

Лейомиома/лейомиоматоз матки (фиброзное заболевание матки) является клинической проблемой, которая известна под разными названиями, включая фиброз матки, гипертрофию матки, лейомиоматоз матки, миометриальную гипертрофию, фиброз матки и фиброзный метрит. По существу, фиброз матки представляет собой состояние, при котором происходит несвойственное смещение фиброзной ткани на стенках матки. Данное состояние является причиной дисменореи и бесплодия у женщин.

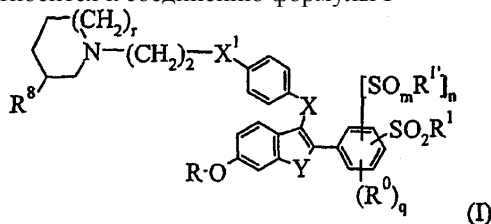
Эндометриоз представляет собой состояние тяжелой дисменореи, которое сопровождается сильной болью, кровотечением в эндометриальные массы или брюшную полость и часто ведет к бесплодию. Причиной данных симптомов, по-видимому, является эктопический эндометриальный рост, который несвойственным образом реагирует на нормальное гормональное регулирование и локализован в несвойственных тканях. Из-за несоответствующих локализаций эндометриального роста ткань, по-видимому, инициирует локальные реакции, подобные воспалительным, вызывая инфильтрацию макрофагов и каскад событий, ведущих к возникновению болезненной реакции. Есть основания предположить, что причиной фиброза матки и эндометриоза является несоответствующая реакция фиброзной ткани и/или эндометриальной ткани на эстроген.

За последние 10 лет появилось много публикаций, раскрывающих селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM), например патенты США №№ 5484795, 5484798, 5510358, 5998401 и WO 96/09040. Найдено, что многие из этих SERM обладают полезной активностью эстрогенных антагонистов в костях и сердечно-сосудистой системе при сопутствующей полезной активности эстрогенных антагонистов в молочной железе. Обнаружено, что небольшая особо полезная группа таких соединений оказывает эстроген-антагонистическое действие в матке. Соединение с таким SERM-профилем имеет особую перспективу при лечении фиброзного заболевания матки и/или эндометриоза.

Однако клиническому применению таких SERM-соединений для лечения фиброзного заболевания матки и/или эндометриоза, в особенности у женщины в предменопаузальный период, препятствует склонность указанных соединений оказывать существенные овариальные стимулирующие эффекты. Таким образом, в настоящее время существует большая потребность в новых SERM-соединениях, которые работают в матке как антагонисты эстрогена и не стимулируют яичники в существенной степени.

Краткое содержание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I



где

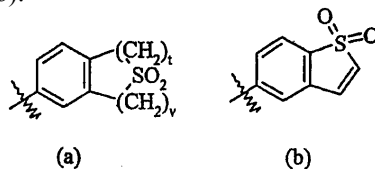
m , q и t независимо равны 0, 1 или 2;

n равно 0 или 1;

R обозначает H или COR^2 ;

R^0 в каждом случае независимо обозначает OH, CF_3 , галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси;

R^1 и $R^{1'}$ независимо обозначают C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, NR^3R^{3a} , CF_3 или CH_2CF_3 ; или если n и q равны 0, то фрагмент $-SO_2R^1$ вместе с фенильным кольцом, к которому он присоединен, может образовывать фрагмент формулы (a) или (b):



где t и v равны 0, 1 или 2 при условии, что сумма $t+v$ должна быть равной 2;

R^2 обозначает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, NR^4R^4 , фенокси или фенил, необязательно замещенный галогеном;

R^3 обозначает C_1 - C_6 алкил или фенил;

R^{3a} и R^4 в каждом случае независимо обозначают H, C_1 - C_6 алкил или фенил;

X обозначает O, CH_2 или CO;

X^1 обозначает O или NR^5 ;

R^5 обозначает H или C_1 - C_6 алкил;

R^8 обозначает H или метил при условии, что если t равно 1 или 2, то R^8 должен представлять собой H, и если t равно 0, то R^8 должен представлять собой метил; и

Y обозначает S, CH_2CH_2 или $CH=CH$;

или его фармацевтической аддитивной соли кислоты.

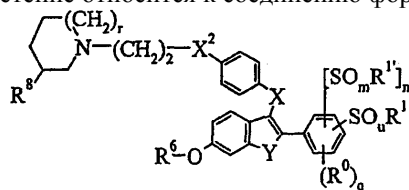
Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы I или его фармацевтическую аддитивную соль кислоты и фармацевтический носи-

тель. В другом варианте фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно адаптировать для применения при лечении эндометриоза и/или фиброза матки.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения эндометриоза и/или фиброза матки, применяющих соединение формулы I или его фармацевтической аддитивной соли кислоты.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы I, пригодному для лечения эндометриоза и/или фиброза матки, или его фармацевтической аддитивной соли кислоты. Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы I или его фармацевтической аддитивной соли кислоты в производстве лекарственного средства для лечения эндометриоза и/или фиброза матки.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы II



II

где

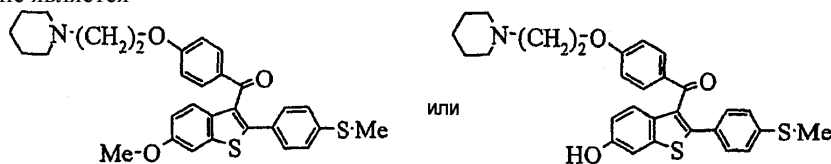
m, n, q, r, R⁰, R¹, R^{1'}, R⁸, X и Y такие, как описано выше для соединения формулы I;

и равно 0, 1 или 2;

R⁶ обозначает H, C₁-C₆алкил, бензил или COR², где R² такой, как описано выше для соединения формулы I;

X² обозначает O или NR⁷; и

R⁷ обозначает H, C₁-C₆алкил или CO₂(C₁-C₆алкил), при условии, что u может быть равным только 2, если R⁶ обозначает C₁-C₆алкил или бензил; или его аддитивной соли кислоты, при условии, что соединение формулы II не является



в качестве, например, промежуточных продуктов для получения соединений формулы I.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении, раскрытом в настоящем описании, ниже определены следующие термины.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром и йод. Термин "C₁-C₆алкил" представляет линейный, разветвленный или циклический углеводородный фрагмент, содержащий от одного до шести атомов углерода, например метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, пентил, циклопентил, гексил, циклогексил и подобное. Такие фрагменты как циклобутилметиленил также включены в область C₁-C₆алкильных групп.

Термин "C₁-C₄алкил" обозначает конкретно метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклопропилметил и циклобутил. Группа "C₁-C₆алкокси" представляет собой C₁-C₆алкильный фрагмент, присоединенный через оксисвязь.

Используемый в описании термин "фармацевтический" означает, по существу, не вредный.

Предпочтительные соединения (варианты) данного изобретения

Определенные соединения данного изобретения особенно интересны и предпочтительны. Следующий список показывает несколько групп предпочтительных соединений. Понятно, что каждый из списков можно объединить с другими списками, создав дополнительные группы предпочтительных соединений.

a) m равно 0 или 2;

b) m равно 0;

c) m равно 2;

d) n равно 0;

e) n равно 1;

f) q равно 0 или 1;

g) q равно 0;

h) r равно 1;

i) r равно 2;

j) R обозначает H;

k) R обозначает COR²;

l) R⁰ обозначает OH, метокси, CF₃, фтор, хлор, метил или этил;

m) R⁰ обозначает OH, CF₃, фтор, хлор, метил или этил;

n) R⁰ обозначает CF₃ или фтор;

o) фрагмент -SO₂R¹ находится в пара-положении фенильного кольца, к которому он присоединен;

p) фрагмент -SO₂R¹ не объединен с фенильным кольцом, к которому он присоединен, с образовани-

ем фрагмента формулы (a) или (b);

q) R¹ обозначает C₁-C₄алкил или CF₃;

r) R¹ обозначает метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил или CF₃;

s) R¹ обозначает метил, этил, циклопропил или CF₃;

t) R¹ обозначает метил, этил или CF₃;

u) R¹ обозначает метил;

v) R¹ обозначает этил;

w) R¹ обозначает циклопропил;

x) R¹ обозначает CF₃;

y) R¹ обозначает C₁-C₄алкил или CF₃;

z) R¹ обозначает метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил или CF₃;

aa) R^{1'} обозначает метил, этил, циклопропил или CF₃;

bb) R^{1'} обозначает метил, этил или CF₃;

cc) R^{1'} обозначает метил;

dd) R^{1'} обозначает этил;

ee) R^{1'} обозначает циклопропил;

ff) R^{1'} обозначает CF₃;

gg) R² обозначает C₁-C₆алкил или фенил;

hh) R² обозначает C₁-C₆алкил, NHCH₃ или фенил;

ii) R² обозначает C₁-C₄алкил, NHCH₃ или фенил;

jj) R⁵ обозначает H, метил или этил;

kk) R⁵ обозначает H;

ll) X обозначает O;

mm) X¹ обозначает O;

nn) X¹ обозначает NR⁵;

oo) Y обозначает S;

pp) Y обозначает CH=CH;

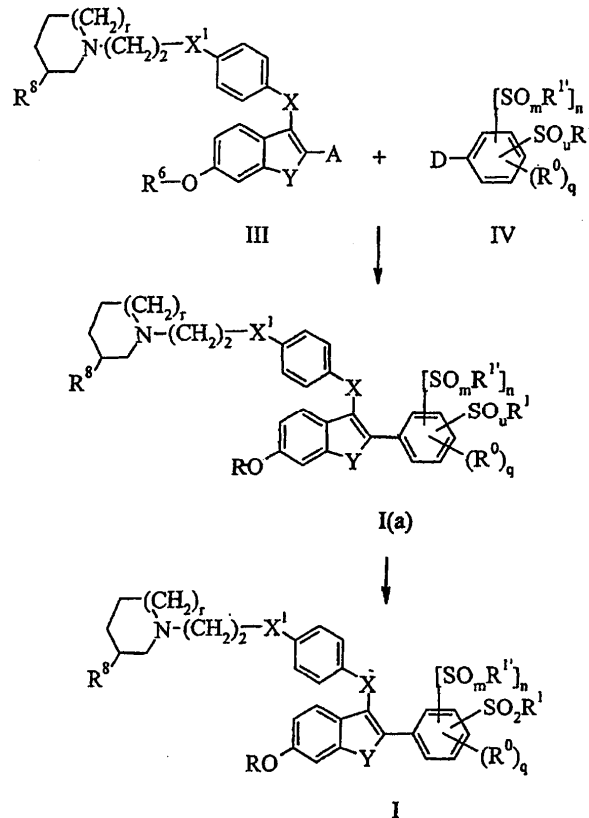
qq) Y обозначает CH₂CH₂;

rr) соединение формулы I представляет собой соль гидрохлорид.

Синтез

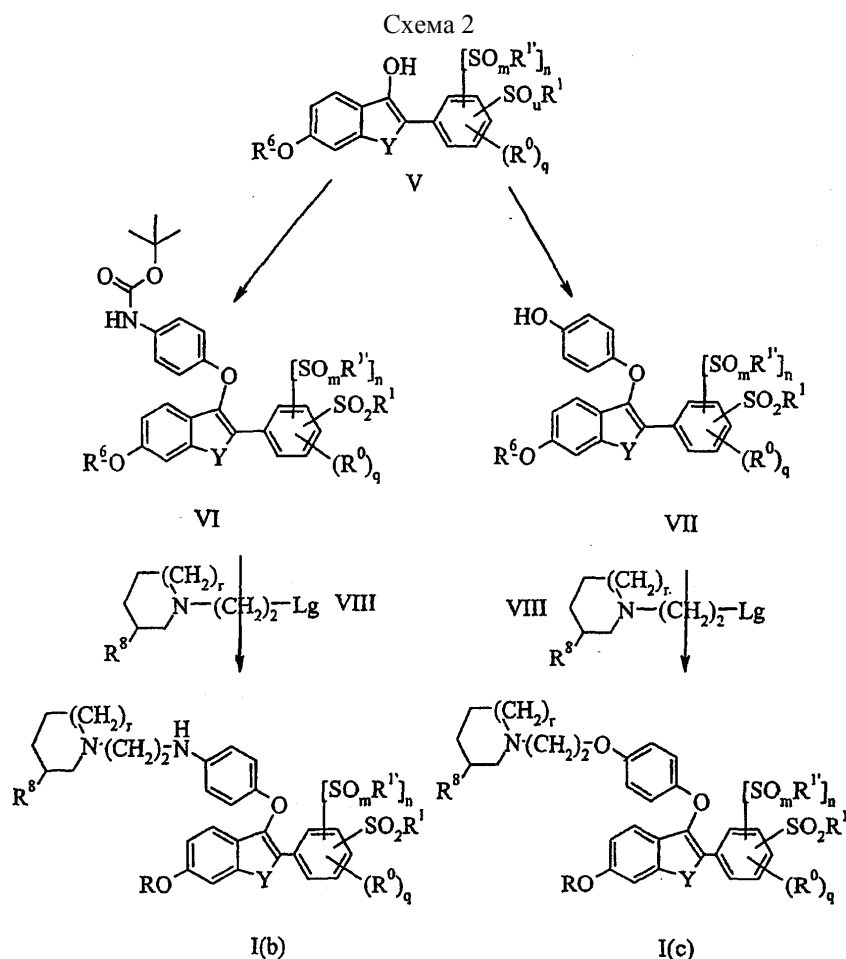
Соединение формулы I можно получить, как описано на следующих схемах, в получениях и примерах.

