的盐。这些盐可以用本领域专业人员已知的方法制备。可药用的盐及制备它们的常用方法在本领域是

众所周知的。例如见,P. Stahl, 等, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, 等, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, 1977年1月。本发明化合物优选被制备成以各种途径给药的药物组合物。术语"可药用的载体"是指药学上与组合物中其它成分相容的载体、稀释剂、赋形剂和盐。最优选这些组合物是用于口服给药。可药用的组合物及其制备方法在本领域是众所周知的。例如见Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro等编著,第19版,Mack Publishing Co., 1995)。优选的可药用盐包括盐酸盐、甲磺酸盐和甲基苯磺酸盐。盐酸盐和甲基苯磺酸盐是特别优选的可药用盐。

[0062] 骨关节炎(以后称"OA")是一种影响关节的慢性变性疾病。OA的症状是例如,显著疼痛、机能受限和与受影响的关节有关的失能。

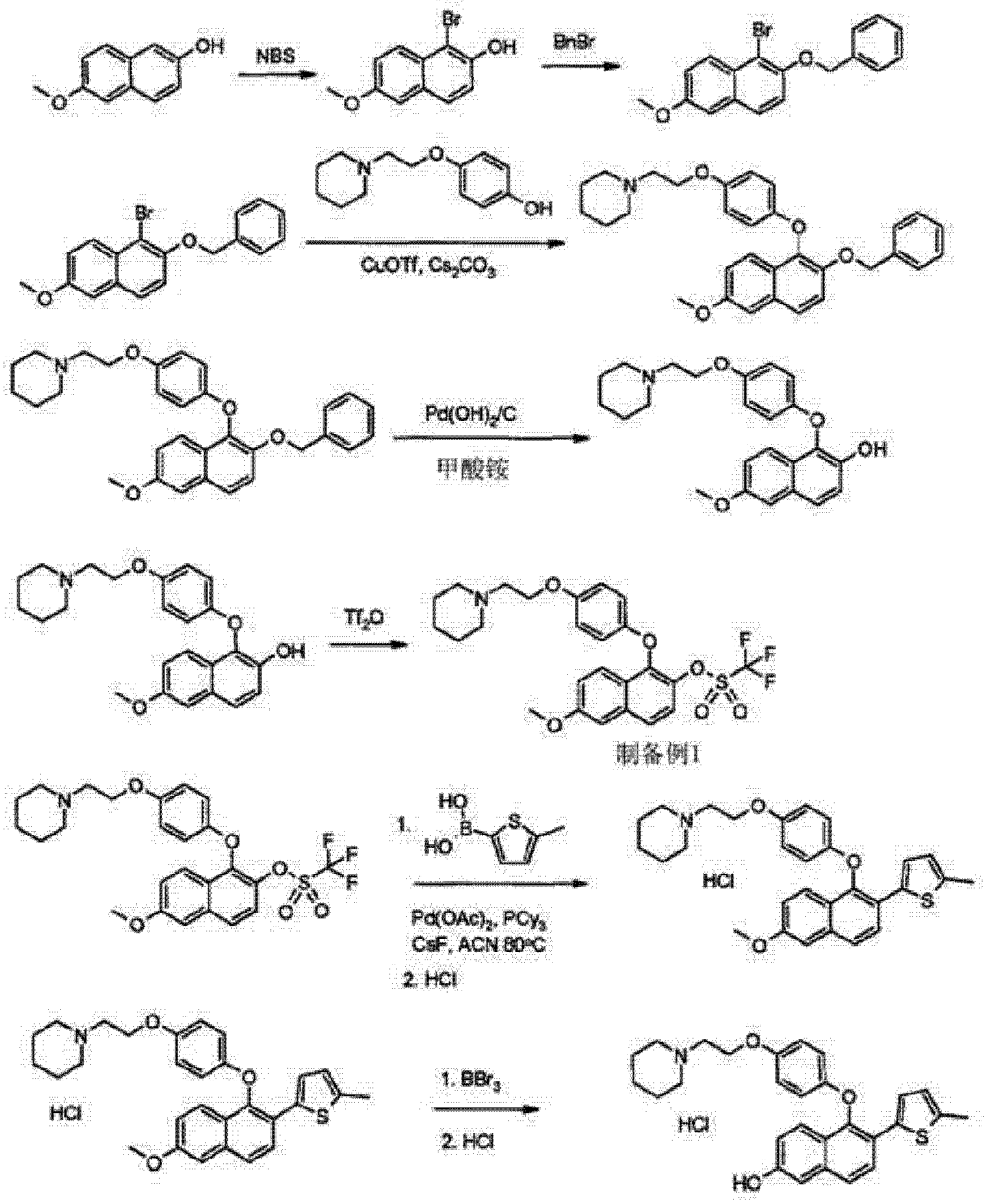
[0063] 迄今为止,进行了两项关于一种已知的SERM雷洛昔芬用于OA的研究。第一项研究是一项前瞻性非安慰剂对照观察研究,该研究证实,使用雷洛昔芬大大降低了在多个骨骼部位报告疼痛的频率,减少了镇痛药的使用,并改善了睡眠质量。在第二项研究中,雷洛昔芬治疗在进行一年之后在临床疗效方面产生小的但是明显的改进(WOMAC评分减小15%)。雷洛昔芬和另一种SERM左美洛昔芬还都显示出大大减小尿中的CTX-II含量,它是软骨中II型胶原转换的标志物。具有能用于治疗OA的特殊选择性特点的新的SERM化合物是人们所期望的。

[0064] 本发明化合物能够用方案A中示例说明的和如实施例中所述的方法制备。制备例和实施例用ChemDraw Ultra版本10.0和Symyx® Draw版本3.1命名。

[0065] 在本文中的方案、制备例、实施例和步骤中使用的术语和缩写,除非另外指定,均具有其通常含义。例如,在本文中使用时,以下术语具有所指出的含义:"NBS"是N-溴代丁二酰亚胺,"BnBr"是苄基溴,"Cs_2CO_3"是碳酸铯,"CuOTf"是三氟甲磺酸铜,"Tf_2O"是三氟甲磺酸酐,"$Pd(OH)_2/C$"是碳载$Pd(OH)_2$,"$Pd(OAc)_2$"是乙酸钯,"PCy_3"是三环己基膦,"ACN"是乙腈,"CsF"是氟化铯,"BBr_3"是三溴化硼,"DMF"是二甲基甲酰胺,"nBuLi"是正丁基锂,"THF"是四氢呋喃,"Et_3SiH"是三乙基硅烷,"TFA"是三氟乙酸,"$POCl_3$"是磷酰氯,"$MgSO_4$"是硫酸镁,"NH_4OH"是氢氧化铵,"Na_2SO_4"是硫酸钠,"$Pd(dppf)Cl_2$"是(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II),"dppf"是1,1'-双(二苯基膦)二茂铁,"KOAc"是乙酸钾,"DCM"是二氯甲烷,"DIPEA"是二异丙基乙胺,"TFAA"是2,2,2-三氟乙酸酐,"n-BuLi"是正丁基锂,"mCPBA"是间氯过苯甲酸,"$Pd(PPH_3)_4$"是四(三苯基膦)钯,"TEA"是三乙胺,"DMAC"是N,N-二甲基乙酰胺,"TBAI"是碘化四-N-丁基铵,"DMAP"是4-二甲基氨基吡啶,"$NaClO_2$"是次氯酸钠,"DDQ"是2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌,"DMSO"是二甲基亚砜,"SCX"是强阳离子交换,"LRMS"是低分辨质谱法,"DSC"是差示扫描量热法,"MP"是熔点。

[0066] 方案A

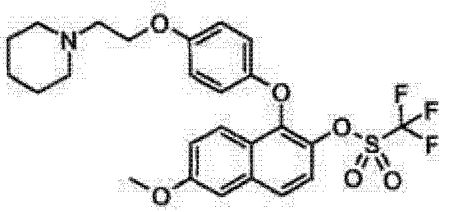
[0067]



[0068] 制备例 1

[0069] 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯的合成

[0070]



[0071] 在环境温度下向二甲基甲酰胺(DMF,250 mL)中加入 6- 甲氧基萘 -2- 酚(20 g,114.8 mmol),接着在 30 分钟内加入 N- 溴代丁二酰亚胺(NBS,21.5 g,120 mmol)。45 分钟后,用水(800 mL)稀释,收集沉淀并干燥之,得到 25.5 g(87%)1- 溴 -6- 甲氧基萘 -2- 酚。

[0072] 向 DMF（800 ml）中加入 1- 溴 -6- 甲氧基萘 -2- 酚 (66.7 g, 264 mmol)、碳酸钾 (K_2CO_3, 40.0 g, 290 mmol) 和苄基溴 (49.6 g, 290 mmol)。在环境温度下搅拌该混合物 1 小时。加水 (400 ml) 使产物沉淀。收集沉淀，用庚烷 (3 × 125 ml) 洗滤饼，然后干燥，得到 2- 苄氧基 -1- 溴 -6- 甲氧基萘（83.7 g, 98.9 mmol）。

[0073] 将甲苯（200 ml）、2- 苄氧基 -1- 溴 -6- 甲氧基萘（30 g，87.4 mmol）、4-(2- 哌啶 -1- 基乙氧基）苯酚（23.2 g，105 mmol）和碳酸铯（34.4 g, 105 mmol）混合。将此混合物加热回流，蒸馏除去一部分甲苯（100 ml）。向反应混合物中加入乙酸乙酯（390 mg, 4.37 mmol）和三氟甲磺酸铜 - 苯络合物（2.20 g, 4.37 mmol），搅拌 5 分钟。蒸馏除去溶剂，将形成的残留物加热至 174℃ 1.5 小时。将残留物溶在乙酸乙酯（200 ml）和盐酸（1N，90 ml）的混合物中。分离和浓缩该有机溶液至得到残留物。用硅胶色谱法将该残留物纯化，得到 1-{2-[4-(2- 苄氧基 -6- 甲氧基萘 -1- 基氧）苯氧基］乙基｝哌啶（12.4 g, 26.2 mmol）。

[0074] 向甲醇 / 乙酸乙酯混合物（1:1，490 ml）中加入 1-{2-[4-(2- 苄氧基 -6- 甲氧基萘 -1- 基氧）苯氧基］乙基｝哌啶（12.4 g, 25.5 mmol），加热至形成溶液。撤除热源，加入甲酸铵（4.83 g, 76.6 mmol）和碳载 $Pd(OH)_2$ (20% w/w, 1.58 g, 1.12 mmol)。将该溶液回流 50 分钟后过滤。将滤液浓缩，得到 6- 甲氧基 -1-[4-(2- 哌啶 -1- 基乙氧基）苯氧基］萘 -2- 酚 (9,9 g, 25.1 mmol)。

[0075] 将二氯甲烷（290 ml）、三乙胺（3.08 g, 30.4 mmol）和 6- 甲氧基 -1-[4-(2- 哌啶 -1- 基乙氧基）苯氧基］萘 -2- 酚（9.2 g, 23.4 g）冷却至 -50℃，加入三氟甲磺酸酐（7.26 g, 25.7 mmol）。将形成的混合物在 -50℃搅拌 2 小时，然后温热至环境温度，再搅拌 1 小时。加热水（150 ml）分离有机溶液。用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液洗该有机溶液，然后干燥，浓缩成残留物。将残留物用乙醚 - 己烷结晶，得到标题化合物（11.2 g, 21.27 mmol）。LRMS(m/z):526(M+1)。

[0076] 制备例 2

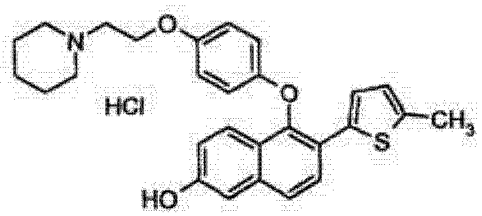
[0077] 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5- 甲基噻吩 -2- 基）萘 -1- 基氧）苯氧基）乙基）哌啶盐酸盐的合成

[0078] 将 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基）乙氧基）苯氧基）萘 -2- 基三氟甲磺酸酯（398.8 g, 758.8 mmol）、5- 甲基 -2- 噻吩硼酸（224 g, 1.58 mol）和氟化铯（300 g, 1.97 mmol）悬浮在乙腈（12 L）中。经由气体进入管将形成的悬浮液于 50℃加热下脱气 30 分钟。用三环己基膦（8 g, 28.5 mmol）处理该混合物并脱气 10 分钟，然后用乙酸钯（II）（4 g, 17.8 mmol）处理，再脱气 5 分钟，在 80℃搅拌过夜。加入三环己基膦（8 g, 28.5 mmol）和乙酸钯 (II) (4 g, 17.8 mmol)，将混合物再加热 8 小时，然后使溶液慢慢冷却过夜。将冷却的溶液经由大的玻璃砂漏斗过滤，浓缩滤液。将残留物和滤饼在水（4 L）和乙酸乙酯（8 L）中浆化，然后转移至分液漏斗中，用碳酸氢钠饱和水溶液（300 g, 3.57 mol）处理。激烈搅拌 10 分钟后分层。有机层用碳酸氢钠饱和水溶液、盐水洗，用 $MgSO_4$ 干燥过夜。将混合物过滤，用 HCl（4N 二噁烷溶液，200 mL，800 mmol）处理滤液。搅拌所形成的浆体 60 分钟后过滤，得到标题化合物（352 g, 690.06 mmol）。LRMS(m/z):474(M+1-HCl)。

[0079] 实施例 1

[0080] 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基）-5-(4-(2-(哌啶 -1- 基）乙氧基）苯氧基）萘 -2- 酚盐酸盐的合成

[0081]



[0082] 配制 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5- 甲基噻吩 -2- 基) 萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶盐酸盐 (346.9 g, 680.07 mmol) 在二氯甲烷 (12 L) 中的溶液并冷却至约 3℃。将三溴化硼 (1 M 二氯甲烷溶液,301.4 mL,3.19 mol) 经由导管在 20 分钟内加入所形成的溶液中。在 0℃搅拌该混合物 90 分钟。将该混合物倒在碎冰上,于 30 分钟内用碳酸氢钠 (1 kg, 11.90 mol) 分批处理。将形成的浆体过滤,得到深色的滤饼。将滤液转移到分液漏斗中,分离该溶液并将有机溶液浓缩。将残留物与滤饼合并,在 20% 异丙醇 / 氯仿 (约 6 升) 中浆化,与含 200 g 碳酸氢钠的水 (4 L) 一起搅拌 3 小时。分层,有机层用盐水洗,干燥 ($MgSO_4$),过滤后蒸发,得到 324 g 灰白色固体。将形成的固体用硅胶色谱法纯化,得到 281 g 浅黄色粉末。将该固体在四氢呋喃 (11 L,135.18 mol) 中搅拌并用 S- 三胺 (S-Triamine) (446 g, 2.05 mol)。搅拌过夜后,经硅藻土过滤,将滤液浓缩成白色粉末。将粉末在四氢呋喃 (11 L,135.18 mol) 中搅拌,再次用 S- 三胺 (357 g, 1.64 mol) 处理。搅拌整个周末之后,经硅藻土过滤,将滤液浓缩成白色粉末。室温下将得到的白色固体悬浮在甲醇 (5 L) 中。在另一只容器中将 HCl (12 N 水溶液,85 ml,1.04 mol) 一次全加到甲醇 (2 L) 中。将此溶液加到上述浆体中并搅拌 1 小时。将此混合物冷却至约 2℃,搅拌 1 小时。将得到的混合物过滤,得到奶油色的粉末。将该粉末在真空下于 85℃干燥过夜,得到标题化合物 (258 g, 520.0 mmol)。LRMS(m/z): 460(M+1-HCl)。MP (DSC) =248.82℃。