Схема 1



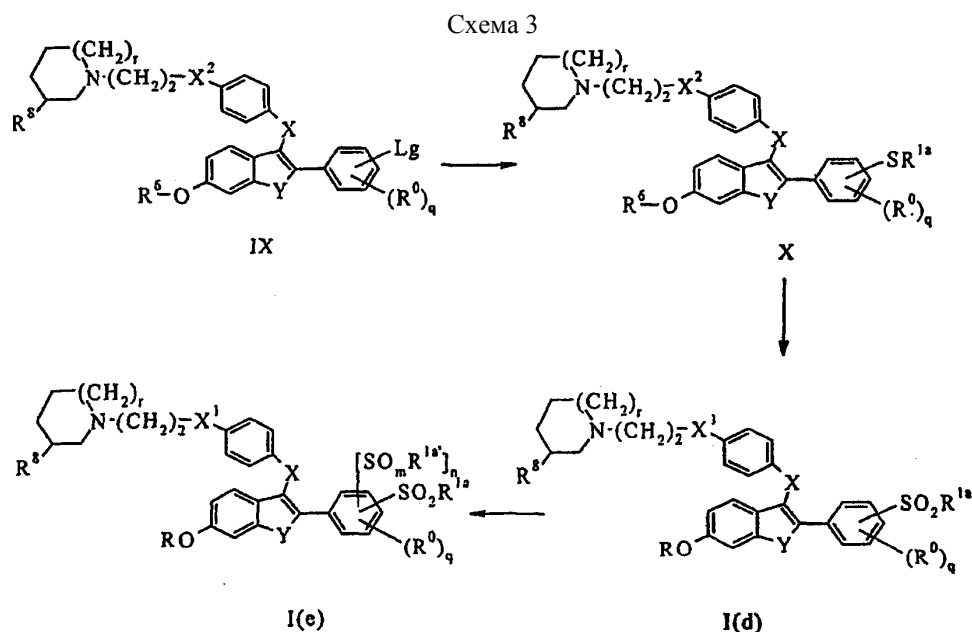
На схеме 1 осуществляют взаимодействие соединения формулы IV с соединением формулы III в

обычных условиях реакции "Сузуки" или "Стилла", то есть, когда один заместитель "А" или "D" представляет собой бороновую кислоту/эфир или алкилстанный фрагмент и другой представляет собой уходящую группу, например хлор, бром, йод или сульфатную группу, такую как трифторметил сульфат. Если R^6 обозначает алкил (предпочтительно метил) или бензил, указанные группы R^6 можно удалить в стандартных условиях (см., например, методики, которые приведены далее, или последнее издание Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.), получая соединение формулы I, где R обозначает H. Если u равно 0 или 1, связанный продукт можно окислить в стандартных условиях (см. приведенные ниже получения), получая соответствующий моно- или бис-сульфон формулы I(a), где m равно 2. Соединение формулы I или I(a), где R обозначает H, можно преобразовать далее с получением соединения формулы I, где R обозначает COR^2 .



На схеме 2 соединение формулы I(b) получают, проводя сначала взаимодействие соединения формулы VI (полученного по существу способом, описанным в патенте США № 5929090, который включен здесь в виде ссылки) с соединением формулы VIII в стандартных условиях нуклеофильного замещения, получая продукт, с которого можно удалить защиту и преобразовать дальше, как описано ранее, с получением соединения формулы I(b).

Соединение формулы I(c) также можно получить из соединения формулы V, как изображено на схеме 2. Соединение формулы VII можно получить, проводя сначала взаимодействие соединения формулы V с основанием, а затем добавляя 4-фторбензальдегид. Полученный альдегид можно превратить в соответствующее гидрокси/сульфонильное соединение формулы VII, например, сначала проводя взаимодействие с пероксидом водорода, а затем взаимодействие с моногидратом пербората натрия. Далее можно провести взаимодействие соединения формулы VII с соединением формулы VIII в стандартных условиях нуклеофильного замещения с получением продукта, с которого можно удалить защиту и преобразовать дальше, как описано ранее, получая соединение формулы I(c).



На схеме 3 показано альтернативное получение соединения формулы I, где R^1 и $R^{1'}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, CF_3 или CH_2CF_3 , и фрагмент SO_2R^1 не объединен с фрагментом R^0 . Можно провести взаимодействие соединения формулы IX (полученного аналогично взаимодействию соединения формулы III с соединением формулы IV, описанному на схеме 1) с тиолатом соединения формулы HSR^{1a} , где R^{1a} обозначает C_1 - C_6 алкил, CF_3 или CH_2CF_3 , например, с метантиолатом натрия, в результате которого происходит замещение заместителя(заместителей) "Lg". Фрагмент "Lg", обнаруживаемый в соединении формулы IX, представляет собой заместитель, который активирует фенильную группу, к которой он присоединен, способствуя нуклеофильному ароматическому замещению. Полученный тиоэфир формулы X можно затем окислить с образованием соответствующего сульфонового (или сульфоксидного) соединения, с которого можно удалить защиту и преобразовать дальше, как описано ранее, с получением соединения формулы I(d). Если в соединение формулы IV можно ввести более одного заместителя Lg, методология схемы 3 адаптируется особым образом для получения соединения формулы I(e), где n равно 1 и m равно 0 или 1.

Соединения формулы III, IV и VIII можно получить, как показано ниже, или по методикам, аналогичным найденным в данной области. Соединения формулы V можно получить по методикам, аналогичным описанным в патенте США № 5929090, или как описано ниже. Вообще соединения формулы HSR^{1a} являются коммерчески доступными или их можно получить по методикам, легко доступным для специалистов в области синтетической органической химии.

Общие экспериментальные подробности

Масс-спектры с электрораспылением получают, например, на приборе Finnigan LCQ Duo, используя подвижную фазу: 50% ацетонитрил, 25% метанол и 25% 2 mM водный ацетат аммония.

Препаративную ВЭЖХ проводят, например, на препаративной системе Гилсона с программным обеспечением Unipoint Software и детектированием при двух длинах волн 220 и 254 нм, а также на приборе Finnigan aQa MS. В качестве стационарной фазы можно применять колонку ODS-AQ 20 мм x 250 мм с размером частиц 15 мкм. Элюент представляет собой бинарную систему из бутылки А (0,1% трифторуксусная кислота (TFA), 1% изопропиловый спирт (IPA) в воде) и бутылки В (0,05% TFA, 1% IPA в ацетонитриле). Стандартный способ представляет градиент 30-95% В пока не указано по-другому. Соединения, очищенные данным способом, выделяют в виде солей TFA.

Препаративную ВЭЖХ можно также проводить на системе Biotage ParallelFlex с составляющим детектированием при двух длинах волн и программным обеспечением. В качестве стационарной фазы применяют колонку Xterra 30 мм x 150 мм или 19 мм x 250 мм с размером частиц 10 мкм, а в качестве подвижной фазы А используют смесь 10 mM $NH_4^+HCOO^-/10$ mM NH_4OH и в качестве подвижной фазы В используют 100% ацетонитрил.

Получение 1. 6-Метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифеноксинафталин-2-ил)этокси]метансульфоновой кислоты.

Добавляют 6-метоксинафталин-2-ол (20 г, 114,8 ммоль) к диметилформамиду (ДМФА, 250 мл) при температуре окружающей среды, а затем N-бромсукцинимид (NBS, 21,5 г, 120 ммоль) в течение 30 мин периода. Через 45 мин разбавляют смесь водой (800 мл), собирают и сушат осадок, получая 25,5 г (87%) 1-бром-6-метоксинафталин-2-ола.

Добавляют 1-бром-6-метоксинафталин-2-ол (66,7 г, 264 ммоль), карбонат калия (K_2CO_3 , 40,0 г, 290 ммоль) и бензилбромид (49,6 г, 290 ммоль) к ДМФА (800 мл). Перемешивают данную смесь при температуре

окружающей среды в течение 1 ч. Добавляют воду (400 мл) для осаждения продукта. Собирают осадок и промывают осадок на фильтре гептаном (3 x 125 мл), затем сушат, получая 83,7 г 2-бензилокси-1-бром-6-метоксинафталина (86,2%).

Объединяют толуол (200 мл), 2-бензилокси-1-бром-6-метоксинафталин (30 г, 87,4 ммоль), 4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенол (23,2 г, 105 ммоль) и карбонат цезия (34,4 г, 105 ммоль), нагревают данную смесь до кипения с обратным холодильником. Удаляют часть толуола (100 мл). Добавляют к реакционной смеси этилацетат (390 мг, 4,37 ммоль) и комплекс трифторметансульфоната меди с бензолом (2,20 г, 4,37 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин. Удаляют растворитель отгонкой и нагревают полученный остаток до 174°C в течение 1,5 ч. Растворяют данный остаток в смеси этилацетата (200 мл) и водного HCl (1N, 90 мл). Отделяют и концентрируют органические вещества до остатка. Данный остаток хроматографируют на колонке, получая 12,4 г 1-{2-[4-(2-бензилокси-6-метоксинафталин-1-илокси)феноксид]этил}пиперидина (30%).

Добавляют 1-{2-[4-(2-бензилокси-6-метоксинафталин-1-илокси)феноксид]этил}пиперидин (12,4 г, 25,5 ммоль) к смеси метанол/этилацетат (1:1, 490 мл) и нагревают, получая раствор. Убирают нагревание и добавляют формиат аммония (4,83 г, 76,6 ммоль) и Pd(OH)₂ на угле (20 мас.%, 1,58 г, 1,12 ммоль). Кипятят с обратным холодильником в течение 50 мин, затем фильтруют смесь. Концентрируют фильтрат, получая 9,9 г 6-метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)феноксид]нафталин-2-ола (98,5%).

Охлаждают дихлорметан (290 мл), триэтиламин (3,08 г, 30,4 ммоль) и 6-метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)феноксид]нафталин-2-ол (9,2 г, 23,4 ммоль) до -50°C и добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (7,26 г, 25,7 ммоль). Перемешивают полученную смесь при -50°C в течение 2 ч, затем дают смеси нагреться до температуры окружающей среды перед перемешиванием еще в течение часа. Добавляют насыщенный раствор соли (150 мл) и отделяют органические вещества. Промывают органические вещества NaHCO₃, затем сушат перед концентрированием до остатка. Кристаллизуют остаток, применяя смесь этиловый эфир/гексан и получают 11,2 г указанного в заголовке соединения (90,9%).

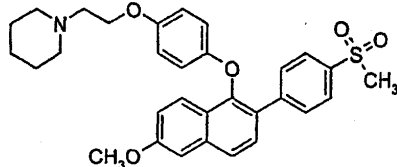
Получение 2. 6-Гидрокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)феноксид]нафталин-2-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Добавляют 2M хлористый водород в эфире (1,5 мл, 3 ммоль) к раствору соединения из «получения 1» (1,07 г, 2,04 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и удаляют растворитель в вакууме. Растворяют соль хлористоводородной кислоты в дихлорметане (40 мл) и охлаждают на бане со льдом. Добавляют трибромид бора (0,58 мл, 6,12 ммоль), перемешивают в течение 3,5 ч, нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 15 мин, охлаждают на бане со льдом и гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, охлажденным на льду. Экстрагируют водный слой дихлорметаном, объединяют органические слои и сушат сульфатом магния, удаляют растворитель в вакууме и хроматографируют на силикагеле, применяя смесь дихлорметан/метанол и получая 990 мг указанного в заголовке соединения (95%).

Получение 3. 6-Бензилокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)феноксид]нафталин-2-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Объединяют 6-гидрокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)феноксид]нафталин-2-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (247 мг, 0,48 ммоль), трифенилфосфин (190 мг, 0,725 ммоль), бензиловый спирт (0,075 мл, 0,725 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл) в колбе, помещенной на баню со льдом. Добавляют диизопропилазодикарбоксилат (0,14 мл, 0,725 ммоль), перемешивают в течение 1 ч, нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 30 мин. Разбавляют этилацетатом и промывают 50% насыщенным водным бикарбонатом натрия, насыщенным водным хлоридом натрия, сушат сульфатом магния и удаляют растворитель в вакууме. Хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 213 мг указанного в заголовке соединения (73%).

Пример 1. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]феноксид}этил)пиперидин.



Объединяют 4-(метансульфонил)фенилбороновую кислоту (6,8 г, 34 ммоль), соединение из «получения 1» (6,6 г, 12,6 ммоль), фторид цезия (17,2 г, 113 ммоль) и ацетонитрил (130 мл) в высушенной на пламени колбе на 500 мл, снабженной обратным холодильником. В отдельной колбе объединяют ацетат палладия(II) (283 мг, 1,26 ммоль) и трициклогексилфосфин (530 мг, 1,9 ммоль). Добавляют ацетонитрил (65 мл) и воздействуют ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к смеси субстратов каталитическую суспензию и нагревают на 90°C масляной бане в течение 30 мин. Охлаждают суспензию до комнатной температуры и фильтруют через уплотненный целит. Ополаскивают целит этилацетатом и промывают фильтрат смесью 50:50 воды и насыщенного водного Na₂CO₃, насыщенным водным NH₄Cl и насыщенным раствором соли. Сушат органический слой (Na₂SO₄), фильтруют и выпаривают, получая 10 г сырого вещества. Обрабатывают данное сырое вещество раствором 1% метанола (MeOH) в CH₂Cl₂ и удаляют полученную белую твердую примесь (400 мг) фильтрованием. Концентрируют фильтрат и

предварительно адсорбируют сырой продукт на силикагеле. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя вещество метанолом в дихлорметане (от 0 до 10%) и получая 5,2 г указанного в заголовке соединения (78%). Концентрируют сырые фракции, выпаривают и перекристаллизовывают из этилацетата, получая еще 1,2 г указанного в заголовке соединения (18%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=532,3$ (M+H).

Пример 2. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин гидрохлорид.

Растворяют продукт примера 1 (6,4 г, 12,1 ммоль) в смеси этилацетата, дихлорметана и метанола (300 мл; 2,5:2,5:1). Охлаждают полученный раствор на бане со льдом и обрабатывают 2М HCl в диэтиловом эфире (9,1 мл, 18,2 ммоль). Концентрируют данный раствор в вакууме и сушат при 50°C (<2 мм рт.ст.) в течение 18 ч, получая 6,6 г указанного в заголовке соединения (96%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=532,3$ (M+H-Cl).

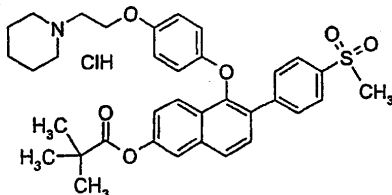
Пример 3. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.

Растворяют продукт примера 2 (6,45 г, 11,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл) и охлаждают до 3°C на бане со льдом. Обрабатывают данный раствор чистым BBr_3 (5,4 мл, 57 ммоль) по каплям в течение 5 мин и перемешивают в течение 3 ч при температуре 0-10°C. Медленно выливают реакционную смесь в делительную воронку на 1 л, содержащую насыщенный водный NaHCO_3 (300 мл) и лед. Разбавляют двухфазную смесь раствором 7,5% MeOH в этилацетате (EtOAc, 400 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Разделяют слои и проводят обратную экстракцию водного слоя 5% MeOH в EtOAc (2x150 мл). Промывают объединенные органические слои насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают, получая 5,3 г сырого продукта. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя вещество метанолом в дихлорметане (от 2,5 до 12%) и получая 4,99 г указанного в заголовке соединения (85%). Сушат при 45°C (< 2 мм рт.ст.) в течение 18 ч. Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=518,3$ (M+H).

Пример 4. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

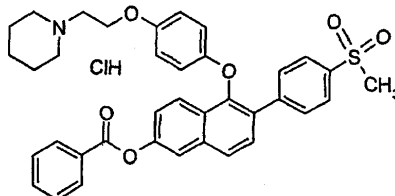
Суспендируют продукт примера 3 (2,8 г, 5,4 ммоль) в смеси этилацетата, этилового эфира и метанола (50 мл; 5:1:4). Охлаждают данную смесь на бане со льдом и обрабатывают 2М HCl в диэтиловом эфире (4,1 мл, 8,2 ммоль). Собирают полученное твердое вещество на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 45°C (< 2 мм рт.ст.) в течение 18 ч, получая 2,84 г указанного в заголовке соединения (95%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=518,3$ (M+H-Cl).

Пример 5. Гидрохлорид 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты.



Растворяют продукт примера 3 (220 мг, 0,43 ммоль) в пиридине (5 мл) и обрабатывают последовательно триметилацетилхлоридом (0,144 мл, 1,17 ммоль) и диметиламинопиридином (DMAP, каталитическое количество). Перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч и выпаривают пиридин. Восстанавливают остаток в этилацетате и промывают насыщенным водным NH_4Cl , насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Сушат органический слой (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают, получая 277 мг сырого вещества. Предварительно адсорбируют на силикагеле и хроматографируют на колонке с SiO_2 , элюируя вещество метанолом в дихлорметане (от 0 до 6%) и получая 235 мг 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты. Растворяют свободное основание в смеси этилацетата и диэтилового эфира (20 мл; 1:1). Охлаждают на бане со льдом и обрабатывают 2М HCl в диэтиловом эфире (0,3 мл, 0,6 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге и промывают диэтиловым эфиром, получая 220 мг указанного в заголовке соединения (80%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=602,4$ (M+H-Cl).

Пример 6. Гидрохлорид 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира бензойной кислоты.

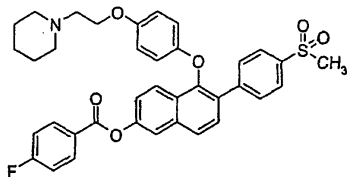


Растворяют продукт примера 3 (220 мг, 0,43 ммоль) в пиридине (5 мл) и обрабатывают последовательно бензоилхлоридом (0,067 мл, 0,58 ммоль) и DMAP (каталитическое количество). Перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч и выпаривают пиридин. Распределяют смесь между

насыщенным водным NH_4Cl и этилацетатом (содержащим 8% MeOH). После разделения слоев экстрагируют водный слой этилацетатом (содержащим 5% MeOH) и объединяют два органических слоя. Промывают насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Сушат органический слой (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают, получая 276 мг сырого вещества в виде свободного основания. Предварительно адсорбируют его на силикагеле и хроматографируют на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 6%) и получая 260 мг 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира бензойной кислоты.

Растворяют свободное основание в горячем этилацетате (20 мл) и разбавляют диэтиловым эфиром (20 мл). Охлаждают на бане со льдом и обрабатывают 2М HCl в диэтиловом эфире (0,31 мл, 0,62 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге и промывают диэтиловым эфиром, получая 255 мг указанного в заголовке соединения (91%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=622,3$ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Пример 7. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-иловый эфир 4-фторбензойной кислоты.

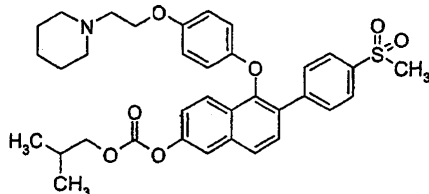


Растворяют соединение примера 3 (111 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Добавляют по каплям 4-фторбензоилхлорид (30 мкл, 0,25 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин выливают реакционную смесь в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (10 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 3%) и получая 99 мг указанного в заголовке соединения (73%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=640,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 8. Гидрохлорид 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира 4-фторбензойной кислоты.

Растворяют соединение примера 7 (99 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и добавляют 2М HCl в эфире (400 мкл, 0,8 ммоль). Удаляют растворитель в вакууме, получая 111 мг указанного в заголовке соединения (100%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=640,3$ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Пример 9. Изобутиловый эфир, 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-иловый эфир угольной кислоты.



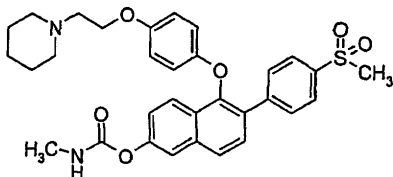
Растворяют соединение примера 3 (120 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и добавляют по каплям изобутилхлорформат (38 мкл, 0,30 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин выливают реакционную смесь в энергично перемешиваемый эфир (10 мл) и фильтруют. Растворяют твердые вещества в дихлорметане (10 мл) и промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия. Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (4%) и получая 104 мг указанного в заголовке соединения (73%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=618,4$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 10. Гидрохлорид изобутилового эфира, 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира угольной кислоты.

Растворяют соединение примера 9 (104 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и добавляют 2М HCl в эфире (400 мкл, 0,8 ммоль). Удаляют растворитель в вакууме, получая 81 мг указанного в заголовке соединения (73%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=618,3$ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Пример 11. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-иловый эфир метилкарбаминовой кислоты.



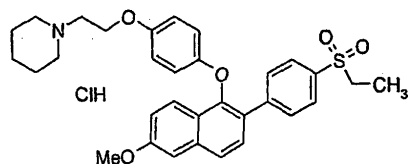
Растворяют соединение примера 3 (201 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметане (4 л) и добавляют триэтиламин (0,50 мл, 3,5 ммоль), а затем метилизоцианат (500 мг, 8,7 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин выливают реакционную смесь в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном. Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме.

ме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 4%), получая 130 мг указанного в заголовке соединения (60%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=575,3$ ($M+H$) и 518,3 ($M-\text{MeNCO}$).

Пример 12. Гидрохлорид 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифеноксинафталин-2-илового эфира метилкарбаминовой кислоты).

Растворяют соединение примера 11 (130 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и добавляют 2М HCl в эфире (400 мкл, 0,8 ммоль). Удаляют растворитель в вакууме, получая 81 мг указанного в заголовке соединения (73%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=575,3$ ($M+H-\text{HCl}$) и 518,3 ($M+H-\text{HCl}-\text{MeNCO}$).

Пример 13. 1-(2-{4-[2-(4-Этансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]феноксинафталин-1-илокси}этил)пиперидин гидрохлорид.

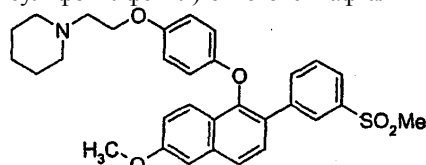


Объединяют 4-(этансульфонил)фенилбороновую кислоту (1,83 г, 8,6 ммоль), соединение из «получения 1» (1,5 г, 2,86 ммоль), фторид цезия (3,9 г, 25,7 ммоль) и ацетонитрил (32 мл) в высушенной на пламени колбе на 100 мл, снабженной обратной холодильником. В отдельной высушенной колбе объединяют ацетат палладия(II) (65 мг, 0,29 ммоль) и трициклогексилфосфин (120 мг, 0,43 ммоль). Добавляют ацетонитрил (16 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к смеси субстратов каталитическую суспензию и нагревают на 90°C масляной бане в течение 30 мин. Охлаждают суспензию до комнатной температуры и фильтруют через уплотненный целит. Ополаскивают целит этилацетатом и промывают фильтрат смесью 50:50 воды и насыщенного водного Na_2CO_3 , насыщенным водным NH_4Cl и насыщенным раствором соли. Сушат органический слой (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают, получая 2 г сырого вещества. Предварительно адсорбируют сырое вещество на силикагеле и хроматографируют на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 10%) и получая 1,5 г 1-(2-{4-[2-(4-этансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]феноксинафталин-1-илокси}этил)пиперидина. Растворяют свободное основание в смеси этилацетата и диэтилового эфира (60 мл; 1:1). Охлаждают на бане со льдом и обрабатывают 2М HCl в диэтиловом эфире (2 мл, 4 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге и промывают диэтиловым эфиром, получая 1,5 г указанного в заголовке соединения (90%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=546,3$ ($M+H$).

Пример 14. 6-(4-Этансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифеноксинафталин-2-ол) гидрохлорид.

Применяя продукт из примера 13 (1,5 г, 2,58 ммоль) и методику, описанную в примере 3, получают 1,35 г 6-(4-этансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифеноксинафталин-2-ол). Растворяют свободное основание в смеси этилацетата и диэтилового эфира (60 мл; 1:1). Охлаждают на бане со льдом и обрабатывают 2М HCl в диэтиловом эфире (2 мл, 4 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 50°C (<2 мм рт.ст.) в течение 18 ч, получая 1,3 г указанного в заголовке соединения (89%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=532,3$ ($M+H$).

Пример 15. 1-(2-{4-[2-(3-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]феноксинафталин-1-илокси}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (17 мг, 0,076 ммоль), трициклогексилфосфин (PCu_3 , 32 мг, 0,11 ммоль) и ацетонитрил (4 мл). Обрабатывают смесь ультразвуком в течение 5 мин. Объединяют соединение из «получения 1» (400 мг, 0,76 ммоль), фторид цезия (1,00 г, 6,62 ммоль), 3-(метансульфонил)фенилбороновую кислоту (460 мг, 2,30 ммоль) и ацетонитрил (12 мл). Добавляют в реакционный сосуд обработанную ультразвуком суспензию Pd/PCu_3 и нагревают до 90°C в течение 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и выпаривают растворитель. Растворяют остаток в этилацетате (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 270 мг указанного в заголовке соединения (67%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=532,3$ ($M+H$).

Пример 16. 6-(3-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифеноксинафталин-2-ол) гидрохлорид.

Растворяют продукт примера 15 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (1 мл, 2,0 ммоль). Концентрируют суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают данный раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом и добавляют 1М VBr_3 в дихлорметане (1,0 мл, 1,0 ммоль). Через 20 мин разбавляют реакционную смесь этилацетатом (25,0 мл) и добавляют насыщенный водный NaHCO_3 частями

(2x10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя 6-(3-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанола в дихлорметане (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (1 мл, 2,0 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме (<2 мм рт.ст.) при 65°C в течение 48 ч, получая 73 мг указанного в заголовке соединения (26%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=518,5$ (M [свободное основание]+1).

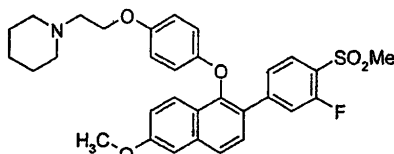
Получение 4. 3-Фтор-4-(метансульфонил)фенил бороновая кислота.

Объединяют 4-бром-2-фтортиоанизол (патент США № 6307047, 2,7 г, 12 ммоль), оксон (38 г, 62 ммоль) и метанол (200 мл) и перемешивают в течение 12 ч. Фильтруют через слой силикагеля и элюируют этилацетатом (500 мл). Выпаривают растворитель и распределяют смесь между дихлорметаном (200 мл) и водой (100 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Промывают сырое твердое вещество гексаном (20 мл), эфиром (10 мл) и сушат в вакууме, получая 2,4 г 4-бром-2-фтор-1-метансульфонилбензола (78%).

Объединяют комплекс 4-бром-2-фтор-1-метансульфонилбензол (1,7 г, 6,7 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, 164 мг, 0,20 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,79 г, 7,0 ммоль), ацетат калия (2 г, 20 ммоль) и диметилсульфоксид (ДМСО, 100 мл). Нагревают реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (20 мл). Промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя вещество этилацетатом в гексане (30%) и получая 1,74 г (80%) 2-(3-фтор-4-метансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан.