[0083] 制备例 66

[0084] 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基)-5-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 酚的合成

[0085] 将 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5- 甲基噻吩 -2- 基) 萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶盐酸盐 (5.15 g, 10.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (340 mL) 中。将得到的溶液冷却至 0℃。在另一容器中氮气下将净的三溴化硼 (3.9 mL,40.4 mmol) 与二氯甲烷 (36.5 mL) 混合,形成的三溴化硼溶液加到上述的冷却溶液中。将形成的混合物在 0℃下搅拌 2.5 小时。用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭该混合物的反应,使其温热至室温。分层,用 20% 的甲醇 / 二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取水层。将合并的有机溶液浓缩,得到固体。将该固体在甲醇 (234 mL) 中浆化,加入 HCl (1 N 水溶液,10.8 mL)。将得到的溶液加到一只 SCX 酸性离子交换柱上。用 40% 的甲醇 / 二氯甲烷冲洗柱子,然后用 40% 的 7 M 氨 - 甲醇溶液 / 二氯甲烷洗脱。将含氨的洗脱液浓缩,得到标题化合物 (4.54 g, 9.88 mmol)。LRMS(m/z) :460(M+1)。

[0086] 制备例 67

[0087] 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基)-5-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 酚甲磺酸盐的合成

[0088] 在小瓶内放入 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基)-5-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 酚 (105.7 mg,0.23 mmol)。加入乙酸乙酯 (2 mL) 和甲磺酸 (18 μL)。在搅拌下将

形成的混合物温热至约 60℃，向形成的焦橙色溶液中加入四氢呋喃（1 mL），小瓶底部形成一些深褐色胶状物。将形成的溶液超声 15 分钟。小心地将烧瓶上形成的胶状物上的悬浮液倒出。利用抽气过滤，仔细地收集形成的固体，用戊烷（2 × 2 mL）洗形成的滤饼。将得到的固体在 40℃的真空箱中干燥过夜，得到标题化合物。MP（DSC）=161.90℃。

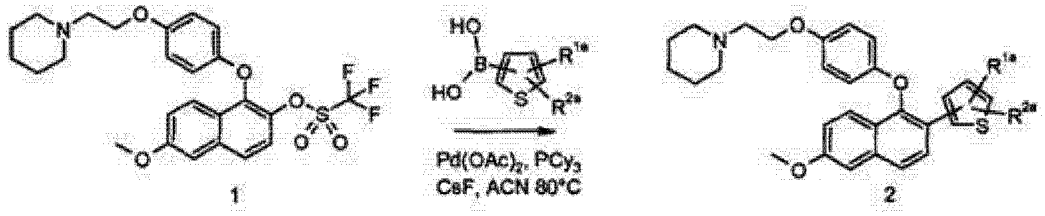
[0089] 制备例 68

[0090] 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基)-5-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 酚 4- 甲基苯磺酸盐的合成

[0091] 在小瓶内放入 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基)-5-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 酚 (103.4 mg, 0.22 mmol)。加入乙酸乙酯（4 mL）和对甲苯磺酸（52 mg, 0.30 mmol）并在约 60℃下搅拌。加入四氢呋喃使溶液澄清，超声 15 分钟。小心地倒出在烧瓶上形成的胶状物之上的悬浮液。将该悬浮液过滤，得到很浅的粉红色固体滤饼。用戊烷（2 × 2 mL）洗滤饼，在 40℃真空烧箱中干燥过夜，得到标题化合物。MP(DSC)=136.24℃。

[0092] 方案 B

[0093]

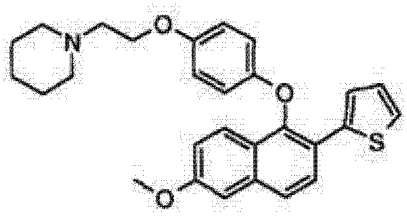


[0094] 在方案 B 中，任选取代的噻吩硼酸与式 1 化合物偶合，形成式 2 化合物，其中 R^{1a} 选自 H、$-C_1-C_4$ 烷基、F、Cl、-CN 和 $-C(O)R^3$，R^{2a} 选自 H、F 和 CH_3。最好是，R^{1a} 是 H、Cl、$-C(O)CH_3$、CH_3、CN，R^{2a} 是 H 或 CH_3。

[0095] 制备例 3

[0096] 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(噻吩 -2- 基) 萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶

[0097]



[0098] 将 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯 (6.0 g, 11.4 mmol)、噻吩 -2- 硼酸（4.4 g, 34.3 mmol）、三环己基膦（1.1 g, 4.0 mmol）、乙酸钯（II）（0.51 g, 2.3 mmol）、氟化铯（15.6 g, 102.8 mmol）和乙腈（150 mL，用氮脱气 30 分钟）在圆底烧瓶中于氮气下混合。将形成的混合物温热至 80℃并搅拌 40 分钟。滤出固体，用乙腈洗。将滤液和洗液合并，减压浓缩。将残留物溶于甲醇，加到一只 SCX 酸性离子交换柱上。用甲醇冲洗柱子，然后用 2M 的氨 / 甲醇洗脱。将含氨的洗脱液减压浓缩，得到浅褐色固体。用硅胶快速色谱法将该固体纯化，得到标题化合物（3.88 g, 8.4 mmol）。

[0099]

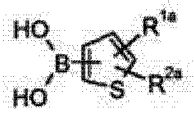
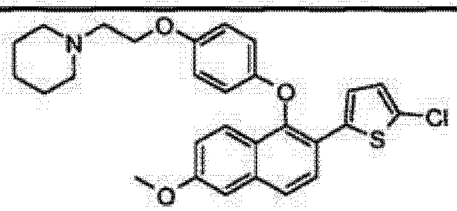
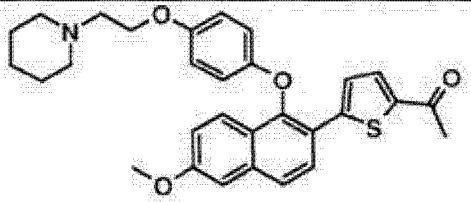
^{1}H NMR (d_6-DMSO)

δ1.29 (dd, J= 5.9, 11.2 Hz, 2H), 1.43-1.37 (m, 5H), 2.32 (s, 4H), 2.52 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 7.37 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.76 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 8.8 Hz, 1H).

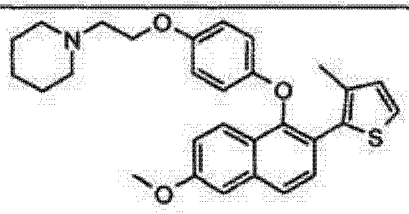
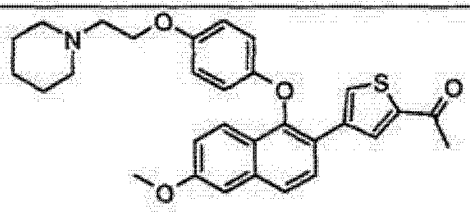
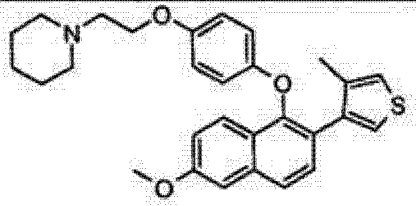
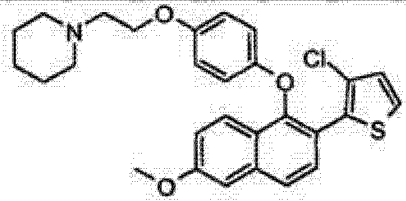
[0100] 表 1 中的制备例可以基本上按照制备例 3 中所述，用列出的试剂（第 3 列）代替噻吩 -2- 硼酸来制备。

[0101] 表 I

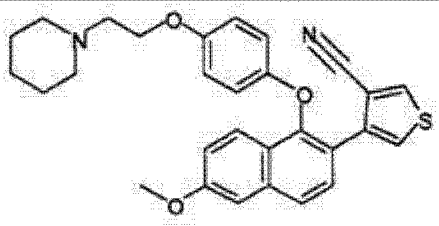
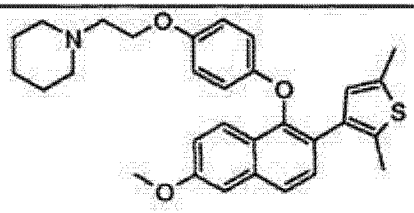
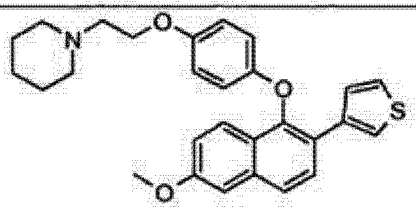
[0102]

制备例	结构和化学名称	试剂 
4	 1-(2-(4-(2-(5-氯噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	5-氯噻吩-2-基硼酸
5	 1-(5-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基）苯氧基）萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮	5-乙酰基噻吩-2-基硼酸

[0103]

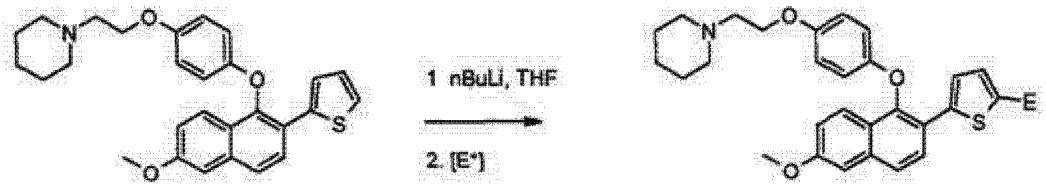
6	 1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(3-甲基噻吩-2-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	3-甲基噻吩-2-基硼酸
7	 1-(4-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮	5-乙酰基噻吩-3-基硼酸
8	 1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(4-甲基噻吩-3-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	4-甲基噻吩-3-基硼酸
9	 1-(2-(4-(2-(3-氯噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	3-氯噻吩-2-基硼酸

[0104]

10	 4-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈	3-氰基噻吩-2-基硼酸
11	 1-(2-(4-(2-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	2,5-二甲基噻吩-3-基硼酸
12	 1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(噻吩-3-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	噻吩-3-基硼酸

[0105] 方案 C

[0106]



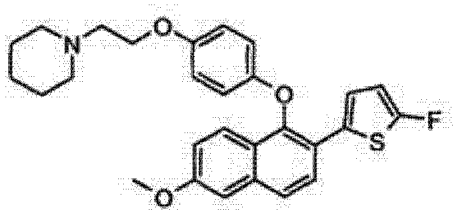
3 4

[0107] 在方式 C 中，式 3 化合物先被转化成有机锂化物，然后加入到亲电子试剂（[E^+]）中，形成式 4 化合物，其中 E 是 -F，-C(O)OH，-S-CH_3，-S-$CH(CH_3)_2$，-S-CH_2CH_3，-C(O)$N(CH_3)_2$，-CH_2CH_3，-$C(CH_3)_2$-OH 或 -$CH_2CH(CH_3)_2$。

[0108] 制备例 13

[0109] 1-(2-(4-(2-(5- 氟噻吩 -2- 基)-6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶

[0110]

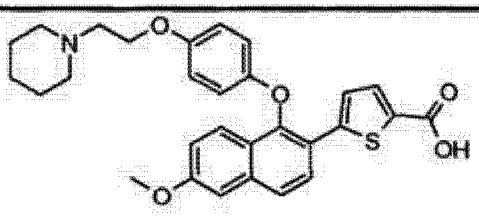
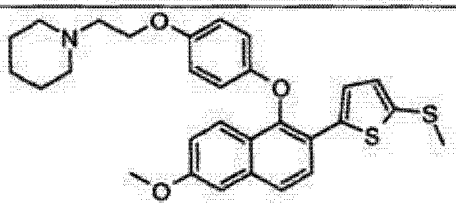
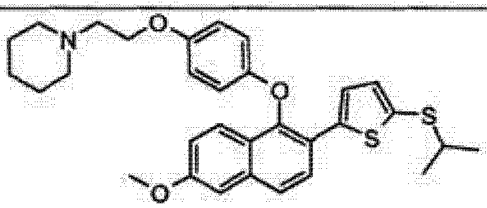
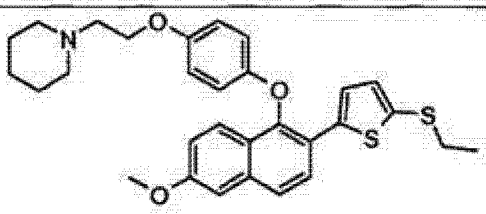


[0111] 在氩气下向一只螺纹盖的小瓶中加入 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(噻吩 -2- 基) 萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶 (153 mg, 0.4 mmol) 和四氢呋喃 (3.3 mL)。将形成的溶液冷却至 -78℃,逐滴加入正丁基锂(1.6 M 己烷溶液,230 μL,0.4 mmol)。将形成的溶液温热至 0℃,搅拌 30 分钟。加入 N- 氟代苯磺酰亚胺(210.0 mg, 0.6 mmol)在四氢呋喃(500 μL)中的溶液。使形成的混合物温热至室温并搅拌 2 小时。加入 1M HCl,用乙醚稀释,流过一只 SCX 酸性离子交换柱。用甲醇冲洗柱子,然后用 2M 的氨 / 甲醇洗脱所要的物质。将含氨的洗脱液浓缩,得到黄色固体。将该黄色固体在硅胶快速色谱柱上纯化,得到标题化合物(59.0 mg, 0.1 mmol);质谱 (m/z): 478(M+1)。