Объединяют 2-(3-фтор-4-метансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (222 мг, 0,74 ммоль), $NaIO_4$ (474 мг, 2,2 ммоль), тетрагидрофуран (ТГФ, 4 мл) и воду (1 мл). Перемешивают в течение 2 ч и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,2 мл). Перемешивают еще 12 ч и отфильтровывают твердое вещество. Промывают фильтрат насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя $MgSO_4$, и выпаривают растворитель. Промывают твердое вещество гексаном (2x10 мл) и эфиром (10 мл). Сушат данное твердое вещество в вакууме, получая 68 мг указанного в заголовке соединения (42%).

Пример 17. 1-(2-{4-[2-(3-Фтор-4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси} этил) пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (4,2 мг, 0,019 ммоль), трициклогексилфосфин (10 мг, 0,036 ммоль), соединение из «получения 1» (92 мг, 0,18 ммоль), фторид цезия (201 мг, 1,33 ммоль), 3-фтор-4-(метансульфонил)фенилбороновую кислоту (68 мг, 0,31 ммоль) и ацетонитрил (10 мл). Нагревают до 90°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют данный раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 2 до 4%) и получая 69 мг указанного в заголовке соединения (72%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=550,4$ ($M+H$).

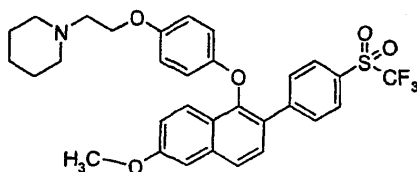
Пример 18. 6-(3-Фтор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют продукт примера 17 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (1 мл, 2,0 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают данный раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом. Добавляют 1М BBr_3 в дихлорметане (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют воду (1,0 мл) и дихлорметан (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя 6-(3-фтор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанола в дихлорметане (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (1 мл, 2,0 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме (<2 мм рт.ст.) при 65°C в течение 48 ч, получая 19 мг указанного в заголовке соединения (26%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=536,3$ ($M+H$).

Получение 5. 2-(4-Трифторметансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан.

Растворяют 1-бром-4-трифторметилсульфид (2,5 г, 9,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в колбе на 250 мл, оснащенной обратным холодильником. Добавляют мета-хлорпербензойную кислоту (mCPBA, 6,1 г, 24,3 ммоль, 68%) и нагревают реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 3 дней. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и промывают органический слой 1N водным NaOH (100 мл). Отделяют и сушат органический слой сульфатом натрия. Фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 2,5 г 1-бром-4-трифторметансульфонилбензола (90%). Загружают в высушенную на пламени колбу 1-бром-4-трифторметансульфонилбензол (500 мг, 1,73 ммоль), бис(пинаколато)дибор (523 мг, 2,07 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) (42 мг, 0,05 ммоль) и ацетат калия (467 мг, 5,2 ммоль). Растворяют твердые вещества в диметилсульфоксиде (9 мл) и нагревают до 80°C под азотом в течение 4 ч. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляют бензолом (50 мл). Промывают органический слой водой (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют полученное масло на колонке с SiO₂, элюируя этилацетатом в гексане (20%) и получая 560 мг указанного в заголовке соединения (96%).

Пример 19. 1-(2-{4-[6-Метокси-2-(4-трифторметансульфонилфенил)нафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют 2-(4-трифторметансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (560 мг, 1,67 ммоль), соединение из «получения 1» (300 мг, 0,57 ммоль) и фторид цезия (433 мг, 2,85 ммоль) в высушенной на пламени колбе, снабженной обратным холодильником. В отдельной высушенной колбе объединяют ацетат палладия(II) (25 мг, 0,11 ммоль) и трициклогексилфосфин (48 мг, 0,17 ммоль). Добавляют сухой ацетонитрил (6 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к твердым веществам каталитическую смесь и погружают колбу в 90°C масляную баню. Через 25 мин охлаждают черную суспензию до комнатной температуры и фильтруют через целит с дихлорметаном. Концентрируют фильтрат в вакууме. Хроматографируют полученный остаток на колонке с SiO₂, элюируя 2,5% метанолом в дихлорметане с 0,2% гидроксида аммония и получая 254 мг указанного в заголовке соединения (76%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=586 (M+H).

Пример 20. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-(4-трифторметансульфонилфенил)нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 19 (250 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Добавляют 2M HCl в эфире (0,42 мл, 0,84 ммоль) и перемешивают в течение 1 мин. Удаляют растворитель в вакууме и откачивают высоковакуумным насосом в течение 10 мин. Растворяют пену в сухом дихлорметане (5 мл), охлаждают до 0°C и добавляют по каплям ВВг₃ (0,20 мл, 2,1 ммоль). Через 25 мин медленно выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2x10 мл). Сушат объединенные органические слои сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом (от 3 до 5%) в дихлорметане с 0,2% гидроксида аммония и получая 196 мг указанного в заголовке соединения (81%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=572,3 (M+H).

Пример 21. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-(4-трифторметансульфонилфенил)нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 20 (196 мг, 0,34 ммоль) в этилацетате (1 мл) и диэтиловом эфире (9 мл). Добавляют к перемешиваемому раствору 2M HCl в диэтиловом эфире (340 мкл, 680 мкмоль). Оставляют суспензию перемешиваться в течение 10 мин. Фильтруют твердые вещества через воронку Бюхнера. Сушат твердые вещества в течение ночи при 45°C в вакуумной печи, получая 98 мг указанного в заголовке соединения (47%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=572,3 (M+H-HCl).

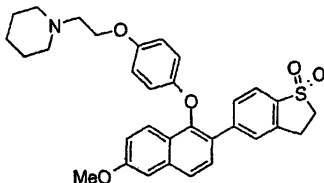
Получение 6. 2-(1,1-Диоксо-2,3-дигидро-1H-1λ⁶-бензо[b]тиофен-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан.

Растворяют 5-бром-2,3-дигидробензо[b]тиофен (J. Am. Chem. Soc., 1973, 1916-1925, 4,3 г, 20 ммоль) в MeOH (100 мл) и добавляют оксон (36,9 г, 60 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем удаляют твердое вещество фильтрованием. Концентрируют фильтрат и очищают остаток методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-40% EtOAc/гексан), получая 4,24 г 1,1-диоксида 5-бром-2,3-дигидробензо[b]тиофена (86%).

Растворяют 1,1-диоксид 5-бром-2,3-дигидробензо[b]тиофена (2,0 г, 8,1 ммоль) в ДМСО (60 мл). Добавляют бис(пинаколато)дибор (2,26 г, 8,9 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (330 мг, 0,41 ммоль) и ацетат калия (KOAc, 2,38 г, 24,3 ммоль). Промывают колбу струей N₂ и затем нагревают реакционную смесь до 80°C при перемешивании. Продолжают нагревать реакционную смесь в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (100 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x100 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают мето-

дом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, от 10 до 50% этилацетата в гексане), получая 1,4 г (59%) указанного в заголовке соединения.

Пример 22. 1-(2-{4-[2-(1,1-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-1λ⁶-бензо[б]тиофен-5-ил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Растворяют 2-(1,1-диоксо-2,3-дигидро-1Н-1λ⁶-бензо[б]тиофен-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан (590 мг, 2,02 ммоль) и соединение из «получения 1» (350 мг, 0,67 ммоль) в CH₃CN (8 мл). Добавляют ацетат палладия (II) (Pd(OAc)₂, 15 мг, 0,007 ммоль), трициклогексилфосфин (28 мг, 0,1 ммоль) и CsF (910 мг, 6 ммоль). Продувают колбу струей N₂ и затем нагревают реакционную смесь до 90°C при перемешивании. Продолжают нагревание реакционной смеси в течение 6 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (50 мл) и экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x25 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-4% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.)/CH₂Cl₂), получая 160 мг указанного в заголовке соединения (44%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=544,3 (M+H).

Пример 23. 6-(1,1-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-1λ⁶-бензо[б]тиофен-5-ил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 22 (160 мг, 0,29 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) и охлаждают раствор до -78°C. Добавляют HCl (0,2 мл, 2,0 М в диэтиловом эфире (Et₂O)) и перемешивают реакционную смесь в течение 10 мин. Удаляют растворитель при пониженном давлении и затем растворяют твердое вещество в CH₂Cl₂ (5 мл) под N₂. Охлаждают раствор до 0°C и добавляют BBr₃ (370 мг, 1,46 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч и добавляют воду (20 мл). Экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x20 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2-8% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.)/CH₂Cl₂), получая 6-(1,1-диоксо-2,3-дигидро-1Н-1λ⁶-бензо[б]тиофен-5-ил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол. Растворяют свободное основание в CH₂Cl₂ (5 мл) и охлаждают до -78°C. Добавляют HCl (0,5 мл, 2,0 М в Et₂O) и перемешивают раствор в течение 10 мин. Удаляют растворитель при пониженном давлении, получая твердое вещество. Сушат данное твердое вещество при 40°C в течение ночи в вакууме, получая 42 мг указанного в заголовке соединения (27%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=530,3 (M+H).

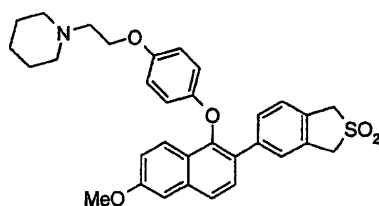
Получение 7. (2,2-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-2λ⁶-бензо[с]тиофен-5-ил)триметилстаннан.

Растворяют 4-бром-1,2-бис-бромметилбензол (J. Org. Chem., 1418-1421, 1985; 3,42 г, 9,96 ммоль) в смеси 2:1 этанола (EtOH) и ТГФ (1196 мл) и нагревают раствор до 70°C при перемешивании. Добавляют по каплям раствор Na₂S·9H₂O (2,63 г, 10,96 ммоль) в воде (40 мл) в течение 10 ч, применяя шприцевой насос. Продолжают нагревание и перемешивание еще 10 ч. Охлаждают смесь до комнатной температуры и удаляют органический растворитель при пониженном давлении. Добавляют к остатку воду (200 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x200 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны), получая 1,27 г 5-бром-1,3-дигидробензо[с]тиофена (59%).

Растворяют 5-бром-1,3-дигидробензо[с]тиофен (1,25 г, 5,79 ммоль) в метаноле (25 мл) и добавляют оксон (10,7 г, 17,4 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 0°C и затем добавляют 1М водный раствор бисульфита натрия (100 мл). Перемешивают реакционную смесь 10 мин и добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл). Экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x100 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂), получая 930 мг 5-бром-1,3-дигидробензо[с]тиофен 2,2-диоксида (65%).

Растворяют 5-бром-1,3-дигидробензо[с]тиофен (860 мг, 3,50 ммоль) и гексаметилдиолово (3 экв.) в толуоле и добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh₃)₄, 0,1 экв.). Продувают колбу струей N₂ и затем нагревают смесь до 120°C при перемешивании. Продолжают нагревание смеси в течение 5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (50 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x50 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-30% EtOAc/гексан), получая 1,22 г указанного в заголовке соединения (100%).

Пример 24. 1-(2-{4-[2-(2,2-Диоксо-2,3-дигидро-1Н-2λ⁶-бензо[с]тиофен-5-ил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Растворяют (2,2-диоксо-2,3-дигидро-1H-1λ⁶-бензо[с]тиофен-5-ил)триметилстаннан (1,19 г, 3,6 ммоль, 2,7 экв.) и соединение из «получения 1» (630 мг, 1,2 ммоль) в CH₃CN. Добавляют Pd(OAc)₂ (0,1 экв.), трициклогексилфосфин (0,15 экв.) и CsF (4 экв.). Продувают колбу струей N₂ и затем нагревают реакционную смесь до 90°C при перемешивании. Продолжают нагревать реакционную смесь в течение 1 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (100 мл), разделяют слои и экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x100 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.)/CH₂Cl₂), получая 140 мг указанного в заголовке соединения (22%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=544,2 (M+H).

Пример 25. 6-(2,2-Диоксо-2,3-дигидро-1H-2λ⁶-бензо[с]тиофен-5-ил)-5-[4-(2-пиперидин-1-ил)этокси]феноксинафталин-2-ол гидрохлорид.

Деметилируют 1-(2-{4-[2-(2,2-диоксо-2,3-дигидро-1H-2λ⁶-бензо[с]тиофен-5-ил)-6-метокси]нафталин-1-илокси}фенокси)этил)пиперидин (140 мг, 0,26 ммоль) при помощи VBr₃ и получают соль по методике, аналогичной методике, используемой в примере 23, получая 130 мг (94%) указанного в заголовке соединения. Масс-спектр (ионное распыление): m/z=530,2 (M+H-HCl).

Получение 8. (4-Метансульфонил-3-метоксифенил)триметилстаннан.

Растворяют 6-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-он (16,8 г, 0,1 моль) в ТГФ (1650 мл) и охлаждают до 0°C. Последовательно добавляют бензиловый спирт (16,2 г, 0,15 моль), трифенилфосфин (PPh₃, 39,3 г, 0,15 моль) и диизопропилазодикарбоксилат (30,3 г, 0,15 моль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (1500 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x1500 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-25% EtOAc/гексан), получая 24,33 г 6-бензилоксибензо[1,3]оксатиол-2-она (94%).

Растворяют 6-бензилоксибензо[1,3]оксатиол-2-он (24,33 г, 94,29 ммоль) в диоксане (1000 мл) и добавляют раствор KOH (94,29 мл, 188 ммоль, 2M в воде) при перемешивании. Продувают колбу струей N₂ и затем нагревают реакционную смесь до 80°C в течение 2 ч. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и удаляют растворитель при пониженном давлении. Доводят pH до значения < 2 при помощи HCl (200 мл, 1,0M в воде). Экстрагируют водный слой EtOAc (3x500 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, получая 17,8 г 5-бензилокси-2-меркаптофенола (81,4%).

Растворяют 5-бензилокси-2-меркаптофенол (17,8 г, 76,72 ммоль) в ДМФА (300 мл) и добавляют K₂CO₃ (31,8 г, 0,23 моль) и MeI (32,7 г, 0,23 моль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (800 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x800 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-20% EtOAc/гексан), получая 13,5 г 4-бензилокси-2-метокси-1-метилсульфанилбензола (68%).

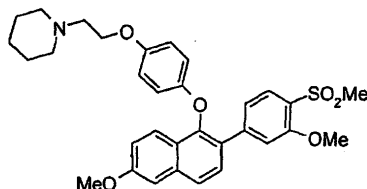
Растворяют 4-бензилокси-2-метокси-1-метилсульфанилбензол (5,2 г, 20 ммоль) в CH₂Cl₂ (250 мл) и обрабатывают m-CPBA (15,2 г, 60 ммоль, 68%). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляют насыщенный K₂CO₃ (200 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x200 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-50% EtOAc/гексан), получая 5,57 г 4-бензилокси-1-метансульфонил-2-метоксибензола (96%).

Растворяют 4-бензилокси-1-метансульфонил-2-метоксибензол (5,57 г, 19,09 ммоль) в MeOH (200 мл) под N₂ и добавляют 5% Pd/C (900 мг). Освобождают реакционный сосуд и продувают струей газообразного водорода (3 раза). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. При давлении газообразного водорода 1 атм. Фильтруют, концентрируют и очищают реакционную смесь методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-60% EtOAc/гексан), получая 3,24 г 4-метансульфонил-3-метоксифенола (100%).

Растворяют 4-метансульфонил-3-метоксифенол (3,24 г, 19,04 ммоль), 2,6-лутидин (4,08 г, 38,08 ммоль) и DMAP (230 мг, 1,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (190 мл). Охлаждают раствор до -78°C и затем добавляют по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (Tf₂O, 6,44 г, 22,85 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 6 ч. Добавляют воду (200 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x200 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-30% EtOAc/гексан), получая 4,6 г 4-метансульфонил-3-метоксифенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (72%).

Растворяют 4-метансульфонил-3-метоксифениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (3 г, 9 ммоль) в толуоле (180 мл) и добавляют гексаметилдиолово (14,7 г, 44,9 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,04 г, 0,9 ммоль). Нагревают реакционную смесь до 120°C при перемешивании в течение 4 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (250 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x250 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% EtOAc в гексане), получая 1,9 г указанного в заголовке соединения (61%).

Пример 26. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонил-3-метоксифенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Добавляют (4-метансульфонил-3-метоксифенил)триметилстаннан (300 мг, 0,86 ммоль, 1,5 экв.) и соединение из «получения 1» (300 мг, 0,57 ммоль) к суспензии фторида цезия (2,9 экв.) в ацетонитриле (40 мл). Объединяют ацетат палладия(II) (0,2 экв.) и трициклогексилфосфин (0,3 экв.) в ацетонитриле (15 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин перед добавлением указанной выше смеси. Нагревают реакционную смесь до 90°C в течение 18 ч. Концентрируют смесь в вакууме и распределяют остаток между этилацетатом (50 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл). Промывают органический слой насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом в дихлорметане и получая 180 мг указанного в заголовке соединения (56%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=562,4 (M+H).

Пример 27. 6-(3-Гидрокси-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол трифторацетат.

Деметилируют 1-(2-{4-[2-(4-метансульфонил-3-метоксифенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин (240 мг, 0,43 ммоль) при помощи BBr₃ и по методике, аналогичной методике, используемой в примере 23, получая 220 мг сырого продукта в виде белого твердого вещества (95%). Очищают загрязненный продукт методом препаративной ВЭЖХ (Gilson), получая 120 мг указанного в заголовке соединения (46%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=534,3 (M+H-TFA).

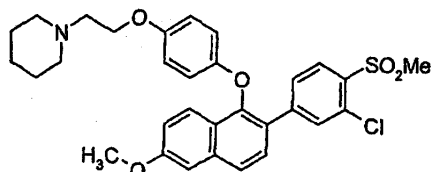
Получение 9. 4-Бром-2-хлор-1-метансульфонилбензол.

Объединяют 2-хлорметилбензолтиол (10 мл, 88 ммоль), карбонат калия (25 мг, 180 ммоль), йодметан (11 мл, 177 ммоль) и ДМФА (100 мл). Перемешивают в течение 12 ч. Фильтруют данную суспензию через слой силикагеля и элюируют этилацетатом (500 мл). Выпаривают половину растворителя и промывают оставшийся раствор 10% водным LiCl (100 мл). Сушат, применяя MgSO₄, и выпаривают растворитель. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя гексаном и получая 13 г 1-хлор-2-метилсульфанилбензола (93%).

Объединяют 1-метилсульфанил-2-хлорбензол (3,7 г, 23 ммоль), железо (130 мг, 2,3 ммоль), бром (1,2 мл, 238 ммоль) и дихлорметан (150 мл). Перемешивают в течение 2 ч. Добавляют воду (10 мл), насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (100 мл) и этилацетат (100 мл). Отделяют органический слой и промывают насыщенным раствором соли, сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя гексаном и получая 4,8 г 4-бром-2-хлор-1-метилсульфанилбензола (87%).

Растворяют 4-бром-2-хлор-1-метилсульфанилбензол (4,8 г, 20 ммоль) и m-CPBA (20 г, 80 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Перемешивают в течение 2 ч. Разбавляют смесь дихлорметаном (300 мл) и водой (100 мл). Отделяют органический слой и промывают насыщенным водным NaHCO₃ (2x100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Промывают твердое вещество эфиром (2x10 мл) и дихлорметаном (10 мл), получая 1,7 г указанного в заголовке соединения (31%).

Пример 28. 1-(2-{4-[2-(3-Хлор-4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (32 мг, 0,14 ммоль), трициклогексилфосфин (67 мг, 0,24 ммоль), фторид цезия (1,3 г, 8,6 ммоль) и ацетонитрил (20 мл). Перемешивают в течение 5 мин и добавляют соединение из «получения 1» (500 мг, 0,95 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дибор (322 мг, 1,42 ммоль).

Нагревают реакционную смесь до 90°C и добавляют 4-бром-2-хлор-1-метансульфонилбензол в ацетонитриле (2 мл). Перемешивают при 90°C в течение 10 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 180 мг указанного в заголовке соединения (33%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=566,2 (M+H).

Пример 29. 6-(3-Хлор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.

Растворяют продукт примера 28 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,6 мл, 1,2 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом. Добавляют BBr₃ (0,1 мл, 1,1 ммоль). Через 1 ч добавляют воду (1,0 мл) и дихлорметан (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя с постадийным градиентом метанол/дихлорметан (от 0 до 5%) и получая 120 мг указанного в заголовке соединения (68%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=552,2 (M+H).

Пример 30. 6-(3-Хлор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют продукт примера 29 в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,6 мл, 1,2 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, ополаскивают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме (< 2 мм рт.ст.) при 20°C в течение 4 ч, получая 16 мг указанного в заголовке соединения (26%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=552,3 (M+H-HCl).

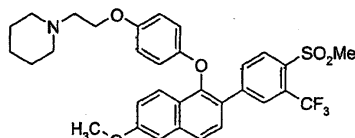
Получение 10. 4-Бром-1-метансульфонил-2-трифторметилбензол.

Растворяют 2-трифторметилбензолтиол (10 г, 56 ммоль), карбонат калия (25 г, 180 ммоль), йодметан (11 мл, 177 ммоль) в ДМФА (100 мл). Перемешивают в течение 12 ч. Фильтруют суспензию через слой силикагеля и элюируют этилацетатом (500 мл). Выпаривают половину растворителя и промывают остающийся раствор 10% водным LiCl (100 мл). Сушат, применяя MgSO₄, и выпаривают растворитель. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя гексаном и получая 9,5 г 1-метилсульфанил-2-трифторметилбензола (88%).

Объединяют 1-метилсульфанил-2-трифторметилбензол (3,5 г, 18 ммоль), железо (100 мг, 1,79 ммоль), бром (0,95 мл, 18 ммоль), хлорид алюминия (242 мг, 1,8 ммоль) и дихлорметан (50 мл) и перемешивают в течение 2 ч. Добавляют воду (10 мл), насыщенный водный тиосульфат натрия (100 мл) и этилацетат (100 мл). Отделяют органический слой и промывают насыщенным раствором соли, сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя гексаном, получая 3,6 г 4-бром-1-метилсульфанил-2-трифторметилбензол (83%).

Объединяют 4-бром-1-метилсульфанил-2-трифторметилбензол (3,6 г, 15 ммоль), m-CPBA (7,7 г, 30 ммоль) и дихлорметан (100 мл). Перемешивают в течение 2 ч. Разбавляют смесь дихлорметаном (300 мл) и водой (100 мл). Отделяют органический слой и промывают водным насыщенным NaHCO₃ (2x100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Промывают твердое вещество диэтиловым эфиром (2x10 мл) и дихлорметаном (10 мл), получая 2,06 г указанного в заголовке соединения (44%).

Пример 31. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонил-3-трифторметилфенил)-1-(4-метоксифенил)пропенилокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (6 мг, 0,029 ммоль), трициклогексилфосфин (13 мг, 0,047 ммоль), фторид цезия (258 мг, 1,7 ммоль) и ацетонитрил (10 мл). Перемешивают в течение 5 мин. Добавляют соединение из «получения 1» (92 мг, 0,18 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дифтор (64 мг, 0,89 ммоль) и нагревают до 90°C. Добавляют 4-бром-1-метансульфонил-2-трифторметилбензол в ацетонитриле (1 мл) и перемешивают при 90°C в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют данный раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 62 мг указанного в заголовке соединения (54%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=600,3 (M+H).

Пример 32. 6-(4-Метансульфонил-3-трифторметилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

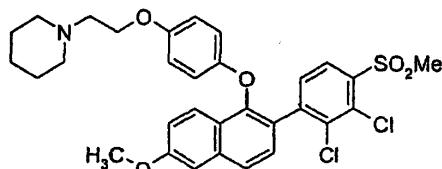
Растворяют продукт примера 31 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2M

HCl в диэтиловом эфире (0,1 мл, 0,2 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом. Добавляют BBr_3 (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Разбавляют водой (1,0 мл) и дихлорметаном (10 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя 6-(4-метансульфонил-3-трифторметилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанол/дихлорметан (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,1 мл, 0,2 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме (<2 мм рт.ст.) при 65°C в течение 48 ч, получая 34 мг указанного в заголовке соединения (53%).

Получение 11. 1-Бром-2,3-дихлор-4-метансульфонилбензол.

Объединяют 4-бром-2-хлор-1-метилсульфанилбензол (1,9 г, 20 ммоль) и mCPBA (5,0 г, 80 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Перемешивают в течение 2 ч. Разбавляют дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл). Отделяют органический слой и промывают насыщенным водным NaHCO_3 (2x100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Промывают данное твердое вещество диэтиловым эфиром (2x10 мл) и дихлорметаном (10 мл), получая 890 мг указанного в заголовке соединения (52%).

Пример 33. 1-(2-{4-[2-(2,3-Дихлор-4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси} этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (32 мг, 0,14 ммоль), трициклогексилфосфин (67 мг, 0,24 ммоль), фторид цезия (1,3 г, 8,6 ммоль) и ацетонитрил (20 мл). Перемешивают смесь в течение 5 мин. Добавляют соединение из «получения 1» (500 мг, 0,95 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дибор (322 мг, 1,42 ммоль). Нагревают до 90°C и добавляют 1-бром-2,3-дихлор-4-метансульфонилбензол в ацетонитриле (2 мл). Перемешивают при 90°C в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 180 мг указанного в заголовке соединения (33%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=566,2$.

Пример 34. 6-(2,3-Дихлор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют продукт примера 33 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,5 мл, 1,0 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают данный раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом. Добавляют BBr_3 (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Гасят реакционную смесь водой (1,0 мл) и разбавляют дихлорметаном (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя 6-(2,3-дихлор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанол/дихлорметан (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,5 мл, 1,0 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром, получая 38 мг указанного в заголовке соединения (30%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=586,2$.

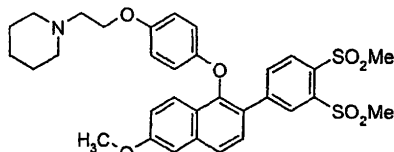
Получение 12. 4-Бром-1,2-бис-метансульфонилбензол.

Объединяют 4-бром-2-фтор-1-метилсульфанилбензол (4,8 г, 22 ммоль) и метантиолат натрия (1,6 г, 22 ммоль) в ДМФА (50 мл). Перемешивают в течение 48 ч. Выливают реакционную смесь на лед (10 г). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя диэтиловым эфиром в гексане (от 0 до 5%) и получая 4,82 г 4-бром-1,2-бис-метилсульфанилбензола (89%).

Объединяют 4-бром-1,2-бис-метилсульфанилбензол (1,4 г, 5,5 ммоль) и mCPBA (8,6 г, 34 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Перемешивают в течение 2 ч. Добавляют дихлорметан (300 мл) и воду (100 мл). Отделяют органический слой и промывают водным насыщенным NaHCO_3 (2x100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Промывают

данное твердое вещество эфиром (2x10 мл) и дихлорметаном (10 мл), получая 800 мг 4-бром-1,2-бис-метансульфонилбензола (46%).

Пример 35. 1-(2-{4-[2-(3,4-бис-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (13 мг, 0,058 ммоль), трициклогексилфосфин (27 мг, 0,096 ммоль), фторид цезия (518 мг, 3,4 ммоль) и ацетонитрил (20 мл). Перемешивают в течение 5 мин и добавляют соединение из «получения 1» (200 мг, 0,38 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дигбор (130 мг, 0,58 ммоль). Нагревают до 90°C, добавляют 4-бром-1,2-бис-метансульфонилбензол в ацетонитриле (2 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют данный раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 130 мг указанного в заголовке соединения (56%).