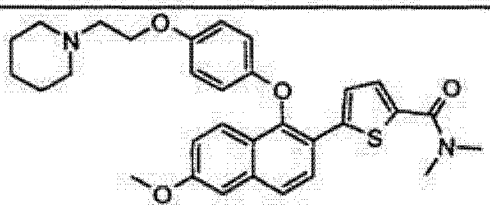
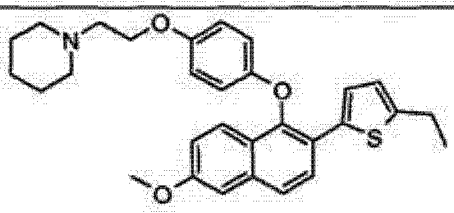
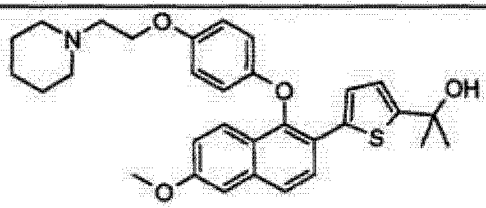
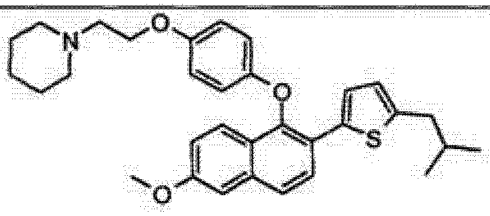
[0112] 表 II 中的制备例可以基本上按照制备例 13 中所述,使用列出的试剂(第三列)代替 N- 氟代苯磺酰亚胺制备。

[0113] 表 II

[0114]

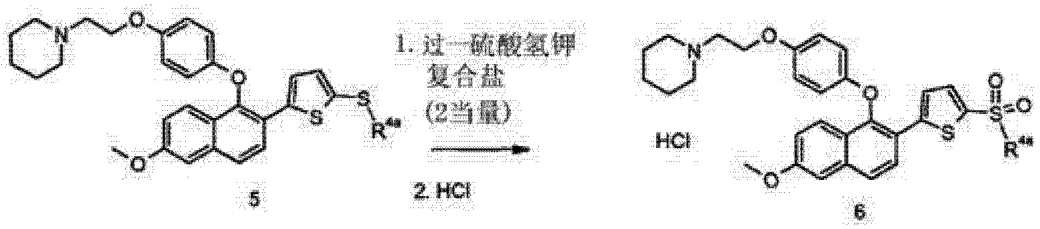
制备例	化学名称	试剂 [E+]
14	 5-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-羧酸	二氧化碳
15	 1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(5-(甲硫基)噻吩-2-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	二甲二硫化物
16	 1-(2-(4-(2-(5-(异丙硫基)噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	二异丙基二硫化物
17	 1-(2-(4-(2-(5-(乙硫基)噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	二乙基二硫化物

[0115]

18	 5-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)-N,N-二甲基噻吩-2-甲酰胺	N,N-二甲基氯甲酰胺
19	 1-(2-(4-(2-(5-乙基噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	碘乙烷
20	 2-(5-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)丙-2-醇	丙酮
21	 1-(2-(4-(2-(5-异丁基噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	1-碘代-2-甲基丙烷

[0116] 方案 D

[0117]

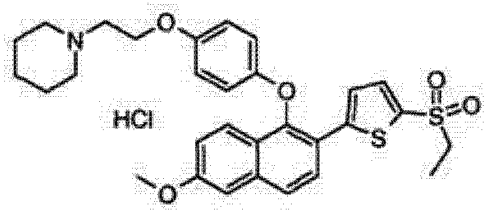


[0118] 在方案 D 中，式 5 化合物用 2 当量的过一硫酸氢钾复合盐氧化，形成式 6 化合物，其中 R^{4a} 是 $-CH_3$，$-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$。

[0119] 制备例 22

[0120] 1-(2-(4-(2-(5-(乙磺酰基) 噻吩 -2- 基)-6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶盐酸盐

[0121]

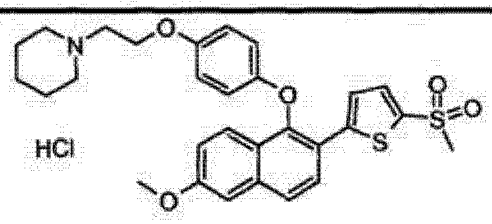
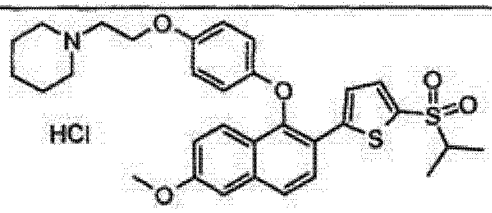


[0122] 在氮气下向圆底烧瓶中加入 1-(2-(4-(2-(5-(乙硫基) 噻吩 -2- 基)-6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶 (226 mg, 0.43 mmol)、四氢呋喃 (8.7 mL) 和甲醇 (8.7 mL)。将形成的溶液冷却至 0℃，加入过一硫酸氢钾复合盐 (535 mg, 0.87 mmol) 的水 (4.5 mL) 溶液。将得到的混合物在 0℃搅拌 30 分钟，温热至室温并搅拌 1 小时。将该混合物加在一只 SCX 酸性离子交换柱上。用甲醇和二氯甲烷的 1:1 混合物冲洗柱子，然后用 2M 的氨 / 甲醇与二氯甲烷的 1:1 混合物洗脱。将含氨的洗脱液减压浓缩，得到灰白色泡沫体。将该泡沫体溶于二氯甲烷，用 HCl （1M 乙醚溶液，900 μL）处理。将形成的混合物减压浓缩，得到标题化合物（142 mg, 0.24 mmol）；质谱 (m/z): 552 (M+1-HCl)。

[0123] 表 III 中的制备例可以基本上如制备例 22 中所述，用列出的试剂（第三列）代替 1-(2-(4-(2-(5- 乙硫基) 噻吩 -2- 基)-6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基)哌啶制备。

[0124] 表 III

[0125]

制备例	化学名称	作为试剂使用的制备例
23	 1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(5-(甲磺酰基)噻吩-2-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶盐酸盐	15
24	 1-(2-(4-(2-(5-(异丙基磺酰基)噻吩-2-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶盐酸盐	16

[0126] 方案 E

[0127]

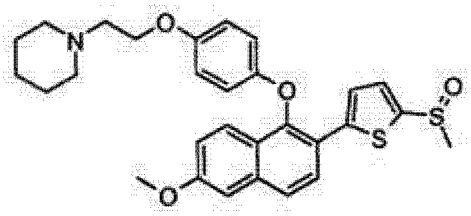


[0128] 在方案 E 中，式 7 化合物用一当量的过一硫酸氢钾复合盐氧化，形成式 8 化合物。

[0129] 制备例 25

[0130] 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5-(甲基亚磺酰) 噻吩 -2- 基) 萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶

[0131]

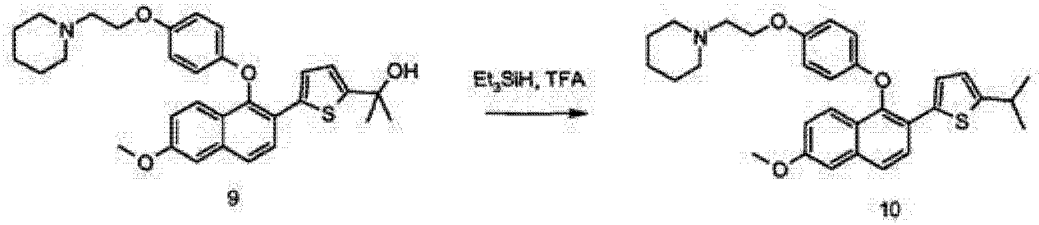


[0132] 在氮气下向圆底烧瓶中加入 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5-(甲硫基) 噻吩 -2- 基) 萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶 (84 mg, 0.17 mmol)、四氢呋喃 (3.3 mL) 和甲醇 (3.3 mL)。将形成的溶液冷却至 0℃，加入过一硫酸氢钾复合盐 (102 mg, 0.17 mmol) 在水 (1.7 mL) 中的溶液。在 0℃搅拌所形成的混合物 30 分钟。将该混合物加在 SCX 酸性离子交换柱

上。用 1:1 的甲醇 :二氯甲烷冲洗柱子,用 2M 的氨 / 甲醇与二氯甲烷的 1:1 混合物洗脱。将含氨的洗脱液减压浓缩,得到标题化合物 (87 mg, 0.17 mmol) ;质谱 (m/z): 522 (M+1)。

[0133] 方案 F

[0134]

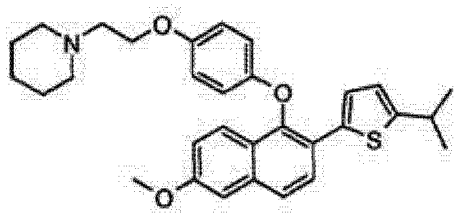


[0135] 在方案 F 中,式 9 化合物被还原成式 10 化合物。

[0136] 制备例 26

[0137] 1-(2-(4-(2-(5- 异丙基噻吩 -2- 基)-6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶

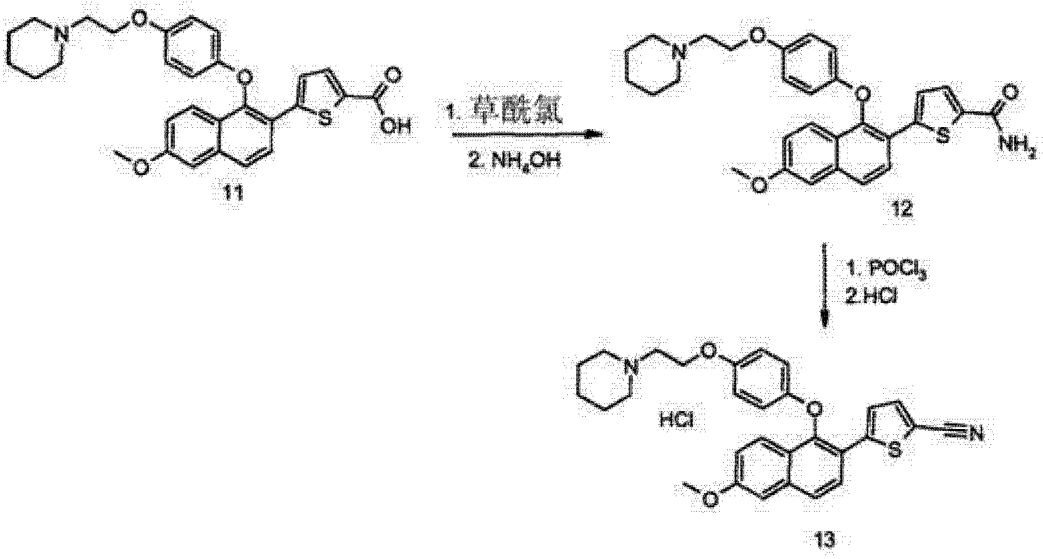
[0138]



[0139] 在氩气下向一只圆底烧瓶中加入 2-(5-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 基) 丙 -2- 醇 (84 mg, 0.16 mmol)、三乙基硅烷 (1.7 mL) 和二氯甲烷 (0.85 mL)。加入三氟乙酸 (0.81 mL),将形成的混合物搅拌 45 分钟。将该混合物加在一只 SCX 酸性离子交换柱上。用 1:2 的甲醇 :二氯甲烷冲洗柱子,用 2M 的氨 / 甲醇与二氯甲烷的 1:2 混合物洗脱。将含氨的洗脱液减压浓缩,得到标题化合物 (73.1 mg, 0.15 mmol) ;质谱 (m/z): 502 (M+1)。

[0140] 方案 G

[0141]

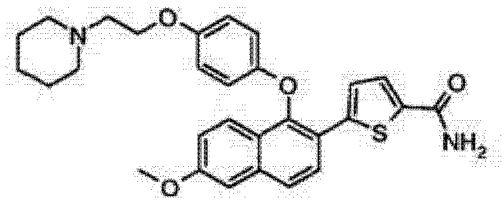


[0142] 在方案 G 中，式 II 化合物先被转化成酰氯，然后用氢氧化铵处理形成式 12 化合物的酰胺。接着将该式 12 化合物脱水，然后形成盐酸盐，得到式 13 化合物。

[0143] 制备例 27

[0144] 5-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 甲酰胺

[0145]



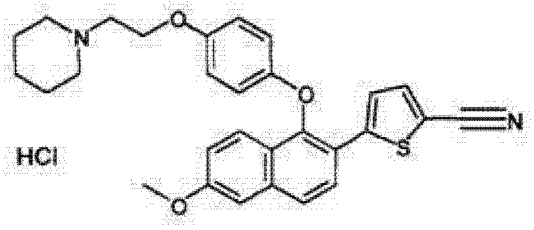
[0146] 在氮气下向一只圆底烧瓶中加入 5-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 羧酸 (86 mg, 0.2 mmol) 和二氯甲烷 (2.4 mL)。将该悬浮液冷却至 0℃，依次加入草酰氯 (22.2 μL，0.3 mmol) 和二甲基甲酰胺 (30.0 μL)。将形成的混合物温热至室温并搅拌 30 分钟。减压浓缩，得到黄色固体。向该固体加四氢呋喃 (2.5 mL)，向形成的悬浮液中加入氨 (12.1M 水溶液，3 mL，36.4 mmol) 在四氢呋喃 (5.7 mL) 中的溶液。搅拌所形成的溶液 30 分钟，然后用乙醚稀释。分层，将有机层干燥 (Na_2SO_4)，过滤和减压浓缩，得到棕色固体。将得到的固体溶于甲醇，加在一只 SCX 酸性离子交换柱上。用甲醇冲洗柱子，然后用 2M 的氨 / 甲醇洗脱所要的物质。将含氨的洗脱液浓缩，得到标题化合物 (79 mg, 0.16 mmol)。

[0147] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.32-1.27 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.53 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 6.66-6.61 (m, 3H), 6.79-6.76 (m, 2H), 7.09 (dd, J= 2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.79 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.8 Hz, 1H).

[0148] 制备例 28

[0149] 5-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 甲腈盐酸盐

[0150]



[0151] 在氮气下向圆底烧瓶中加入 5-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 甲酰胺 (79 mg, 0.16 mmol) 和磷酰氯 (13 mL, 139.9 mmol)。将形成的混合物温热至 100℃，搅拌 15 分钟。将该混合物冷却至室温，减压浓缩，得到黄色残留物。小心地用甲醇使形成的残留物中的反应猝灭，加到一只 SCX 酸性离子交换柱上。用甲醇冲洗柱子，然后用 2M 氨 / 甲醇洗脱所要的物质。将含氨的洗脱液减压浓缩，得到浅黄

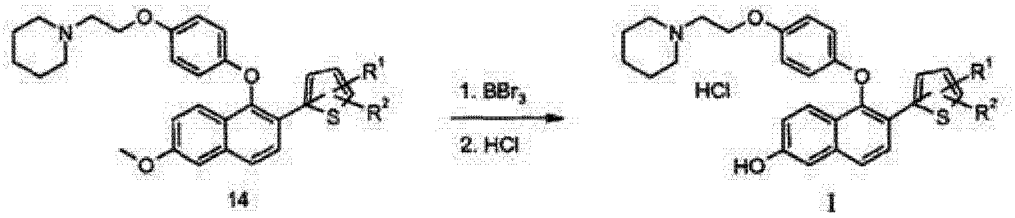
色固体。将得到的固体溶于二氯甲烷，用 HCl（1M 乙醚溶液，5 mL）处理。减压浓缩，得到标题化合物（81.5 mg, 0.16 mmol）。

[0152]

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 0.82-0.73 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 4H), 2.88-2.80 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 4.23-4.19 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 2H), 6.87-6.77 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 8.09-8.05 (m, 1H), 10.58-10.45 (m, 1H).