Пример 36. 6-(3,4-бис-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

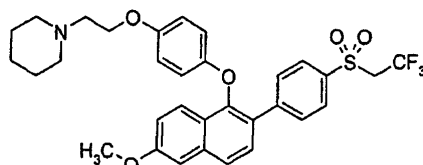
Растворяют продукт примера 35 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,1 мл, 0,2 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают данный раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом. Добавляют BBr₃ (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Гасят водой (1,0 мл) и разбавляют дихлорметаном (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя 6-(3,4-бис-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанол/дихлорметан (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,1 мл, 0,2 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме (<2 мм рт.ст.) при 65°C в течение 48 ч, получая 61 мг указанного в заголовке соединения (45%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=594,9 (M+H-HCl).

Получение 13. 1-Бром-4-(2,2,2-трифторэтансульфонил)бензол.

Растворяют 4-бромбензолтиол (1,0 г, 5,3 ммоль) в сухом диметилформамиде (50 мл) и охлаждают до 0°C под азотом. Добавляют частями сухой гидрид натрия (152 мг, 6,4 ммоль). После прекращения энергичного выделения газа добавляют 2,2,2-трифторэтиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты (2,0 г, 8,0 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Медленно выливают реакционную смесь в воду (400 мл) и экстрагируют этилацетатом (2x150 мл). Промывают объединенные органические слои водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют полученный остаток на колонке с SiO₂ гексаном, получая 640 мг 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтилсульфонил)бензола (45%).

Растворяют 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтилсульфонил)бензол (640 мг, 2,4 ммоль) в дихлорметане (25 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют mCPBA (1,8 г, 7,1 ммоль, 68%) порциями и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают белый осадок и промывают фильтрат 1N водным NaOH. Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 700 мг указанного в заголовке соединения (98%).

Пример 37. 1-[2-(4-{6-Метокси-2-[4-(2,2,2-трифторэтансульфонил)фенил]нафталин-1-илокси}фенокси)этил]пиперидин.



Загружают в высушенную на пламени колбу ацетат палладия(II) (6,4 мг, 0,029 ммоль), трициклогексилфосфин (13,3 мг, 0,048 ммоль) и фторид цезия (2 60 мг, 1,71 ммоль). Добавляют сухой ацетонитрил (2 мл) и перемешивают под азотом. Добавляют соединение из «получения 1» (100 мг, 0,19 ммоль), а затем бис(неопентилгликолато)дигбор (64 мг, 0,29 ммоль). Погружают реакционную смесь в 80°C масляную баню. Когда реакционная смесь становится черной (~ 3-5 мин), сразу добавляют 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтансульфонил)бензол (116 мг, 0,38 ммоль) и продолжают нагревание. Через 45 мин охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и фильтруют через целит. Концентрируют фильтрат в

вакууме и очищают на колонке с SiO₂ метанолом в дихлорметане (от 0 до 3%), получая 26 мг указанного в заголовке соединения (23%). LRMS (ESI, ионизация при электрораспылении, положительный ион) m/z=600,5 (M+H).

Пример 38. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-[4-(2,2,2-трифторэтансульфонил)фенил]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 37 (26 мг, 0,043 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (43 мкл, 0,086 ммоль). Удаляют растворители в вакууме и откачивают высоковакуумным насосом в течение 10 мин. Растворяют полученную пену в сухом дихлорметане (1 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям BBr₃ (20 мкл, 0,22 ммоль) и перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Выливают реакционную смесь в холодный насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2x5 мл). Сушат объединенные органические фазы сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают полученное масло на колонке с SiO₂ метанолом в дихлорметане (от 0 до 8%), получая 16 мг указанного в заголовке соединения (64%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=586,4 (M+H).

Пример 39. Гидрохлорид 5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-[4-(2,2,2-трифторэтансульфонил)фенил]нафталин-2-ол.

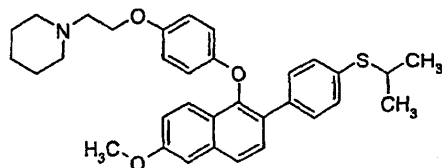
Растворяют соединение примера 38 (30 мг, 0,051 ммоль) в сухом дихлорметане (1 мл) и добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,10 мл, 0,20 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 мин. Удаляют растворитель, продувая азот через жидкость. Остаток откачивают высоковакуумным насосом в течение 1 ч. Сушат продукт в вакуумной печи при 45°C в течение ночи, получая 30 мг указанного в заголовке соединения (97%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=586,3 (M+H-HCl).

Получение 14. 2-(4-Изопропилсульфанилфенил)бороновая кислота.

Растворяют 4-бромбензолтиол (1,0 г, 5,3 ммоль) в сухом диметилформамиде (50 мл) и охлаждают до 0°C под азотом. Добавляют частями сухой гидрид натрия (153 мг, 6,4 ммоль). После прекращения энергичного выделения газа добавляют 2-бромпропан (0,60 мл, 6,4 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Медленно выливают реакционную смесь в воду (300 мл) и экстрагируют этилацетатом (2x150 мл). Промывают объединенные органические слои водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют полученный остаток на колонке с SiO₂ 5% этилацетатом в гексане, получая 1,1 г 1-бром-4-изопропилсульфанилбензола (92%).

Растворяют 1-бром-4-изопропилсульфанилбензол (2,5 г, 10,8 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) и охлаждают данный раствор до -78°C. Добавляют по каплям 2,5M н-бутиллитий в гексанах (5,2 мл, 12,9 ммоль), дают реакционной смеси нагреться до -40°C и перемешивают в течение 30 мин. Охлаждают реакционную смесь до -78°C, добавляют триизопропилборат (7,4 мл, 32,4 ммоль) и оставляют реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры. Добавляют 10% водный гидроксид калия (96 мл, 172 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Медленно выливают реакционную смесь в смесь концентрированной HCl и льда. Экстрагируют водный раствор дихлорметаном, сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 1,9 г указанного в заголовке соединения (90%).

Пример 40. 1-(2-{4-[2-(4-Изопропилсульфанилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют 2-(4-изопропилсульфанилфенил)бороновую кислоту (223 мг, 1,14 ммоль) соединение из «получения 1» (300 мг, 0,57 ммоль) и фторид цезия (433 мг, 2,85 ммоль) в высушенной на пламени колбе, снабженной обратным холодильником, и продувают азотом. В отдельной сухой колбе объединяют ацетат палладия(II) (13 мг, 0,06 ммоль) и трициклогексилфосфин (24 мг, 0,09 ммоль). Добавляют сухой ацетонитрил (5 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к твердым веществам каталитическую суспензию и погружают колбу в 90°C масляную баню. Через 20 мин охлаждают черную суспензию до комнатной температуры и фильтруют через целит, промывают дихлорметаном. Концентрируют фильтрат в вакууме. Хроматографируют полученный остаток на колонке с SiO₂ 3% метанолом в дихлорметане с 0,2% гидроксида аммония, получая 300 мг указанного в заголовке соединения (95%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=528,3 (M+H).

Пример 41. 6-(4-Изопропилсульфанилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 43 (300 мг, 0,57 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,51 мл, 1,14 ммоль) и перемешивают в течение 1 мин. Удаляют растворитель в вакууме и откачивают высоковакуумным насосом в течение 20 мин. Растворяют данную пену в сухом дихлорметане (6 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям BBr₃ (0,21 мл, 2,3 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 45 мин и гасят, добавляя метанол (1 мл). Медленно выливают реакцион-

ную смесь в насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2x10 мл). Сушат объединенные органические слои сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂ 5% метанолом в дихлорметане с 0,2% гидроксида аммония, получая 236 мг указанного в заголовке соединения (81%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=514,3 (M+H).

Пример 42. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-[4-(пропан-2-сульфонил)фенил]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 41 (236 мг, 0,46 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) и добавляют перборат натрия (92 мг, 0,92 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение ночи и выливают данную смесь в насыщенный водный раствор бисульфита натрия (20 мл). Экстрагируют дихлорметаном (2x20 мл) и промывают объединенные органические слои насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂ 4% метанолом в дихлорметане с 0,2% гидроксида аммония, получая 197 мг указанного в заголовке соединения (79%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=546,3 (M+H).

Пример 43. Гидрохлорид 5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-[4-(пропан-2-сульфонил)фенил]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 42 (123 мг, 0,36 ммоль) в сухом дихлорметане (0,5 мл). Разбавляют данный раствор диэтиловым эфиром (4 мл) и добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,36 мл, 0,72 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Фильтруют белый осадок через бумагу и сушат твердые вещества в вакуумной печи при 50°C в течение ночи, получая 102 мг указанного в заголовке соединения (78%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=546,3 (M+H-HCl).

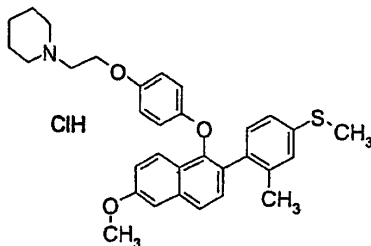
Получение 15. 2-Метил-4-метилтиофенилбороновая кислота.

Добавляют 1M 3-метилфенилмагнийбромид в ТГФ (25 мл, 25 ммоль) к диэтиловому эфиру (50 мл) с температурой -30°C. Добавляют к реакционной смеси диметилдисульфид (1,8 мл, 20 ммоль) за 3 мин, позволяя реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Разбавляют реакционную смесь H₂O (75 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл). Отделяют и экстрагируют мутный водный слой диэтиловым эфиром (25 мл). Объединяют органические слои и промывают H₂O (25 мл). Сушат органический слой при помощи Na₂SO₄ (30 г), фильтруют через целит 501 (10 г) и концентрируют в вакууме, получая 3,0 г сырого вещества. Объединяют его с другой порцией сырого соединения, указанного в заголовке, что дает 6,0 г сырого материала. Хроматографируют все 9,0 г сырого материала на колонке с SiO₂ гексаном, получая 7,2 г (70%) 1-метил-3-метилсульфанилбензола.

Объединяют железо (25 мг, 0,45 ммоль) и 1-метил-3-метилсульфанилбензол (204 мг, 1,47 ммоль) в дихлорметане (ДХМ, 2 мл). Охлаждают данную суспензию до 3°C и добавляют Br₂ (74 мкл, 1,44 ммоль) за 5 мин. Перемешивают при 3°C в течение 10 мин и удаляют внешнюю охлаждающую баню. Перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, затем гасят 10% водным раствором Na₂S₂O₃. Разбавляют реакционную смесь дихлорметаном (10 мл) и разделяют. Промывают органический слой насыщенным раствором соли, концентрируют и хроматографируют дихлорметаном в гексанах (от 0 до 5%), получая 125 мг 1-бром-2-метил-4-метилсульфанилбензола (53%).

Добавляют к диэтиловому эфиру (60 мл) 1-бром-2-метил-4-метилсульфанилбензол (608 мг, 2,80 ммоль) и охлаждают до -78°C под слоем азота. Добавляют трет-БуLi (3,4 мл, 5,78 ммоль) за 15 мин, перемешивают в течение 2 мин, добавляют триметилборат ((MeO)₃B, 340 мкл, 2,99 ммоль) за 2 мин, перемешивают в течение 15 мин при -78°C и затем дают нагреться до комнатной температуры. Гасят реакционную смесь насыщенным водным NH₄Cl (7 мл), перемешивают в течение 15 мин, добавляют 1M водный HCl (6 мл), перемешивают еще в течение 2 мин и разделяют. Сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют (промывают осушающий агент этилацетатом (3x20 мл)) и концентрируют. Хроматографируют сырое вещество на колонке с SiO₂ (от 20% этилацетата в гексане до 5% метанола в этилацетате), получая 267 мг указанного в заголовке соединения (52%).

Пример 44. Гидрохлорид 1-(2-{4-[6-метокси-2-(2-метил-4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Добавляют соединение из «получения 1» (300 мг, 0,57 ммоль), 2-метил-4-метилтиофенилбороновую кислоту (267 мг, 1,47 ммоль) и фторид цезия (672 мг, 4,42 ммоль) в ацетонитрил (3,0 мл) в высушенной на пламени колбе, снабженной обратным холодильником. В отдельной сухой колбе объединяют ацетат палладия(II) (14,5 мг, 0,06 ммоль) и трициклогексилфосфин (27,5 мг, 0,10 ммоль). Добавляют сухой ацетонитрил (2,5 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к суспензии реакционной смеси каталитическую суспензию и погружают колбу в 90°C масляную баню. Через 40 мин

охлаждают черную суспензию до комнатной температуры, фильтруют и промывают твердые вещества ацетонитрилом (3x10 мл). Концентрируют фильтрат в вакууме. Распределяют остаток между этилацетатом (25 мл) и 5% водным карбонатом натрия (10 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным водным NH_4Cl (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Концентрируют органический слой в вакууме и хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 метанолом в дихлорметане (от 0 до 2,5%), получая 331 мг 1-(2-{4-[6-метокси-2-(2-метил-4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-илокси]феноксид}этил)пиперидина (94%). Растворяют свободное основание в этилацетате (10 мл), добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (350 мкл) и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=514,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

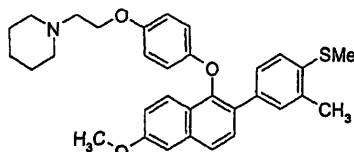
Пример 45. 6-(2-Метил-4-метилсульфанилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксид)феноксид]нафталин-2-ол.