[0153] 方案 H

[0154]



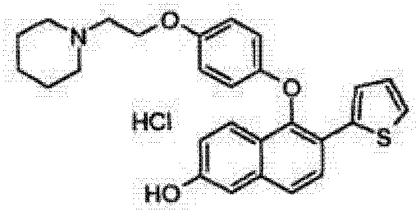
14 I

[0155] 式 14 化合物去保护，形成式 I 化合物的盐酸盐。

[0156] 实施例 5

[0157] 5-(4-(2-(哌啶 -1- 基）乙氧基）苯氧基）-6-（噻吩 -2- 基）萘 -2- 酚盐酸盐

[0158]

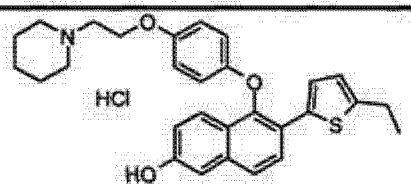
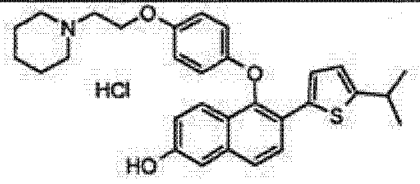
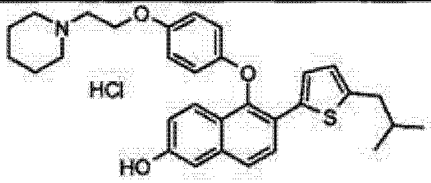


[0159] 将 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-（噻吩 -2- 基）萘 -1- 基氧）苯氧基）乙基）哌啶（100 mg, 0.22 mmol）溶于二氯甲烷并用 HCl（1M 乙醚溶液，220 μL，0.22 mmol）处理。减压浓缩得到黄色固体，加入二氯甲烷（7.3 mL）。将形成的溶液冷却至 0℃，加入三溴化硼（1M 二氯甲烷溶液，870 μL，0.87 mmol）。将形成的混合物在 0℃搅拌 2.5 小时。用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭该混合物中的反应，使其温热至室温。分层，水层用 20% 的甲醇 / 二氯甲烷（10 mL × 3）萃取。将合并的有机层干燥（Na_2SO_4），过滤后减压浓缩，得到黄色残留物。用硅胶快速色谱法将残留物纯化，得到灰白色泡沫体。将该泡沫体悬浮在 ACN 中，加入 HCl（5M 水溶液，1 mL）。将形成的溶液冷冻干燥，得到标题化合物（50.5 mg, 0.12 mmol）；质谱 (m/z)：446(M+1-HCl)。

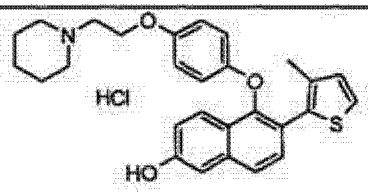
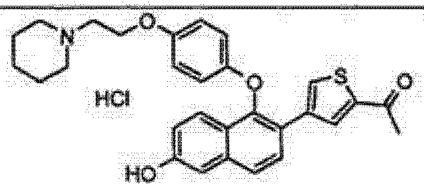
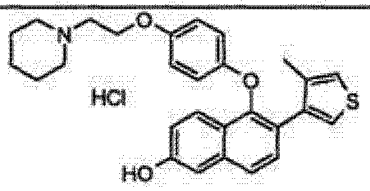
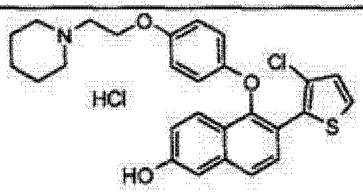
[0160] 表 IV 中的实施例可以基本上利用实施例 5 中所述的去保护步骤制备。

[0161] 表 IV

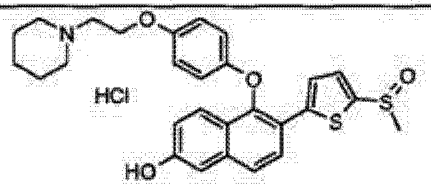
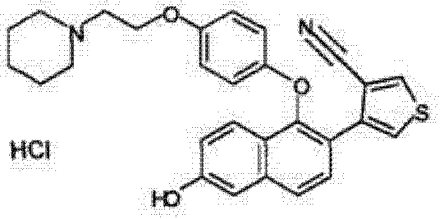
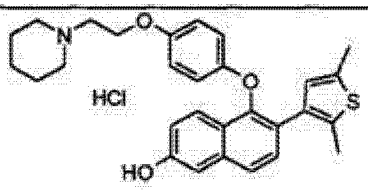
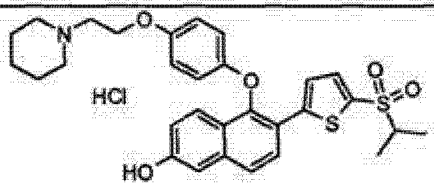
[0162]

实施例	去保护步骤中使用的制备例	结构和化学名称	质谱 (m/z)
6	19	 6-(5-乙基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	474 (M+1-HCl)
7	26	 6-(5-异丙基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	488 (M+1-HCl)
8	21		502 (M+1-HCl)

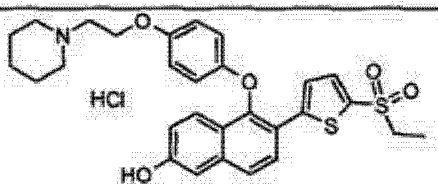
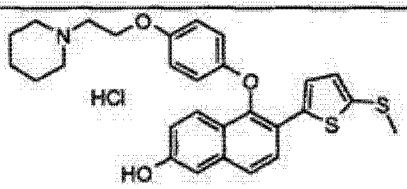
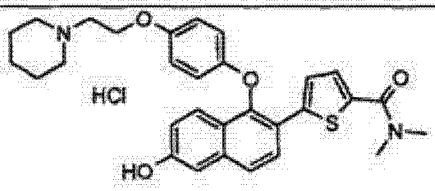
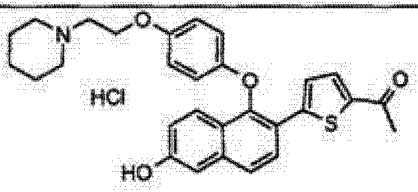
[0163]

		6-(5-异丁基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	
9	6	 6-(3-甲基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	460 (M+1-HCl)
10	7	 1-(4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮盐酸盐	488 (M+1-HCl)
11	8	 6-(4-甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	460 (M+1-HCl)
12	9	 6-(3-氯噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	480 (M+1-HCl)

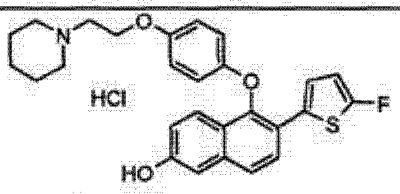
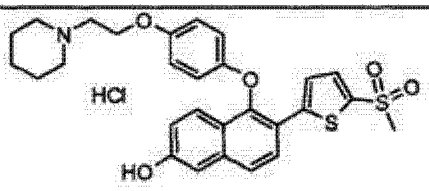
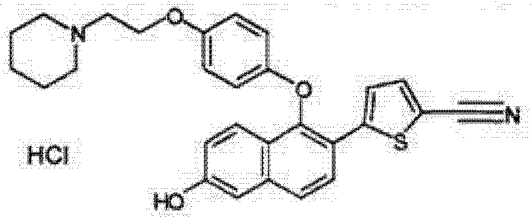
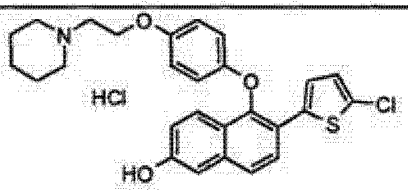
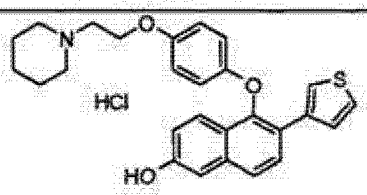
[0164]

13	25	 6-(5-(甲基亚磺酰)噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	508 (M+1-HCl)
14	10	 4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈盐酸盐	471 (M+1-HCl
15	11	 6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	474 (M+1-HCl)
16	24	 6-(5-(异丙基磺酰基)噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	552 (M+1-HCl)

[0165]

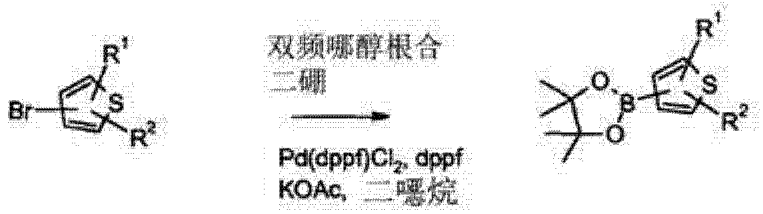
17	22	 6-(5-(乙磺酰)噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	538 (M+1-HCl)
18	15	 6-(5-(甲硫基)噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	492 (M+1-HCl)
19	18	 5-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)-N,N-二甲基噻吩-2-甲酰胺盐酸盐	517 (M+1-HCl).
20	5	 1-(2-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-基)乙酮盐酸盐	488 (M+1-HCl)

[0166]

21	13	 6-(5-氟噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	464 (M+1-HCl).
22	23	 6-(5-(甲磺酰)噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	524 (M+1-HCl).
23	28	 5-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-甲腈盐酸盐	471 (M+1-HCl).
24	4	 6-(5-氯噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	480 (M+1-HCl).
25	12	 5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)-6-(噻吩-3-基)萘-2-酚盐酸盐	446 (M+1-HCl)

[0167] 方案 I

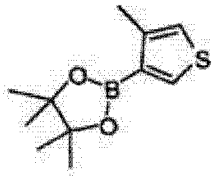
[0168]



[0169] 制备例 29

[0170] 4,4,5,5- 四甲基 -2-(4- 甲基噻吩 -3- 基)-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷

[0171]

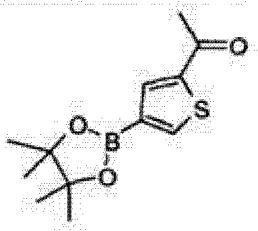
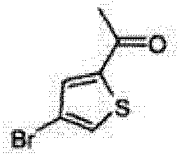


[0172] 向一只圆底烧瓶中加入 3- 溴 -4- 甲基噻吩 (0.885 g, 5.00 mmol)、(1,1'- 双 (二苯基膦) 二茂铁) 二氯化钯 (II) (408 mg, 499.82 μmol)、1,1'- 双 (二苯基膦) 二茂铁 (277.09 mg, 499.82 μmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.54 g, 10 mmol)、乙酸钾 (1.47 g, 14.99 mmol) 和 1,4- 二噁烷 (50 ml)。用氩气吹洗反应容器。将混合物在 85℃搅拌 16 小时后冷却至室温。将混合物过滤,用 1,4- 二噁烷洗固体。将滤液浓缩,用快速色谱法在硅胶上纯化所形成的残留物,得到标题化合物 (0.62 g, 2.5 mmol)。

[0173] 表 V 中的制备例可以基本上如制备例 29 中所述,用列出的试剂 (第 3 列) 代替 3- 溴 -4- 甲基噻吩制备。

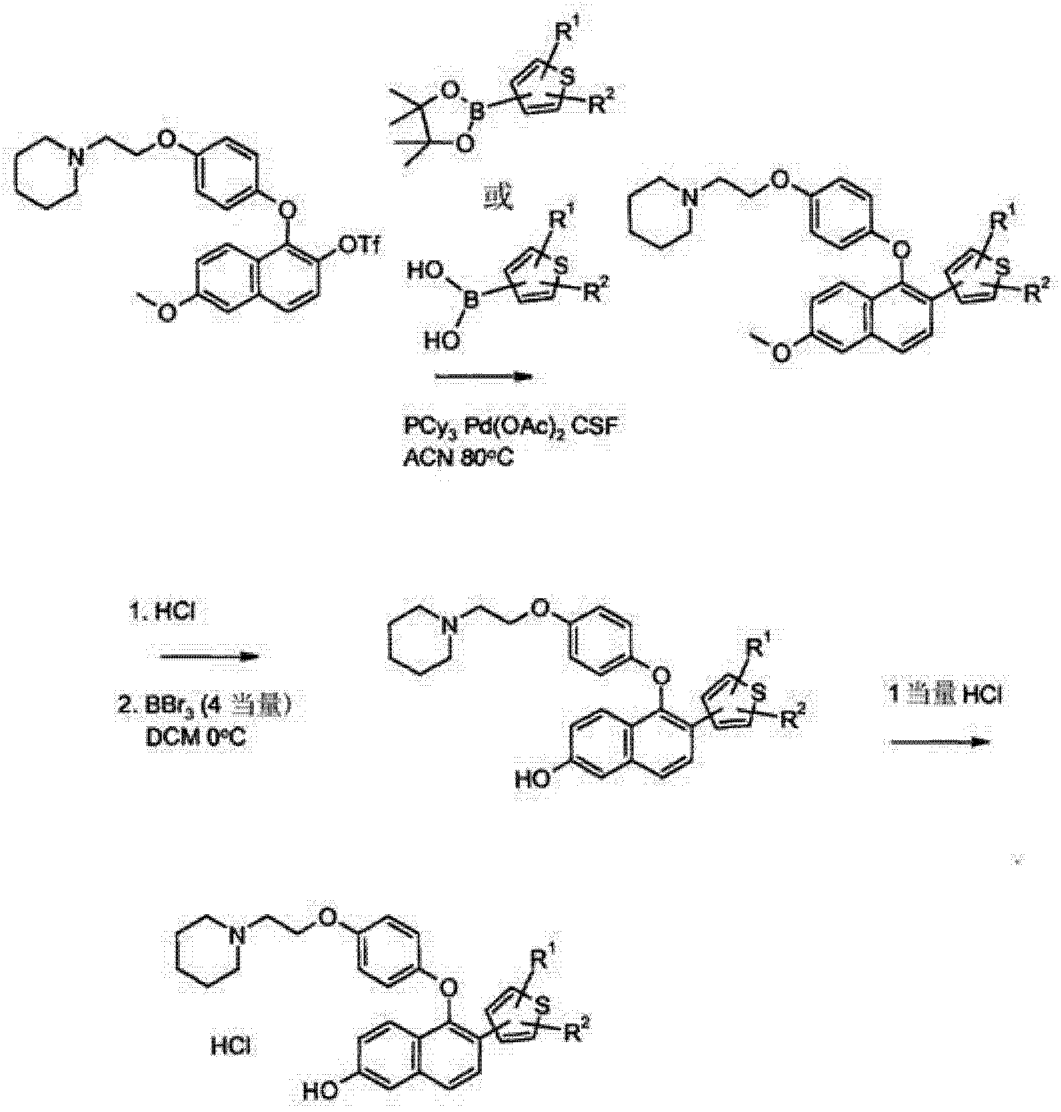
[0174] 表 V

[0175]

制备例	结构和化学名称	试剂
30	 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-基)乙酮	

[0176] 方案 J

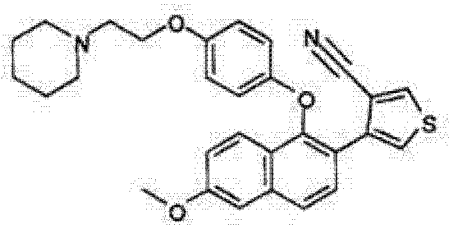
[0177]



[0178] 制备例 31

[0179] 4-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -3- 甲腈

[0180]

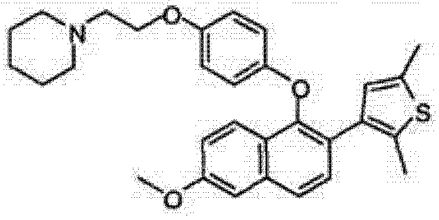
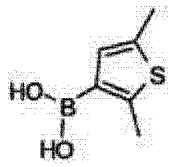
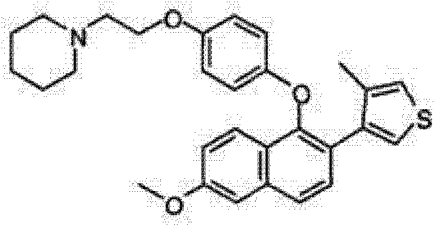
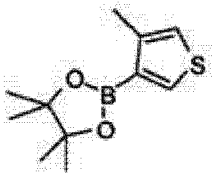
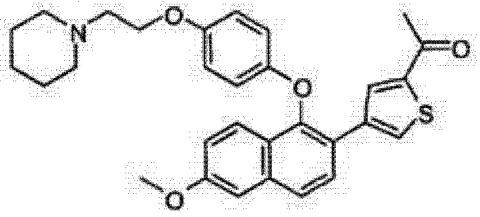
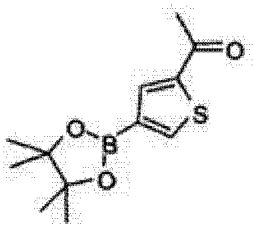


[0181] 向圆底烧瓶中加入乙腈 (10 mL)、6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯 (150 mg, 285.4 μmol)、4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊 -2- 基) 噻吩 -3- 甲腈 (134.2 mg, 570.8 μmol)、三环己基膦 (24.0 mg, 85.6 μmol)、乙酸钯 (II) (12.8 mg, 57.1 μmol) 和氟化铯 (390.2 mg, 2.6 mmol)。用氩气吹洗反应器 3 次,在 80℃搅拌该混合物 1.5 小时。将混合物过滤,固体用乙腈洗。将滤液浓缩,残留物用 DOWEX 离子交换树脂纯化,得到标题化合物 (87 mg, 179.8 μmol)。

[0182] 表 VI 中的制备例可以基本上如制备例 31 中所述，用列出的试剂（第 3 列）代替 4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基）噻吩 -3- 甲腈制备。

[0183] 表 VI

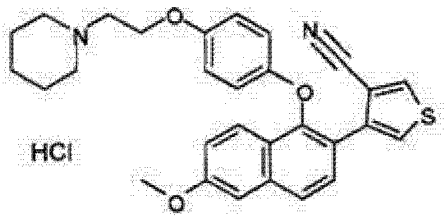
[0184]

制备例	结构和化学名称	试剂
32	 1-(2-(4-(2-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	
33	 1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(4-甲基噻吩-3-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶	
34	 1-(4-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮	

[0185] 制备例 35

[0186] 4-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基)噻吩 -3- 甲腈盐酸盐

[0187]



[0188] 向 4-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基)噻吩 -3- 甲腈 (87 mg, 179.5 μmol) 在二氯甲烷 (2 mL)中的溶液加入 HCl 的乙醚溶液 (1M,180 μL, 180.0 μmol)。搅拌该混合物 10 分钟,浓缩后得到标题化合物 (95 mg, 179 μmol)。

[0189] 表 VII 中的制备例可以基本上如制备例 35 中所述,用列出的试剂 (第 3 列) 代替 4-(6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基)噻吩 -3- 甲腈制备。

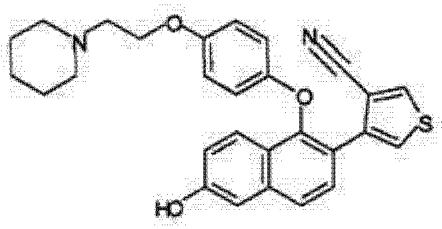
[0190] 表 VII

制备例	化学名称	试剂
36	1-(2-(4-(2-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-6-甲氧基萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶盐酸盐	制备例 32
37	1-(2-(4-(6-甲氧基-2-(4-甲基噻吩-3-基)萘-1-基氧)苯氧基)乙基)哌啶盐酸盐	制备例 33
38	1-(4-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮盐酸盐	制备例 34

[0191] 制备例 39

[0192] 4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈

[0193]



[0194] 在0℃和搅拌下，向4-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈盐酸盐(95 mg, 182.3 μmol)和二氯甲烷(4 mL)的溶液中慢慢加入三溴化硼在二氯甲烷中的溶液(4M,182 μL, 728.0 μmol)。在0℃搅拌该混合物1.5小时，用碳酸氢钠水溶液猝灭该混合物的反应，用20%的甲醇/二氯甲烷萃取该混合物3次。合并的有机层用水洗。将形成的溶液用硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干。残留物用快速色谱法在硅胶上纯化，得到标题化合物(52 mg, 111.2 μmol)。

[0195] 表VIII中的制备例可以基本上如制备例39中所述，用列出的试剂(第3列)代替4-(6-甲氧基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈盐酸盐制备。

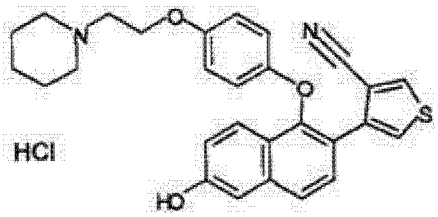
[0196] 表VIII

制备例	化学名称	试剂
40	6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚	制备例36
41	6-(4-甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚	制备例37
42	1-(4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮	制备例38

[0197] 实施例14的另一合成方法

[0198] 4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈盐酸盐

[0199]

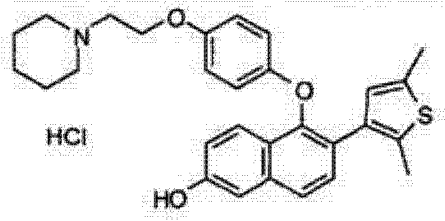
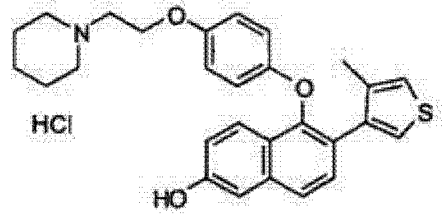
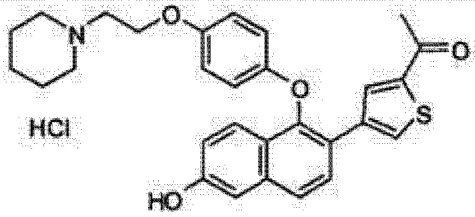


[0200] 向4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈(52 mg, 110.5 μmol)在二氯甲烷(4 mL)中的溶液加入HCl乙醚溶液(1M,122 μL, 122.0 μmol)。将此混合物超声5分钟后浓缩，得到标题化合物(57 mg, 110.5 μmol)。MS(m/z): 471(M+1-HCl)。

[0201] 表IX中的实施例可以基本上如在实施例14的另一合成方法中所述，用列出的试剂(第2列)代替4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈制备。

[0202] 表IX

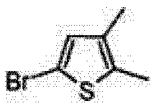
[0203]

实施例	在形成HCl盐中使用的制备例	化学结构和名称	质谱 (m/z)
实施例15的另一合成例	40	 6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	474 (M+1-HCl)
实施例11的另一合成例	41	 6-(4-甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	460 (M+1-HCl)
实施例10的另一合成例	42	 1-(4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮盐酸盐	488 (M+1-HCl)

[0204] 制备例 43

[0205] 2- 溴 -4,5- 二甲基噻吩

[0206]



[0207] 向2,3-二甲基噻吩 (0.55 g, 4.90 mmol) 在二氯甲烷(20 mL)中的溶液加入N-溴代丁二酰亚胺 (0.96 mg, 5.39 mmol),将反应混合物搅拌过夜后浓缩,残留物在硅胶上用快速色谱法纯化,得到标题化合物(704 mg, 3.68 mmol)。

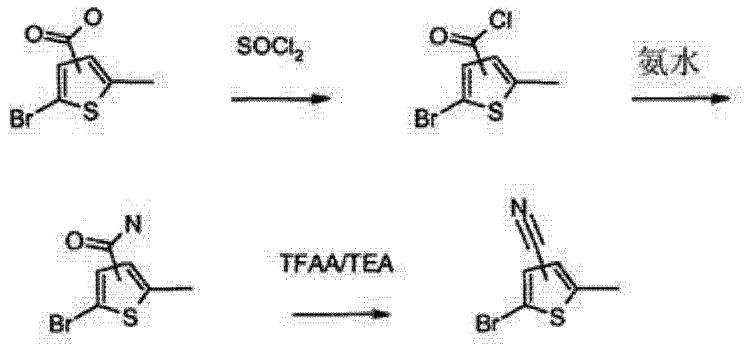
[0208] 制备例 44

[0209] 2- 溴 -3,5- 二甲基噻吩

[0210] 制备例 44 可以基本上如制备例 43 中所述，用试剂 2,4- 二甲基噻吩制备。

[0211] 方案 K

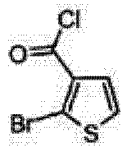
[0212]



[0213] 制备例 45

[0214] 2- 溴噻吩 -3- 羰基氯

[0215]



[0216] 在搅拌下向 2- 溴噻吩 -3- 羧酸 (500 mg, 2.41 mmol) 和甲苯 (20 mL) 的溶液中加入亚硫酰二氯 (0.35 mL, 4.80 mmol)。用氮气吹洗反应容器。将该混合物加热回流并搅拌 3 小时。混合物浓缩后得到标题化合物 (540 mg, 2.41 mmol)。该化合物用于下一步骤，不作进一步的纯化。

[0217] 制备例 46

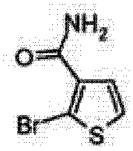
[0218] 5- 溴噻吩 -3- 羰基氯

[0219] 制备例 46 可以基本上如制备例 45 中所述，用试剂 5- 溴噻吩 -3- 羧酸制备。

[0220] 制备例 47

[0221] 2- 溴噻吩 -3- 甲酰胺

[0222]



[0223] 在搅拌下向氨水 (25%, 3 mL, 17.44 mmol) 溶液中加 2- 溴噻吩 -3- 羰基氯。搅拌该混合物 30 分钟。将混合物浓缩，过滤收集形成的沉淀，用水洗该固体。将此白色沉淀真空干燥，得到标题化合物 (450 mg, 2.17 mmol)。

[0224] 制备例 48

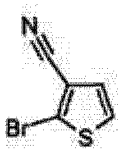
[0225] 5- 溴噻吩 -3- 甲酰胺

[0226] 制备例 48 可以基本上如制备例 47 中所述，用试剂 5- 溴噻吩 -3- 羰基氯制备。

[0227] 制备例 49

[0228] 2- 溴噻吩 -3- 甲腈

[0229]



[0230] 在 5℃和搅拌下，用注射器向 2- 溴噻吩 -3- 甲酰胺 (200 mg, 970.58 μmol) 和三乙胺 (0.34 mL, 2.44 mmol) 在 THF(10 mL) 中的溶液加入 2,2,2- 三氟乙酸酐 (0.17 mL, 1.21 mmol)。撤除冷浴，将混合物温热至室温并搅拌 16 小时。将混合物浓缩，加水和二氯甲烷，用二氯甲烷萃取该混合物 3 次。将合并的萃取液用硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干。残留物用硅胶快速色谱法纯化，得到标题化合物 (113 mg, 601.76 μmol)。

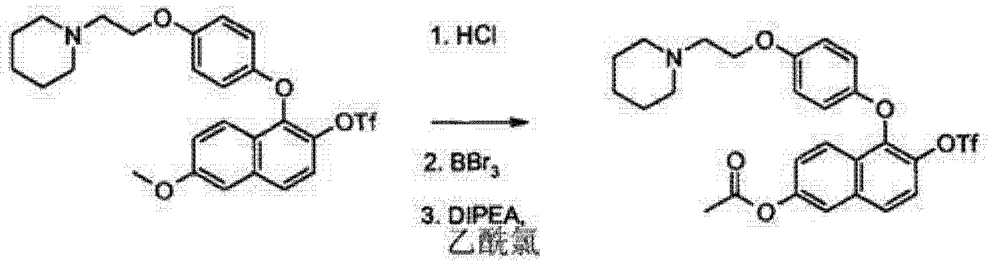
[0231] 制备例 50

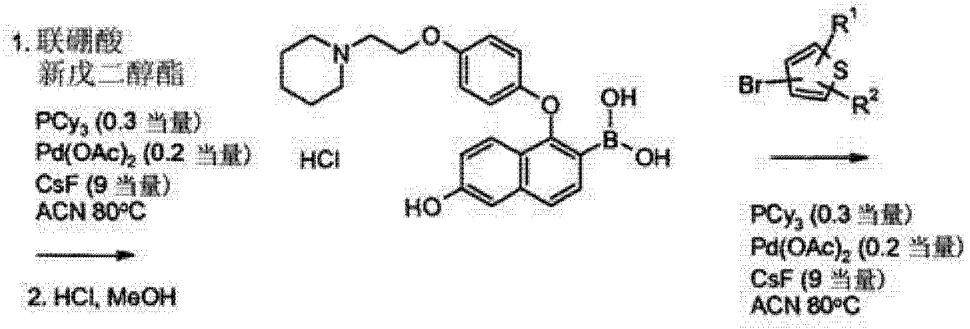
[0232] 5- 溴噻吩 -3- 甲腈

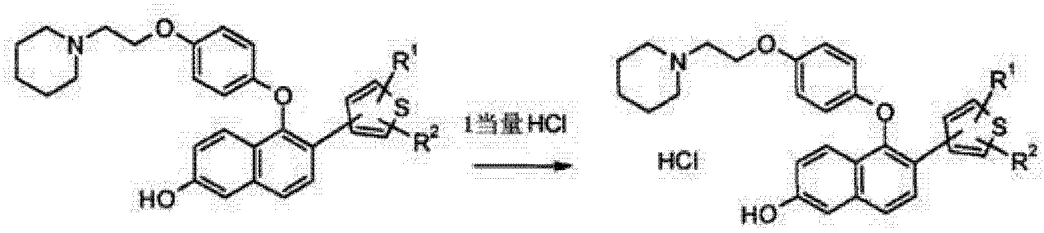
[0233] 制备例 50 可以基本上如制备例 49 中所述，用试剂 5- 溴噻吩 -3- 甲酰胺制备。