Растворяют гидрохлорид 1-(2-{4-[6-метокси-2-(2-метил-4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-илокси]феноксид}этил)пиперидина (331 мг, 0,603 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и охлаждают до 5°C . Добавляют к светлой суспензии VBr_3 (285 мкл, 3,02 ммоль) за 5 мин. Через 1 ч гасят реакционную смесь насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл). Разделяют слои и экстрагируют водный слой дихлорметаном (2x10 мл). Выливают данный раствор на набивку из SiO_2 (20 г) и элюируют метанолом в дихлорметане (от 5 до 15%). Концентрируют фракции в вакууме, получая 301 мг указанного в заголовке соединения (100%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=500,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 46. 6-(4-Метансульфонил-2-метилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксид)феноксид]нафталин-2-ол трифторацетат.

Растворяют соединение примера 45 (301 мг, 0,060 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) и добавляют $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (120 мг, 1,20 ммоль). Концентрируют реакционную смесь через 14 ч и распределяют между 10% водным NaHSO_3 (30 мл), MeOH (3 мл) и дихлорметаном (50 мл). Разделяют слои и экстрагируют водный слой дихлорметаном (10 мл). Объединяют органические слои и промывают насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и H_2O (10 мл). Сушат, применяя Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют на колонке с SiO_2 метанолом в дихлорметане (от 0 до 10%), получая неочищенный продукт. Данное сырое вещество очищают способом препаративной ВЭЖХ, получая 97 мг указанного в заголовке соединения (23%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=532,3$ ($\text{M}+\text{H}-\text{TFA}$).

Пример 47. 1-(2-{4-[6-Метокси-2-(3-метил-4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-илокси]феноксид}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (21 мг, 0,094 ммоль), трициклогексилфосфин (53 мг, 0,19 ммоль), соединение из «получения 1» (500 мг, 0,95 ммоль), фторид цезия (1,00 г, 6,62 ммоль), 3-метил-4-(метилтио)бензолбороновую кислоту (патент США № 6307047; 520 мг, 2,86 ммоль) и ацетонитрил (40 мл). Нагревают до 90°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют данный раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя вещество метанолом в дихлорметане (от 2 до 4%) и получая 371 мг указанного в заголовке соединения (75%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=514,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 48. 6-(3-Метил-4-метилсульфанилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксид)феноксид]нафталин-2-ол.

Растворяют продукт примера 47 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (5 мл, 10,0 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают данный раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом и добавляют VBr_3 (0,3 мл, 3,2 ммоль). Через 1 ч добавляют воду (1,0 мл) и этилацетат (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя вещество с постадийным градиентом метанола в дихлорметане (от 0 до 0,5%) и получая 330 мг указанного в заголовке соединения (92%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=500,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 49. Гидрохлорид 6-(4-метансульфонил-3-метилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксид)феноксид]нафталин-2-ол.

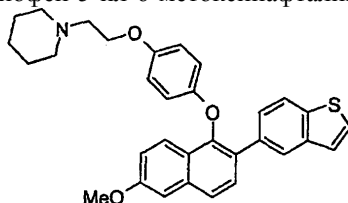
Объединяют соединение примера 48 и перборат натрия (162 мг, 1,62 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл). Через 2 дня добавляют дихлорметан (20 мл) и воду (5 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя 6-(4-метансульфонил-3-метилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксид)феноксид]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанола в дихлорметане (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл), этилацетате (6,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (1 мл,

2,0 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме (<2 мм рт.ст.) при 65°C в течение 48 ч, получая 40 мг указанного в заголовке соединения (11%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=537,0$ (M+H-Cl).

Получение 16. 2-Бензо[b]тиофен-5-ил-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан.

Растворяют 5-бромбензо[b]тиофен (J. Mater. Chem., 10: 2069-2081, 2000; 49 г, 7,0 ммоль) в ДМСО (40 мл). Добавляют бис(пинаколато)дифторид (7 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,33 ммоль) и KOAc (20 ммоль). Продувают колбу струей N₂ и затем нагревают реакционную смесь до 80°C при перемешивании. Продолжают нагревать реакционную смесь в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (66 мл) и экстрагируют водный слой EtOAc (3x66 мл). Объединяют органические слои и сушат Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% Et₂O/пентан), получая 1,56 г указанного в заголовке соединения (86%).

Пример 50. 1-{2-[4-(2-Бензо[b]тиофен-5-ил-6-метоксинафталин-1-илокси)фенокси]этил}пиперидин.



Растворяют 2-бензо[b]тиофен-5-ил-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (400 мг, 1,54 ммоль) и соединение из «получения 1» (270 г, 0,51 ммоль) в CH₃CN (24 мл). Добавляют Pd(OAc)₂ (0,05 ммоль), трициклогексилфосфин (0,075 ммоль) и CsF (4,5 ммоль). Продувают колбу струей N₂, затем нагревают реакционную смесь до 90°C при перемешивании. Продолжают нагревание реакционной смеси в течение 6 ч и потом охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (50 мл) и экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x25 мл). Объединяют органические слои, сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-4% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.) в CH₂Cl₂, получая 240 мг указанного в заголовке соединения (93%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,99 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,60-6,63 (м, 4H), 4,04 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,93 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,67-2,79 (м, 4H), 1,66-1,75 (м, 4H), 1,44-1,55 (м, 2H).

Пример 51. 6-Бензо[b]тиофен-5-ил-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол трифторацетат.

Растворяют соединение примера 50 (240 мг, 0,48 ммоль) в диметилформамиде (DMFA, 7 мл), добавляют этантиолат натрия (EtSNa, 100 мг, 1,19 ммоль). Продувают колбу струей N₂ и затем нагревают реакционную смесь до 150°C. Продолжают нагревать реакционную смесь в течение 0,5 ч, охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (15 мл) и экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x15 мл). Объединяют органические слои и сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-8% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.) в CH₂Cl₂), получая 140 мг сырого 6-бензо[b]тиофен-5-ил-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ола. Очищают неочищенный продукт способом препаративной ВЭЖХ (Gilson), получая 95 мг указанного в заголовке соединения (55%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=496,3$ (M+H-TFA).

Пример 52. 6-(1,1-Диоксо-1H-1λ⁶-бензо[b]тиофен-5-ил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-иловый эфир уксусной кислоты.

Растворяют 6-бензо[b]тиофен-5-ил-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол (560 мг, 1,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) и охлаждают данный раствор до 0°C. Добавляют DMAP (28 ммоль), триэтиламин (Et₃N, 8 ммоль) и уксусный ангидрид (Ac₂O, 1,9 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при 0°C и затем добавляют воду (40 мл). Экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x40 мл). Объединяют органические слои и сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) и получая 360 мг ацилированного продукта (59%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=538,3$ (M+H).

Растворяют ацилированный продукт (110 мг, 0,2 ммоль) в уксусной кислоте (AcOH, 1,1 мл) и добавляют H₂O₂ (110 мг, 1,0 ммоль, 30 мас.%). Нагревают реакционную смесь до 90°C в течение 1 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 1M водный раствор бисульфита (1 мл) и перемешивают реакционную смесь в течение 10 мин. Добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагируют водный слой CH₂Cl₂ (3x20 мл). Объединяют органические слои и сушат, применяя Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH в CH₂Cl₂), получая 51 мг указанного в заголовке соединения (44%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=570,3$ (M+H).

Пример 53. 6-(1,1-Диоксо-1H-1λ⁶-бензо[b]тиофен-5-ил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол трифторацетат.

Растворяют соединение примера 52 (51 мг, 0,089 ммоль) в MeOH (2 мл). Добавляют NaHCO₃ (0,10 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Удаляют твердые веще-

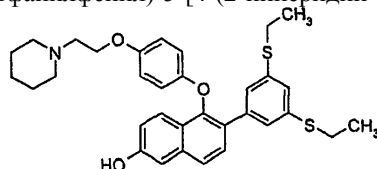
ства фильтрованием. Концентрируют фильтрат и очищают остаток способом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2-10% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.) в CH₂Cl₂). Сушат объединенные вещества при 40°C в течение ночи в вакууме, получая 67 мг продукта с удаленной защитой (85%). Растворяют продукт с удаленной защитой (67 мг, 0,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) и охлаждают до -78°C. Добавляют CF₃CO₂H (0,13 мл, 1,0М в CH₂Cl₂) и затем удаляют растворитель при пониженном давлении, получая твердое вещество. Сушат данное твердое вещество при комнатной температуре в течение ночи в вакууме, получая 82 мг указанного в заголовке соединения (100%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=528,3 (M+H-TFA).

Получение 17. 6-(3,5-Дифторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.

Объединяют соединение из «получения 1» (440 мг, 0,84 ммоль), 3,5-дифторбензолбороновую кислоту (400 мг, 2,50 ммоль), ацетат палладия(II) (19 мг, 0,083 ммоль), трициклогексилфосфин (35 мг, 0,125 ммоль), фторид цезия (1,14 г, 7,52 ммоль), ацетонитрил (10 мл) и нагревают при 90°C. Через 10 мин охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют дихлорметаном, загружают в картридж SCX на 10 г, промывают дихлорметаном, метанолом, водой, метанолом, элюируют раствором аммиака (2N NH₃ в метаноле, 80 мл) и удаляют растворитель в вакууме. Растворяют в дихлорметане, хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол и добавляют 1М хлористый водород в диэтиловом эфире (0,8 мл), получая 410 мг 1-(2-{4-[2-(3,5-дифторфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин гидрохлорида (93%).

Растворяют 1-(2-{4-[2-(3,5-дифторфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин гидрохлорид (410 мг, 0,76 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и охлаждают на бане со льдом. Добавляют трибромид бора (0,22 мл, 2,28 ммоль) и перемешивают в течение 2,5 ч. Добавляют метанол (5 мл), нагревают до температуры окружающей среды, разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия, сушат, применяя твердый сульфат магния, фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 350 мг указанного в заголовке соединения (96%).

Пример 54. 6-(3,5-бис-Этилсульфанилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.



Объединяют 6-(3,5-дифторфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол (300 мг, 0,63 ммоль), натрийэтантол (530 мг, 6,33 ммоль) и 1-метил-2-пирролидинон (10 мл) и нагревают до 130°C в течение 4,5 ч. Охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют дихлорметаном, промывают насыщенным раствором соли и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Загружают органическую фазу в картридж SCX на 10 г, промывают дихлорметаном, метанолом, элюируют раствором аммиака (2N NH₃ в метаноле, 80 мл) и удаляют растворитель в вакууме. Растворяют в дихлорметане и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 260 мг указанного в заголовке соединения (74%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=560 (M+H).

Пример 55. 6-(3,5-бис-Этансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 54 (160 мг, 0,29 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл). Добавляют по каплям уксуснокислый раствор 77% mCPBA (300 мг, 1,31 ммоль теоретически) за 10 мин и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении. Распределяют между дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат, применяя твердый сульфат магния, фильтруют и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 130 мг указанного в заголовке соединения (72%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=624 (M+H).

Пример 56. 6-(3,5-бис-Этансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 55 в дихлорметане и добавляют 1N HCl в Et₂O (0,180 мл). Выпаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение.

Получение 18. трет-Бутиловый эфир {4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенил} карбаминовой кислоты.

Нагревают раствор 6-метокситетралона (9,6 г, 54 ммоль), 4-бромтиоанизола (25 мл, 123 ммоль), трет-бутилата натрия (20,9 г, 217 ммоль), ацетата палладия(II) (610 мг, 2,72 ммоль), рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (1,8 г, 2,72 ммоль) и толуола (150 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды и выпаривают досуха при пониженном давлении. Растворяют остаток в дихлорметане и промывают водной соляной кислотой (1N), фильтруют через целит и хроматографируют дважды на силикагеле смесями гексан/этил-ацетат, получая 2,41 г 6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-ола (15%).

Перемешивают раствор 6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-ола (1,98 г, 6,68 ммоль), 4-фторнитробензола (0,78 мл, 7,34 ммоль) и фосфазенового основания Р₄-трет-бутила (6,7 мл, 1М в гек-

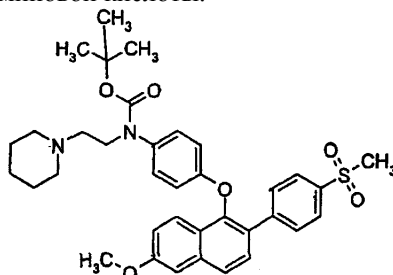
сане, 6,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Разбавляют реакционную смесь дихлорметаном, промывают 1N водной соляной кислотой, водой, сушат, применяя твердый сульфат магния, и хроматографируют на силикагеле смесями гексан/этилацетат, получая 2,18 г 6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)-1-(4-нитрофенокси)нафталина (78%).

Добавляют 77% mCPBA (340 мг, 2,00 ммоль) к раствору 6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)-1-(4-нитрофенокси)нафталина (270 мг, 0,66 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин, промывают насыщенным раствором карбоната натрия, сушат, применяя твердый сульфат магния, и фильтруют через 1-дюймовый (2,54 см) слой силикагеля, получая 290 мг 2-(4-метансульфонилфенил)-6-метокси-1-(4-нитрофенокси)нафталина (98%).

Нагревают раствор 2-(4-метансульфонилфенил)-6-метокси-1-(4-нитрофенокси)нафталина (1,67 г, 3,7 ммоль), формиата аммония (4,7 г, 74 ммоль), влажного 20% гидроксида палладия на угле (420 мг, 25 мас.%) и абсолютного этанола (80 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. Распределяют остаток между дихлорметаном и водой. Сушат органический слой твердым сульфатом магния и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 1,15 г 4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фениламина (75%).