[0234] 方案 L

[0235]







[0236] 制备例 51

[0237] 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯盐酸盐

[0238] 向 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯 (2.62 g, 4.99 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液加入HCl 的乙醚溶液 (1.0 M, 5.5 mL, 5.50 mmol)。搅拌该混合物 10 分钟,然后浓缩,得到标题化合物 (2.8 g, 4.99 mmol)。

[0239] 制备例 52

[0240] 6- 羟基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯

[0241] 向 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基三氟甲磺酸酯盐酸盐 (2.8 g, 4.98 mmol) 在二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液加入三溴化硼在二氯甲烷中的溶液 (4M,5 mL,20.00 mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时,然后用碳酸氢钠水溶液猝灭反应。用二氯甲烷萃取 3 次。将萃取液合并,用硫酸钠干燥,过滤和浓缩,得到标题化合物 (2.4 g, 4.68 mmol)。

[0242] 制备例 53

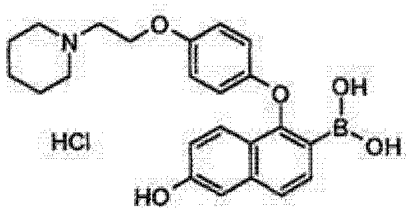
[0243] 5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)-6-(三氟甲磺酰氧基)萘-2-基乙酸酯

[0244] 向6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基三氟甲磺酸酯(2.4 g, 4.69 mmol)和二异丙基乙胺(2.45 mL, 14.05 mmol)的溶液加入乙酰氯(0.67 mL, 9.41 mmol)。搅拌该混合物1小时,然后用碳酸氢钠水溶液猝灭反应。用二氯甲烷萃取混合物3次,将萃取液合并,用硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到标题化合物(2.33 g, 4.22 mmol)。

[0245] 制备例54

[0246] 6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基硼酸盐酸盐

[0247]

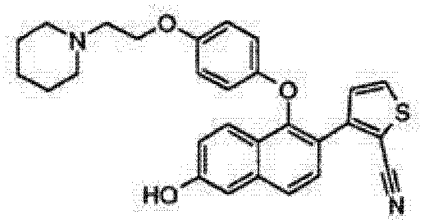


[0248] 向圆底烧瓶中加入联硼酸新戊二醇酯(4.2 g, 18.59 mmol)、5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)-6-(三氟甲磺酰氧)萘-2-基乙酸酯(2.33 g, 4.21 mmol)、乙酸钯(II)(0.199 g, 886.38 μmol)、氟化铯(5.21 g, 34.30 mmol)、三环己基膦(0.41 g, 1.40 mmol)和乙腈(50 mL)。将混合物在氮气氛下搅拌回流1小时。冷却后过滤,固体用乙腈洗。将合并的滤液和洗液浓缩,形成的残留物悬浮在乙醚(40 mL)中,超声30分钟。过滤除去沉淀,将滤液浓缩,得到粗制的中间体。向该粗制的中间体在乙醚(50 mL)中的溶液加入二乙醇胺(405.25 μL, 4.21 mmol),搅拌该混合物1小时。倒出有机层,将余下的残留物溶在甲醇(20 mL)和水(10 mL)中。加入浓盐酸(2 mL, 24 mmol),将形成的混合物搅拌16小时。浓缩该混合物以除去甲醇。用二氯甲烷萃取该含水残留物3次。将萃取液合并,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干。残留物在硅胶上用快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.6 g, 1.47 mmol)。

[0249] 制备例55

[0250] 3-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-甲腈

[0251]



[0252] 向6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基硼酸盐酸盐(100 mg, 245.5 μmol)在乙醇(2 mL)和乙腈(8 mL)中的溶液加入3-溴噻吩-2-甲腈(93 mg, 494.6 μmol)、乙酸钯(12 mg, 53.4 mmol)、三环乙基膦(21 mg, 74.9 μmol)、氟化铯(336 mg, 2.2 mmol)。用氮吹洗反应容器3次,将混合物在85℃搅拌2小时,冷却后过滤。形成的固体用乙腈洗。将合并的滤液和洗液浓缩。残留物用DOWEX离子交换树脂纯化以得到粗产物。将粗产物用Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(12 mg, 24.55 μmol)。

[0253] 表 X 中的制备例可以基本上如制备例 55 中所述，用列出的试剂(第 3 列)代替 3- 溴噻吩 -2- 甲腈制备。

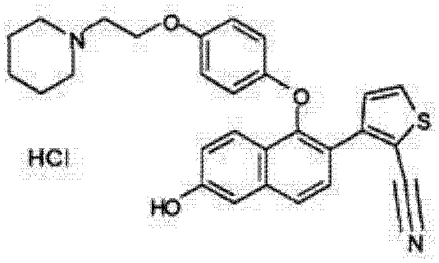
[0254] 表 X

制备例	化学名称	试剂
56	4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-甲腈	4-溴噻吩-2-甲腈
57	1-(3-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮	1-(3-溴-2-噻吩基)乙酮
58	5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)-6-(5-(三氟甲苯)噻吩-2-基)萘-2-酚	2-溴-5-(三氟甲基)噻吩
59	2-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈	2-溴噻吩-3-甲腈
60	3-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯	3-溴噻吩-2-羧酸甲酯
61	6-(5-甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚	4-溴-2-甲基噻吩
62	6-(3,5-二甲基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚	2-溴-3,5-二甲基噻吩
63	6-(4,5-二甲基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚	5-溴-2,3-二甲基噻吩

[0255] 实施例 26

[0256] 3-(6- 羟基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 甲腈盐酸盐

[0257]

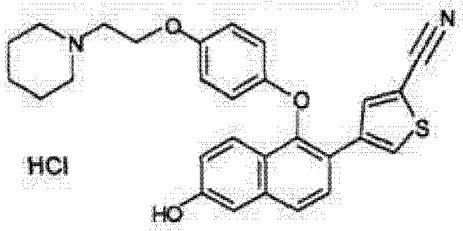


[0258] 向 3-(6- 羟基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 甲腈 (12 mg, 24.5 μmol) 和二氯甲烷 (4 mL) 的溶液中加入 HCl 乙醚溶液 (1M,28 μL,28.0 μmol)。将此混合物超声 5 分钟后浓缩,得到标题化合物 (13 mg, 24.5 μmol)。质谱 (m/z): 471(M+1-HCl)。

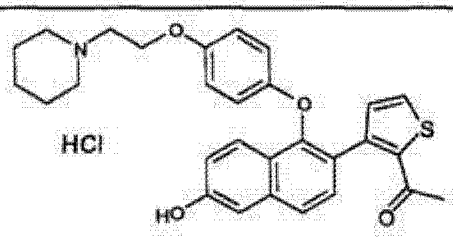
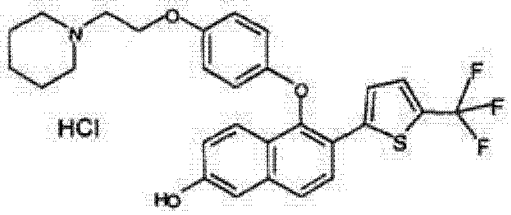
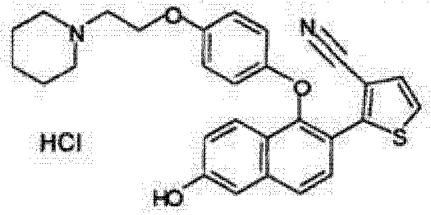
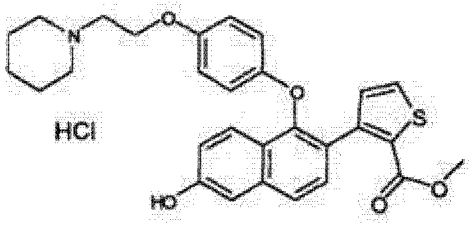
[0259] 表 XI 中的实施例可以基本上如实施例 26 中所述,用列出的试剂 (第 2 列) 代替 3-(6- 羟基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基) 萘 -2- 基) 噻吩 -2- 甲腈制备。

[0260] 表 XI

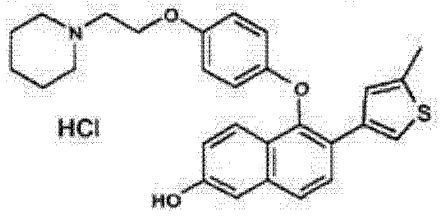
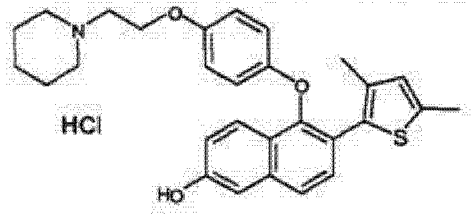
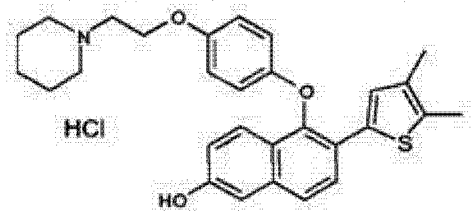
[0261]

实施例	在HCl盐形成中使用的制备例	化学结构和名称	质谱 (m/z)
27	56	 4-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-甲腈盐酸盐	471 (M+1-HCl)

[0262]

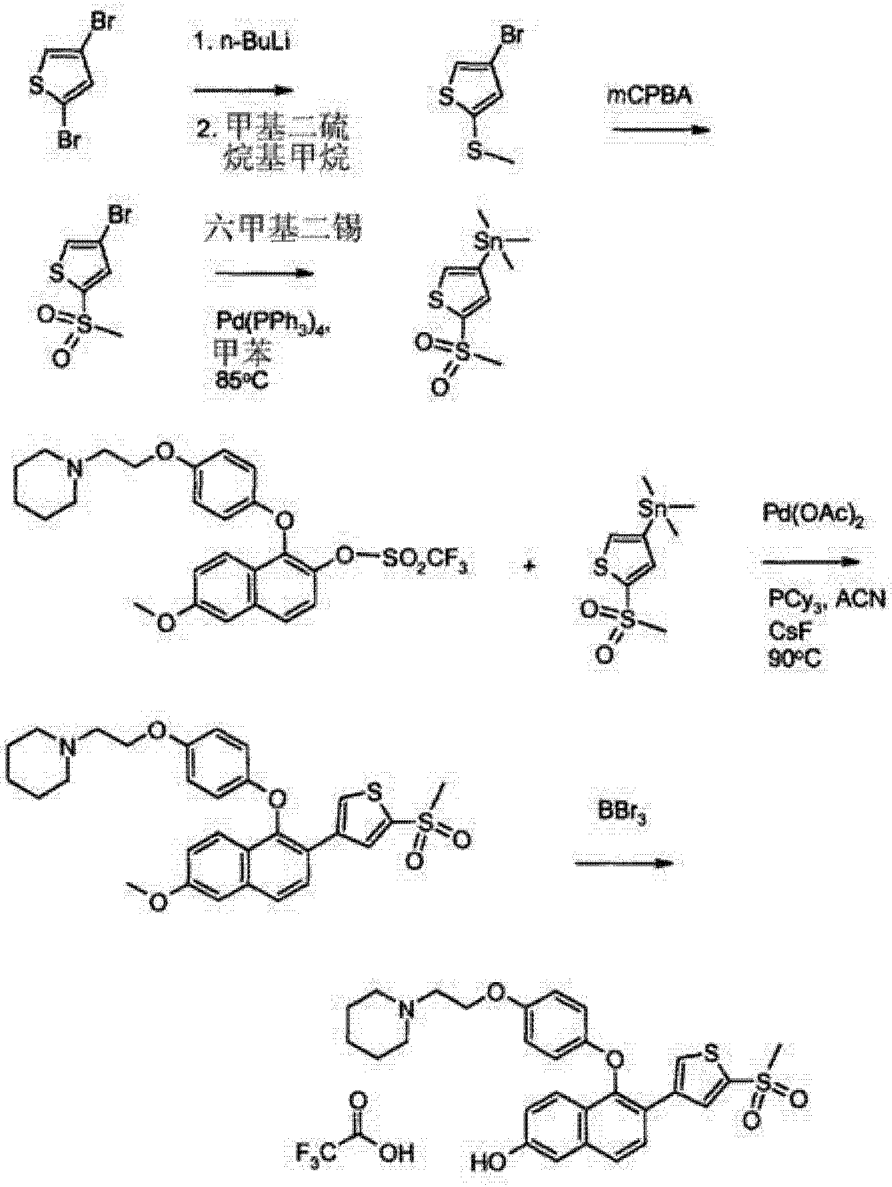
28	57	 1-(3-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-基)乙酮盐酸盐	488 (M+1-HCl)
29	58	 5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)-6-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)萘-2-酚盐酸盐	514 (M+1-HCl)
30	59	 2-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-3-甲腈盐酸盐	471 (M+1-HCl)
31	60	 3-(6-羟基-1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯盐酸盐	504 (M+1-HCl)

[0263]

32	61	 6-(5-甲基噻吩-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	460 (M+1-HCl)
33	62	 6-(3,5-二甲基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	474 (M+1-HCl)
34	63	 6-(4,5-二甲基噻吩-2-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯氧基)萘-2-酚盐酸盐	474 (M+1-HCl)

[0264] 方案 M

[0265]



[0266] 制备例 64

[0267] 三甲基 -5-(5- 甲磺酰 -3- 噻吩基) 锡烷

[0268] 在 -78℃下向 2,4- 二溴噻吩 (7 mL, 62 mmol) 在乙醚 (240 mL) 中的溶液加入正丁基锂(1.6M 己烷溶液,39 mL,62 mmol)。半小时后,加入正丁基锂(1.6M 己烷溶液,15.6 mL,25 mmol),在 -78℃再搅拌 15 分钟。加入甲基二硫烷基甲烷(6 mL, 68 mmol),搅拌反应混合物,同时令其温热至室温。将反应混合物倒入冰与饱和氯化铵水溶液的混合物中。分层,水层用乙醚萃取。将有机层合并,用饱和氯化铵水溶液、水及盐水洗,然后用硫酸钠干燥。将得到的溶液浓缩,得到 4- 溴 -2- 甲硫烷基噻吩 (9.3 g, 44.4 mmol)。

[0269] 将 4- 溴 -2- 甲硫烷基噻吩 (9.3 g, 44.4 mmol) 溶在二氯甲烷 (230 mL) 中,冷却至 0℃。以 5 分钟的间隔分三批加入间氯过苯甲酸 (28 g, 162 mmol)。搅拌形成的混合物并令其温热至室温。用乙醚稀释反应混合物,用 5% 亚硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗,然后用硫酸钠干燥。将形成的溶液浓缩,残留物用快速色谱法纯化 (10-20% 乙酸乙酯 / 己烷),得到 4- 溴 -2- 甲磺酰基噻吩(5 g, 20.73 mmol)。

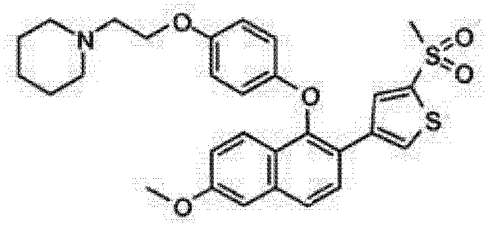
[0270] 将 4- 溴 -2- 甲磺酰基噻吩 (0.6 g, 2.5 mmol) 溶于甲苯 (18 mL),加入六甲基

二锡(1.8 mL, 3.8 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.05 g, 0.04 mmol)。将得到的混合物温热至85℃并搅拌4小时,然后冷却至室温,加入盐水进行分配。将有机层浓缩,用快速色谱法(0-10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到三甲基-(5-甲磺酰-3-噻吩基)锡烷(0.5 g, 1.53 mmol)。

[0271] 实施例65

[0272] 1-[2-[4-[[6-甲氧基-2-(5-甲磺酰-3-噻吩基)-1-萘基]氧]苯氧基]乙基]哌啶

[0273]

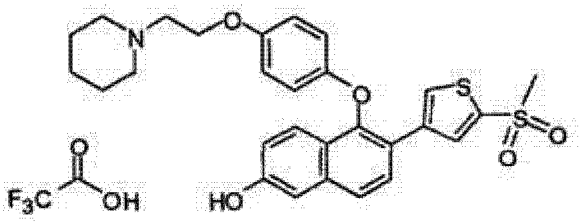


[0274] 将乙酸钯(II)(0.043 g, 0.19 mmol)和三环己基膦(0.081 g, 0.29 mmol)在乙腈(15 mL)中混合并超声10分钟。将[6-甲氧基-1-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯氧基]-2-萘基]三氟甲磺酸酯(0.5 g, 0.95 mmol)、三甲基-(5-甲磺酰-3-噻吩基)锡烷(0.94 g, 2.9 mmol)和上述钯混合物加到氟化铯(0.5 g, 3.3 mmol)在乙腈(40 mL)中的悬浮液内。将形成的混合物温热至90℃,搅拌18小时。冷却至室温后浓缩。将形成的残留物分配在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中。分层,有机层用氯化铵饱和水溶液和盐水洗,然后用硫酸钠干燥。将得到的溶液浓缩,用快速色谱法(0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到标题化合物(0.3 g, 0.55 mmol)。

[0275] 实施例35

[0276] 6-(5-甲磺酰-3-噻吩基)-5-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯氧基]萘-2-酚三氟乙酸盐

[0277]



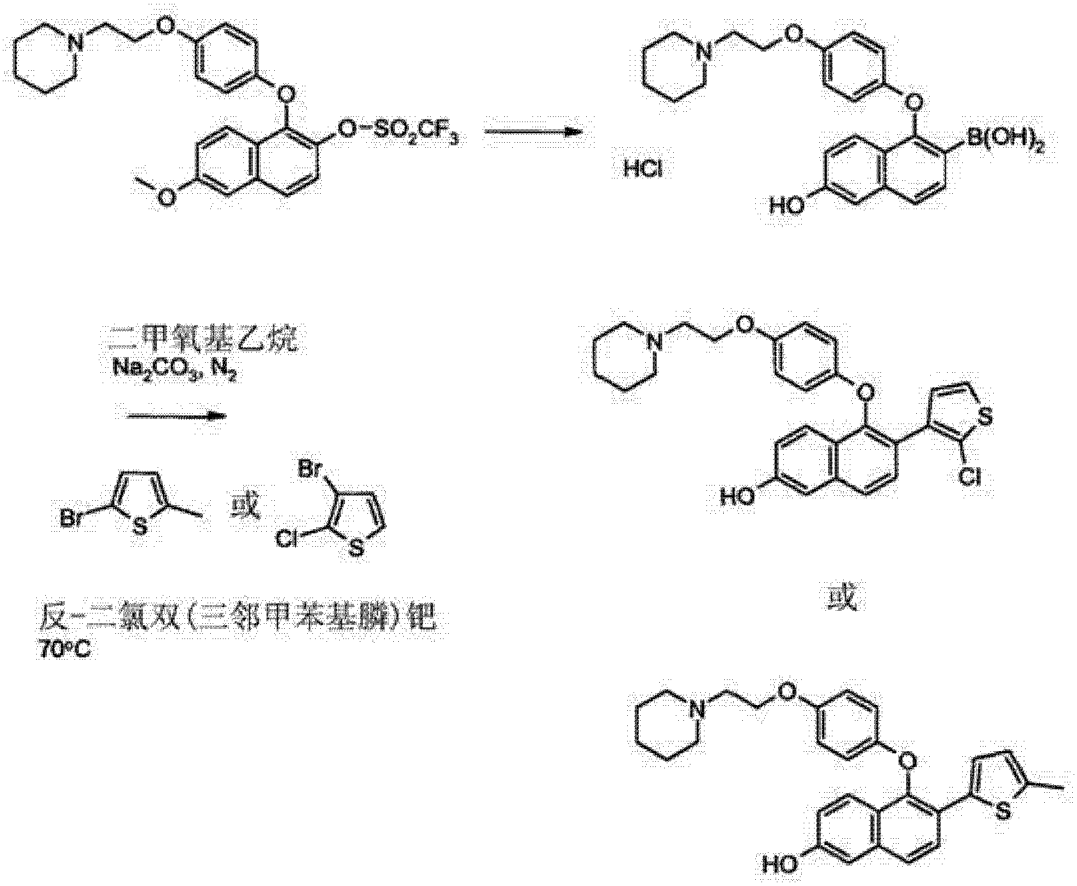
[0278] 将1-[2-[4-[[6-甲氧基-2-(5-甲磺酰-3-噻吩基)-1-萘基]氧]苯氧基]乙基]哌啶(0.3 g, 0.55 mmol)溶于乙酸乙酯。加入乙醚(10 mL)并冷却至0℃。加HCl(2M乙醚溶液,0.4 mL,0.84 mmol),过滤收集形成的沉淀。将该固体溶于乙酸乙酯并浓缩,得到1-[2-[4-[[6-甲氧基-2-(5-甲磺酰-3-噻吩基)-1-萘基]氧]苯氧基]乙基]哌啶盐酸盐(0.35 g, 0.55 mmol)。

[0279] 将1-[2-[4-[[6-甲氧基-2-(5-甲磺酰-3-噻吩基)-1-萘基]氧]苯氧基]乙基]哌啶盐酸盐(0.35 g, 0.55 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL),冷却至0℃。向此冷却溶液中加入三溴化硼(0.3 mL, 3.1 mmol),在0℃下搅拌1小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯和碳酸氢钠饱和水溶液中。分层,水层用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机层用盐水洗,用

硫酸钠干燥。将形成的溶液浓缩，用高压液相色谱法纯化，得到标题化合物 (24 mg, 0.04 mmol)。质谱 (m/z)：524(m+1-TFA)。

[0280] 方案 N

[0281]

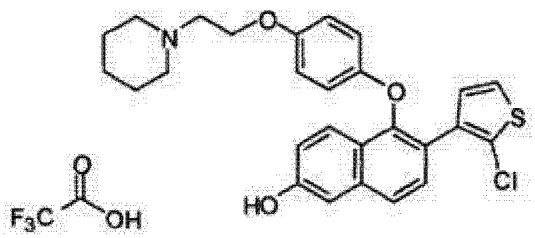


[0282] 在方案 N 中，三氟甲磺酸酯化合物被转化成硼酸化合物。6- 硼酸 -5-[4-(2- 哌啶 -1- 基乙氧基) 苯氧基] 萘 -2- 酚盐酸盐可以按照 PCT 出版物 WO 2005073204 中的步骤制备。利用基本上如 WO 2005073204 中所述的方法，用试剂 3- 溴 -2- 氯噻吩或 2- 溴 -5- 甲基噻吩将该硼酸化合物转化成取代的噻吩化合物。

[0283] 实施例 36

[0284] 6-(2- 氯 -3- 噻吩基)-5-[4-[2-(1- 哌啶基) 乙氧基] 苯氧基] 萘 -2- 酚三氟乙酸盐

[0285]



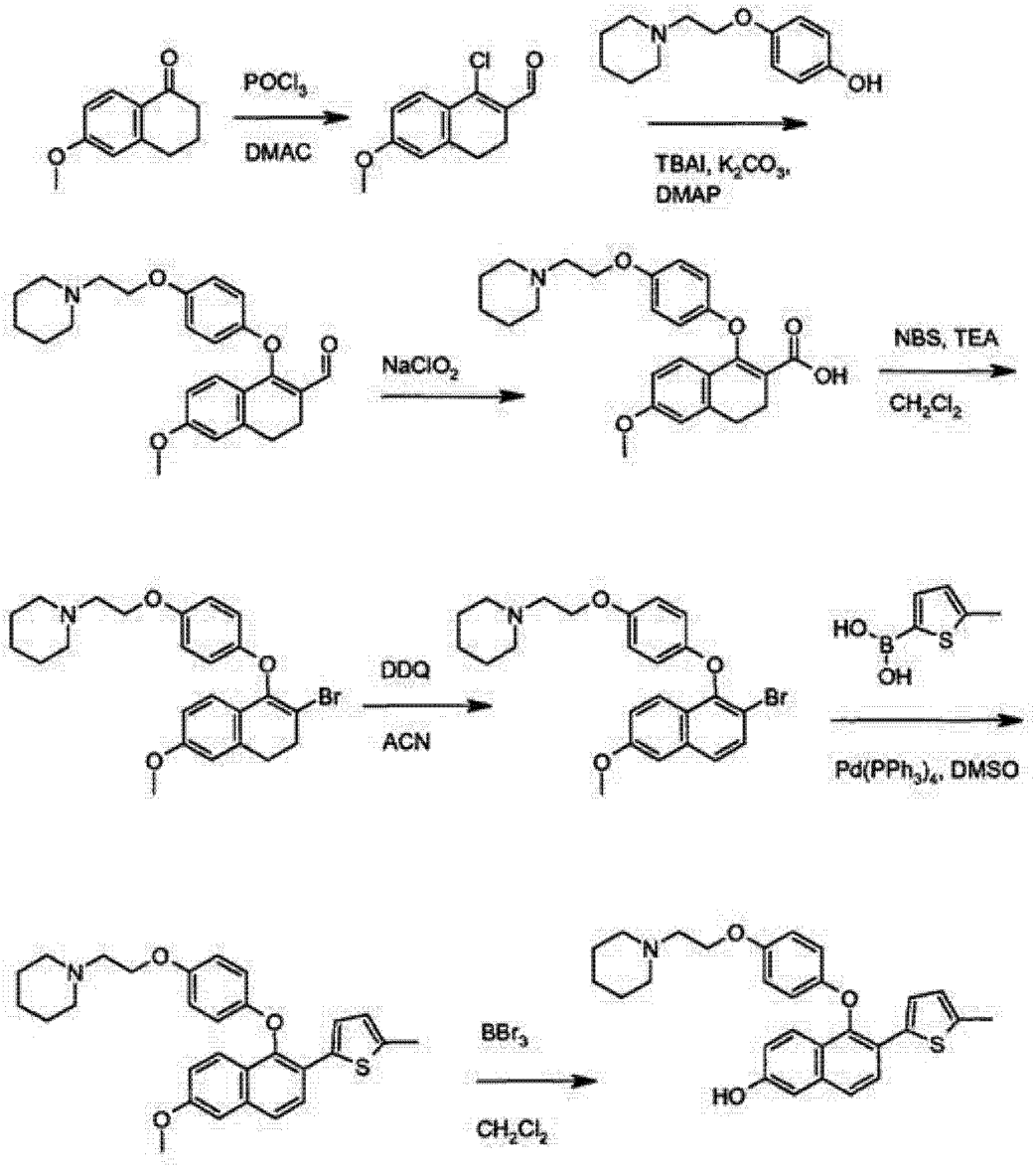
[0286] 基本上按照 WO 2005073204 中用于制备 5-[4-(2- 哌啶 -1- 基乙氧基) 苯氧基]-6-(2,3,4- 三氟苯基) 萘 -2- 酚三氟乙酸盐的相同步骤，用 3- 溴 -2- 氯噻吩制备 6-(2- 氯 -3- 噻吩基)-5-[4-[2-(1- 哌啶基) 乙氧基] 苯氧基] 萘 -2- 酚三氟乙酸盐。质

谱 (m/z)：480(M+1-TFA)。

[0287] 方案 0

[0288] 实施例 1 的游离碱形式的另一合成方法

[0289]



[0290] 制备例 69

[0291] 1- 氯 -6- 甲氧基 -3,4- 二氢萘 -2- 甲醛

[0292] 向圆底烧瓶中加入化合物 1（方案 0,6- 甲氧基四氢萘 -1- 酮）(6.11 g, 34.7 mmol)和 N,N- 二甲基乙酰胺(20 mL, 259.5 mmol)。用氩吹洗反应器 5 次。向反应混合物中逐滴加 $POCl_3$（8 mL, 148.9 mmol)。在搅拌下将反应混合物加热至 105℃，保持在该温度 4 小时。用冰 - 水混合物猝灭反应。用乙酸乙酯萃取该混合物 3 次，倒出水相。将有机相合并，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩至干，得到 1- 氯 -6- 甲氧基 -3,4- 二氢萘 -2- 甲醛，为褐色固体 (5.94 g, 收率 70%)。

[0293] 制备例 70

[0294] 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基)-3,4- 二氢萘 -2- 甲醛

[0295] 向一只三口圆底烧瓶中加入 1- 氯 -6- 甲氧基 -3,4- 二氢萘 -2- 甲醛 (2.25 g, 10.1 mmol)、4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯酚 (1.8 g, 8.24 mmol)、碘化四 -N- 丁基铵 (50 mg, 0.14 mmol)、碳酸钾 (4.1 g, 29.8 mmol) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (120 mg, 0.99 mmol)。用氮吹洗反应容器,向反应混合物中慢慢加二甲基甲酰胺 (30 mL),在搅拌下将反应混合物加热至 100℃并保持 4 小时。将反应混合物冷却至室温,用冰 - 水猝灭反应。用乙酸乙酯萃取该混合物 3 次,将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤后浓缩,得到 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基)-3,4- 二氢萘 -2- 甲醛 (4.11 g)。

[0296] 制备例 71

[0297] 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基)-3,4- 二氢萘 -2- 羧酸

[0298] 向圆底烧瓶中加入 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基)-3,4- 二氢萘 -2- 甲醛 (3.0 g, 4.34 mmol)、间苯二酚 (531 mg, 4.8 mmol)、THF(8 mL)、乙醇 (8 mL) 和乙酸 (0.9 mL)。将该混合物在 25℃搅拌 5 分钟。慢慢加入亚氯酸钠 (1.3 g, 11.2 mmol) 的水 (8 mL) 溶液,在 80℃搅拌 2 小时。用冰水猝灭反应,搅拌加入乙酸乙酯,用稀 NaOH 洗该混合物 3 次,倒出有机层。向水层中加水使 pH 调节至 5-6。用乙酸乙酯萃取水层 5 次,丢弃水相。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩至干,将其进一步纯化,得到 400 mg 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基)-3,4- 二氢萘 -2- 羧酸。

[0299] ^{1}HNMR (d-DMSO, 300MHZ): 9.97 (1H, s) 7.12 (1H, m), 6.86 (5H, m), 6.71(1H, m), 4.27 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.26 (2H, s), 3.41(3H, m), 2.82 (2H, m), 2.59 (2H, m), 1.70 (6H, m).

[0300] 制备例 72

[0301] 1-(2-(4-(2- 溴 -6- 甲氧基 -3,4- 二氢萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶

[0302] 向烧瓶中加入 6- 甲氧基 -1-(4-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯氧基)-3,4- 二氢萘 -2- 羧酸 (0.4 g, 0.68 mmol)、二氯甲烷 (10 mL) 和三乙胺 (0.2 mL, 1.43 mmol)。在 25℃搅拌该混合物 10 分钟。分批加入 N- 溴代丁二酰亚胺 (0.5 g, 4.13 当量,2.81 mmol)。将反应混合物冷却至室温,用冰水猝灭反应。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次,丢弃水相。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥,过滤后浓缩至干,得到 1-(2-(4-(2- 溴 -6- 甲氧基 -3,4- 二氢萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶,为黄色油状物 (300 mg)。

[0303] 制备例 73

[0304] 1-(2-(4-(2- 溴 -6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶

[0305] 向圆底烧瓶中加入 1-(2-(4-(2- 溴 -6- 甲氧基 -3,4- 二氢萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶 (6.7 g, 6.6 mmol) 和乙腈 (50 mL)。在 25℃搅拌该混合物 5 分钟,然后慢慢加入 2,3- 二氯 -5,6- 二氰基苯醌 (DDQ)(3.2 g, 14.1 mmol)。将混合物加热至 80℃。在此温度下搅拌 14 小时。将反应混合物冷却至室温,用冰水猝灭反应。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次,丢弃水相。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。用快速色谱法纯化,得到 1-(2-(4-(2- 溴 -6- 甲氧基萘 -1- 基氧) 苯氧基) 乙基) 哌啶,为褐色固体 (817 mg)。

[0306]

^{1}HNMR (d-DMSO, 300MHZ): 7.68 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.15 (1H, m), 6.97 (2H, d), 6.72 (2H, d), 4.26 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.48 (4H, m), 2.96 (2H, m), 1.70 (6H, m).

[0307] 制备例 74

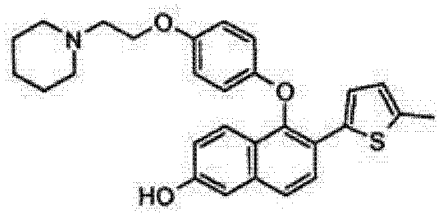
[0308] 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5- 甲基噻吩 -2- 基）萘 -1- 基氧）苯氧基）乙基）哌啶

[0309] 向一只三口圆底烧瓶中加入 1-(2-(4-(2- 溴 -6- 甲氧基萘 -1- 基氧）苯氧基）乙基）哌啶 (25 mg, 75.9 μmol)、5- 甲基噻吩 -2- 硼酸 (20 mg, 140.86 μmol)、四（三苯基膦）钯 (20 mg, 17.3 μmol) 和二甲基亚砜 (DMSO)(2 mL)。用氮气吹洗反应器 5 次，将混合物在 100℃加热 6 小时，然后在 80℃加热 40 小时。

[0310] 制备例 75

[0311] 6-(5- 甲基噻吩 -2- 基）-5-(4-(2-（哌啶 -1- 基）乙氧基）苯氧基）萘 -2- 酚

[0312]



[0313] 利用实施例 1 中所述步骤，将 1-(2-(4-(6- 甲氧基 -2-(5- 甲基噻吩 -2- 基）萘 -1- 基氧）苯氧基）乙基哌啶去保护。

[0314] 生物试验

[0315] 雌激素受体结合试验 :利用竞争性结合试验，测定化合物从受体上顶替 ^{3}H- 雌二醇的能力，试验化合物与两类雌激素受体 (ERα 和 ERβ）和结合亲和性。对两类受体的 IC_{50} 和 K_i 都可以计算。

[0316] 一种竞争性结合试验可以在含有 50 mM HEPES 缓冲剂，pH 7.5, 1.5 mM 乙二胺四乙酸（“EDTA”），150 mM NaCl，10% 甘油，1 mg/mL 卵清蛋白和 5 mM 二硫苏糖醇（“DTT”）的缓冲液中进行，使用每孔 0.025 μCi 的 ^{3}H- 雌二醇 (NEN#NET517，118 Ci/mmol，1 mCi/mL)、10 ng/ 孔的 ERα 或 ERβ 受体。以 10 种不同的浓度加入试验化合物。在 1 μM 雌二醇 (17β- 雌二醇）存在下测定非特异性结合。结合反应 (140 μL) 在室温下温育 4 小时，然后向每份反应混合物中加入 70 μL 的冷 DCC 缓冲液 (DCC 缓冲液中每 50 mL 试验缓冲液含 750 mg 活性炭和 250 mg 葡聚糖)。将板在 4℃于定轨摇床上混合 8 分钟，然后在 4℃于 3000 rpm 离心 10 分钟。取每份 120 μL 的混合物转移到另一只 96 孔白色平底板中，向各孔中加 175 μL 闪烁液。将板密封，在定轨摇床上激烈摇荡。在温育 2.5 小时后，在计数器上读板。此数据用来计算 IC_{50} 和在 10 μM 下的抑制 %。^{3}H- 雌二醇的 K_d 通过对 ERα 和 ERβ 受体的饱和结合来测定。利用 Cheng-Prusoff 公式将试验化合物的 IC_{50} 值转换成 K_i，K_d 用饱和结合试验测定。本文中公开的所有实施例均在结合试验中显示活性，对于 ERα 受体测得的 K_i-α 小于 20 nM，对于 ERβ 受体测得的 K_i-β 小于 200 nM。对于实施例 1 化合物，测得的 K_i-α 值为 0.15 ± 0.22 nM (几何平均值 ± 标准偏差)，而对 ERβ 受体的亲和性经测定为 K_i-β =0.20 ± 0.20 nM (几何平均值 ± 标准偏差)。于是证实了本发明化合物对两种 ER 受体的高亲和性结合。

[0317] Ishikawa 细胞 (子宫内膜癌细胞) 增殖试验 :此试验测定以下两种条件下的细胞增

殖(使用碱性磷酸酶读数):激动剂模式,只有试验化合物存在;和拮抗剂模式,其中测定试验化合物阻断雌二醇刺激生长的能力。

[0318] 在温育过夜后,Ishikawa 细胞用不含 Ca^{+2} 和 Mg^{+2} 的 Dulbecco 磷酸盐缓冲液("D-PBS")冲洗,用 0.25% 胰蛋白酶 /EDTA (不含酚红)温育 3 分钟进行胰酶消化。将细胞再悬浮于试验介质中并调节至 250000 细胞 /mL。将在 100 μL 培养基中的约 25000 个细胞加到平底 96 孔微量培养板中,在 37℃和 5% CO_2 加湿培养箱中温育 24 小时。次日,配制化合物在试验介质中的系列稀释液(为试验中最终浓度的 6 倍)。试验以双重模式:激动剂模式和拮抗剂模式进行。

[0319] 对于激动剂模式,板中依次加入 25 μL/ 孔的试验介质和 25 μL/ 孔的稀释的试验化合物(6 倍最终浓度)。对于拮抗剂模式,板中依次加入 25 μL/ 孔的 6 nM 17β- 雌二醇("E2")和 25 μL/ 孔的稀释的试验化合物(6 倍最终浓度)。在 37% 于 5% CO_2 增湿的培养箱中再温育 48 小时后,从孔中抽出培养基,向每份微量培养物中加入 100 μL 新鲜的试验介质。如上所述地配制并向细胞中加入化合物的系列稀释物。在 37℃于 5% CO_2 增湿的培养箱中再温育 72 小时后,除去培养基并用 D-PBS 淋洗板子两次以猝停试验。将板干燥 5 分钟,在 -70℃冷冻至少 1 小时,然后从冷冻室中取出板使其在室温下解冻。温育 20 分钟后,在分光光度计上于 405 nm 读板。

[0320] 将数据用 4 参数拟合模型拟合以得到 EC_{50} (对于激动剂模式)或 IC_{50} (对于拮抗剂模式)值。对于拮抗剂模式,只计算每种化合物相对于 E2 (1 nM)的效力 %。对于激动剂模式,计算每种化合物相对于他莫昔芬响应的效力 %。基本上按上述测定的实施例 1 化合物的拮抗剂效力为 102% ± 8.4%(n=4)(算术平均值 ± 标准偏差);相对 IC_{50} 为 3.75 ± 1.71 nM (n=4)(算术平均值 ± 标准偏差)。实施例 1 化合物独自的平均激动剂活性为 17.7% ± 11.3% (n=4) (算术平均值 ± 标准偏差)。实施例 1 的化合物的数值可以与 4- 羟基他莫昔芬相比,后者通常产生 >100% 的激动剂活性。这些数据表明,本发明化合物可以作为子宫内雌激素受体的有效拮抗剂起作用。

[0321] 3 天幼鼠子宫拮抗剂试验:关于子宫拮抗作用的这一模型使用未成年(3 周龄)雌性大鼠,在其循环雌激素水平是青春期前水平的条件下,它们对于子宫的雌激素刺激高度敏感。幼鼠的子宫对外源性雌激素充分敏感,但在外源性雌激素不存在时是休眠的。向幼鼠施用外源性雌激素造成子宫重量的可信增加,这可以用来研究子宫拮抗剂作用。将鼠用雌二醇和 4 种不同浓度的试验化合物处理 3 天,然后测定子宫的湿重。

[0322] 19-21 天龄(或 45-50 g)的雌性大鼠用 17α- 乙炔基雌二醇(EE2)(0.1 mg/kg,对于可信的子宫增重的最大刺激性雌激素刺激物)和 10、1.0、0.1 和 0.01 mg/kg 试验化合物处理 3 天,每组 6 只大鼠。试验化合物溶在 20% β- 羟基环糊精中,用管饲法每天口服 0.2 mL (管饲 EE2 之前 15 分钟)。还服用载体、EE2 本身和 EE2+ 雷洛昔芬作为对照。在末次用药后将动物禁食过夜。次晨将动物称重,然后安乐死(用 CO_2 窒息),迅速采集子宫(利用中线腹部切开)并称重。

[0323] 对每只动物计算子宫重量 / 体重比(UWR)。然后用以下公式计算雌激素诱发的响应的抑制百分数:

[0324] 抑制百分数 =100 × $(UWR_{雌激素}-UWR_{试验化合物})/(UWR_{雌激素}-UWR_{对照})$

[0325] ED_{50} 值从剂量响应曲线的线性部分的半对数回归分析得到。UWR 数据和抑制 % 数

据，当 $p \leqslant 0.05$ 时，均用单因素方差分析（ANOVA）和 Fisher's PLSD 的事后比较检验法进行统计分析。用基本上如上所述的试验观察到实施例 1 化合物是强效的子宫拮抗剂，ED_{50} 值为 0.053 mg/kg。

[0326] 4 天 OVX 大鼠子宫激动剂试验：为了保证试验化合物没有显著的部分子宫激动剂活性，将化合物施用给成熟的卵巢切除的大鼠。

[0327] 将 75 天龄的大鼠切除卵巢，14 天后当循环的雌二醇水平已达到最低值时开始治疗。用 3 个剂量的试验化合物治疗 4 天后（每组 6 只），测定体重、子宫湿重和子宫嗜伊红过氧化物酶（EPO）活性。还测定胆固醇含量以便与其它 SERM 比较降低胆固醇的相对能力。如果有任何子宫刺激的问题，组织学检验将确定上皮细胞高度。

[0328] 子宫 EPO 活性的显著的（大于由 0.1 mg/kg 的雌二醇引起的增加的 10%）和剂量响应性增加被用来作为可能的子宫激动剂活性的早期指示。与 OVX 组相比，实施例 1 化合物利用基本上如上所述的试验在最高达 10 mg/kg 的剂量未造成 EPO 活性的与剂量有关的显著性增加（Tukey Kramer 方法；$p<0.05$）。没有一个以实施例 1 化合物用药的组显示出 EPO 活性的增加超过 0.1 mg/kg 雌二醇引起的 10%。子宫内膜厚度的与剂量有关的显著增加也被用来作为可能的 SERM 子宫激动剂活性的早期征兆。与 OVX 组相比，剂量最高达 10 mg/kg 的实施例 1 化合物不造成子宫内膜厚度与剂量有关的显著增加。这些结果表明，实施例 1 化合物会提供所期望的子宫安全性。

[0329] OVX/ 半月板撕裂模型

[0330] 大鼠半月板撕裂（MCT）模型是被充分描述的 OA 模型，其中在一个膝关节用外科介入方式（横切内侧半月板）造成关节损伤和疼痛。在使用雄性大鼠的标准 MCT 模型中，关节病理特征逐渐发展，在术后 3 周为借助于关节组织学进行测量。一项内部初步试验确定，MCT 手术 5 周后，与进行了 MCT 手术的卵巢完整的动物相比，在 OVX/MCT 动物中疼痛和关节组织病理特征都显著增强。

[0331] 在用基本上如上所述的撕裂模型处理的 OVX 动物中，实施例 1 化合物以与剂量有关的方式减小疼痛，在所有 $\geqslant 1.0$ mg/kg 的剂量下，与 OVX/MCT 组相比，所述的减小都是统计显著性的。另外，剂量 3 和 10 mg/kg 的实施例 1 化合物造成的关节疼痛减小与 17α - 乙炔基雌二醇造成的没有统计学上的差别。

[0332] P-CTXII

[0333] pCTX-II 被认为是反映治疗 OA 的效力的一种有用的生物标志。例如见，Garnero P 等，Ann Rheum Dis 2003, 62: 939-943; Mazieres B 等，Arthritis Rheum 2003, 48: S683。

[0334] 实施例 1 化合物显著地和与剂量有关地降低 pCTX-II。另外，所有剂量的实施例 1 化合物都将 pCTX-II 降低到与用 17α - 乙炔基雌二醇治疗造成的降低没有统计学上差别的水平。