Нагревают раствор 4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фениламина (170 мг, 0,41 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (140 мг, 0,66 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды и выпаривают досуха при пониженном давлении. Хроматографируют остаток на силикагеле смесями дихлорметан/этилацетат, получая 210 мг трет-бутилового эфира {4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенил} карбаминовой кислоты (97%).

Пример 57. трет-Бутиловый эфир {4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенил}-(2-пиперидин-1-илэтил)карбаминовой кислоты.

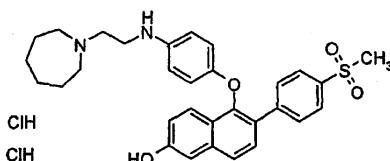


Нагревают раствор трет-бутилового эфира {4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенил} карбаминовой кислоты (200 мг, 0,38 ммоль), 2-хлорэтил-1-пиперидин гидрохлорида (100 мг, 0,57 ммоль) и 60% гидрида натрия (38 мг, 0,94 ммоль) в N,N-диметилформамиде до 60°C и перемешивают в течение 18 ч. Добавляют трет-бутилат калия (760 мг, 0,67 ммоль) и 2-хлорэтил-1-пиперидин гидрохлорид (46 мг, 0,25 ммоль) и перемешивают еще 2 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды. Разбавляют реакционную смесь дихлорметаном, промывают насыщенным бикарбонатом натрия, сушат сульфатом магния, и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 120 мг указанного в заголовке соединения (50%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=631,3$ (M+H).

Пример 58. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтиламино)фенокси]нафталин-2-ол дигидрохлорид.

Добавляют 4M HCl/диоксан (3 мл, 12 ммоль) к раствору соединения примера 57 (110 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и перемешивают реакционную смесь в течение 40 мин, затем выпаривают досуха при пониженном давлении. Растворяют остаток в дихлорметане (4 мл) и добавляют трибромид бора (0,068 мл, 0,72 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 3,5 ч, затем добавляют водный насыщенный бикарбонат натрия (5 мл) и оставляют фазы разделяться. Сушат органический слой твердым сульфатом магния и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол. Выпаривают фракции, содержащие продукт, досуха и повторно растворяют в смеси 5% метанол/дихлорметан (3 мл). Добавляют 1M хлористый водород в диэтиловом эфире (0,28 мл), затем выпаривают данный раствор при пониженном давлении, получая 82 мг указанного в заголовке соединения (77%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=517,5$ (M+H).

Пример 59. 5-[4-(2-Азепин-1-илэтиламино)фенокси]-6-(4-метансульфонилфенил)нафталин-2-ол дигидрохлорид.



Применяя методики, аналогичные «получению 18» и методике примера 58, превращают трет-бути-

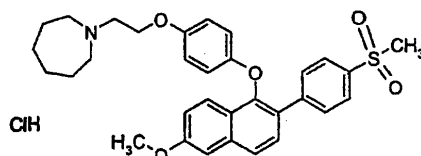
ловый эфир {4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенил} карбаминовой кислоты (200 мг, 0,39 ммоль) и 2-(гексаметиленимино)этилхлорид гидрохлорид (140 мг, 0,70 ммоль) в 77 мг указанного в заголовке соединения (37%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=531$ (M+H).

Получение 19. 4-[2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенол.

Добавляют 4-фторбензальдегид (2,20 мл, 20,3 ммоль) к раствору 6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-ола (3,0 г, 10,1 ммоль) и 60% гидрида натрия (400 мг, 10,1 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (30 мл). Нагревают реакцию смесь до 170°C в течение 70 мин, затем охлаждают до температуры окружающей среды. Разбавляют реакцию смесь этилацетатом (200 мл) и промывают дважды 5% водным хлоридом лития (500 мл), насыщенным раствором соли, 1N водной соляной кислотой, сушат, применяя твердый сульфат магния, и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/гексан, получая 1,29 г 4-[6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-илокси]бензальдегида (32%).

Объединяют 4-[6-метокси-2-(4-метилсульфанилфенил)нафталин-1-илокси]бензальдегид (970 мг, 2,49 ммоль), моногидрат пербората натрия (2,5 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (16 мл). Перемешивают в течение 4 ч при температуре окружающей среды, затем выпаривают досуха при пониженном давлении. Распределяют между дихлорметаном/50% насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Промывают органический слой насыщенным раствором соли, сушат, применяя твердый сульфат магния, фильтруют и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол, получая 280 мг указанного в заголовке соединения (27%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=419$ (M-1).

Пример 60. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)азепин гидрохлорид.



Перемешивают раствор 4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенола (160 мг, 0,39 ммоль), 2-(гексаметиленимино)этилхлорид гидрохлорида (140 мг, 0,69 ммоль), 60% гидрида натрия (47 мг, 1,18 ммоль) и N,N-диметилформамида (2 мл) в течение 18 ч при температуре окружающей среды, затем выпаривают при пониженном давлении. Растворяют остаток в дихлорметане и промывают водой, сушат, применяя твердый сульфат магния и хроматографируют на силикагеле смесями дихлорметан/метанол. Объединяют фракции, содержащие продукт, и добавляют 1N хлористый водород в диэтиловом эфире (0,30 мл). Концентрируют полученный раствор при пониженном давлении, получая 160 мг указанного в заголовке соединения (69%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=546$ (M+H).

Пример 61. 5-[4-(2-Азепин-1-илэтокси)фенокси]-6-(4-метансульфонилфенил)нафталин-2-ол гидрохлорид.

Превращают соединение примера 60 (160 мг, 0,27 ммоль) в 5-[4-(2-азепин-1-илэтокси)фенокси]-6-(4-метансульфонилфенил)нафталин-2-ол, применяя методику, аналогичную «получению 15» (85%). Растворяют свободное основание в дихлорметане, добавляют 1N HCl в Et₂O (0,250 мл), затем концентрируют, получая 140 мг указанного в заголовке соединения. Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=532$ (M+H).

Получение 20. N-трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.

Помещают трет-бутиламин (4,32 мл, 41,1 ммоль), триэтиламин (8,15 мл, 58,7 ммоль) и дихлорметан (75 мл) в 3-горлую круглодонную колбу. Охлаждают данный перемешиваемый раствор до 0°C и добавляют раствор 4-бромбензолсульфонилхлорида (10,0 г, 39,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Добавляют дополнительно дихлорметан (25 мл) и перемешивают реакцию смесь в течение ночи, позволяя ей нагреться до температуры окружающей среды. Выпаривают реакцию смесь в вакууме. Суспендируют полученное белое твердое вещество в этилацетате и фильтруют его. Концентрируют фильтрат в вакууме и очищают полученный остаток способом флэш-хроматографии (силикагель, 50-80% градиент CH₂Cl₂ в гексане), получая 9,85 г 4-бром-N-трет-бутилбензолсульфонамида (86%).

Помещают 4-бром-N-трет-бутилбензолсульфонамид (2,00 г, 6,84 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,09 г, 8,21 ммоль), PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (175 мг, 0,24 ммоль), ацетат калия (2,02 г, 20,5 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (25 мл) в круглодонную колбу. Помещают реакцию смесь на масляную баню и перемешивают ее при 90°C в течение 7,5 ч. Охлаждают реакцию смесь пурпурного цвета до температуры окружающей среды, гасят достаточным количеством воды и экстрагируют полученную водную смесь дихлорметаном. Промывают объединенные экстракты водой и насыщенным раствором соли; затем сушат (сульфат натрия) и выпаривают их в вакууме. Очищают полученное темное твердое вещество на флэш-колонке (силикагель; 0-5% градиент EtOAc в CH₂Cl₂), получая 2,00 г указанного в заголовке соединения (86%).

Пример 62. N-трет-Бутил-4-{6-метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}бензолсульфонамид.

туры окружающей среды и фильтруют ее через слой целита (промывают достаточным количеством горячего этилацетата). Промывают фильтрат 50% водным карбонатом натрия, насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным раствором соли; затем сушат (сульфат натрия) и выпаривают в вакууме. Очищают полученное твердое вещество на Chromatotron (силикагель, 3-8% градиент MeOH в CH₂Cl₂), получая 160 мг указанного в заголовке соединения (87%). МС (IS+) m/e 561 (M+1).

Пример 65. 4-{6-Гидрокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}-N,N-диметилбензолсульфонамид гидрохлорид.

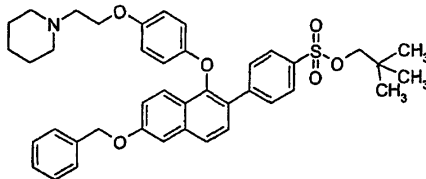
В круглодонную колбу помещают продукт примера 64 (120 мг, 0,214 ммоль), дихлорметан (5 мл) и 1,0М раствор соляной кислоты в диэтиловом эфире (0,43 мл, 0,43 ммоль). Встряхивают данный раствор при температуре окружающей среды в течение 2 мин, затем выпаривают его в вакууме. После сушки в вакууме добавляют дихлорметан (10 мл) и помещают данный раствор на баню со льдом при перемешивании. Добавляют 1,0М раствор трибромида бора в дихлорметане (0,750 мл, 0,750 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 3-4 ч, поддерживая температуру 0-10°C. Гасят реакционную смесь пересыщенным водным бикарбонатом натрия, затем экстрагируют этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным раствором соли; затем сушат (сульфат натрия) и выпаривают их в вакууме. Очищают сырое твердое вещество на Chromatotron (силикагель, 5-11% градиент MeOH в CH₂Cl₂; загружают с 7% MeOH/CHCl₃). Растворяют очищенное вещество в метаноле (5 мл) и добавляют 1,0М раствор соляной кислоты в диэтиловом эфире (0,43 мл). Встряхивают полученный раствор в течение 2 мин при комнатной температуре, затем выпаривают его в вакууме, получая 96 мг указанного в заголовке соединения (77%). МС (IS+) m/e 547 (M+1-HCl).

Получение 22. 2,2-Диметилпропиловый эфир 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензолсульфоновой кислоты.

Добавляют 4-бромбензолсульфонилхлорид (2,20 г, 8,61 ммоль) и пиридин (30 мл) в круглодонную колбу. При температуре окружающей среды и перемешивании добавляют неопентиловый спирт (1,39 мл, 12,91 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при температуре окружающей среды гасят реакционную смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагируют этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным водным бикарбонатом натрия (0,05 N), водной соляной кислотой и насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфат натрия) и концентрируют в вакууме. Очищают полученное вещество на флэш-колонке (силикагель, 30-50% градиент CH₂Cl₂ в гексане), получая 2,24 г 2,2-диметилпропилового эфира 4-бромбензолсульфоновой кислоты (85%).

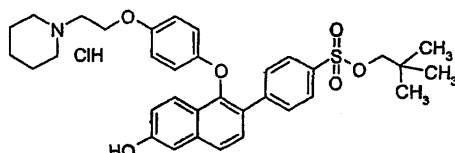
Помещают 2,2-диметилпропиловый эфир 4-бромбензолсульфоновой кислоты (1,00 г, 3,26 ммоль), бис(пинаколато)дйбор (1,07 г, 4,23 ммоль), PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (90 мг, 0,12 ммоль), ацетат калия (1,04 г, 10,6 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (12 мл) в круглодонную колбу. Помещают реакционную смесь на масляную баню и перемешивают при 90°C в течение 1-1,5 ч. Охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды, гасят достаточным количеством воды и экстрагируют полученную водную смесь дихлорметаном. Промывают объединенные экстракты водой и насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфат натрия) и выпаривают в вакууме. Очищают полученное твердое вещество на флэш-колонке (силикагель, градиент 10% гексан/CH₂Cl₂ до 100% CH₂Cl₂ и далее 5% EtOAc/CH₂Cl₂), получая 950 мг указанного в заголовке соединения (82%).

Пример 66. 2,2-Диметилпропиловый эфир 4-{6-бензилокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}бензолсульфоновой кислоты.



В круглодонную колбу добавляют соединение из «получения 3» (50 мг, 0,078 ммоль), 2,2-диметилпропиловый эфир 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензолсульфоновой кислоты (83 мг, 0,24 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). К данному раствору добавляют обработанную ультразвуком суспензию ацетата палладия(II) (2 мг, 0,008 ммоль) и трициклогексилфосфин (3 мг, 0,012 ммоль), фторид цезия (107 мг, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Помещают реакционную смесь на масляную баню с температурой 90°C и перемешивают в течение 20 мин. Затем охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды и фильтруют через слой целита (промывают достаточным количеством горячего этилацетата). Промывают фильтрат 50% водным карбонатом натрия, насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным раствором соли; затем сушат (сульфат натрия) и выпаривают в вакууме. Очищают полученное твердое вещество на Chromatotron (силикагель, 2-6% градиент MeOH в CH₂Cl₂), получая 320 мг указанного в заголовке соединения (60%). МС (IS+) m/e 680 (M+1).

Пример 67. Гидрохлорид 2,2-диметилпропилового эфира 4-{6-гидрокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}бензолсульфоновой кислоты.

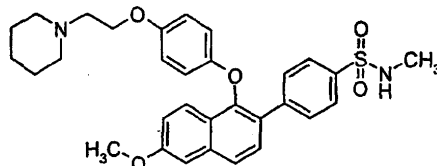


В круглодонную колбу добавляют продукт примера 66 (42 мг, 0,062 ммоль), формиат аммония (29 мг, 0,464 ммоль), 10% Pd/C (6 мг, ~15 мас.%) и MeOH (5 мл). Нагревают данную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 35 мин. Охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды и фильтруют через слой целита, затем промывают целит горячим этилацетатом и горячим метанолом. Выпаривают фильтрат в вакууме и очищают полученный остаток способом радиальной хроматографии на диоксиде кремния (2-5% градиент MeOH в CH₂Cl₂), получая 27 мг 2,2-диметилпропилового эфира 4-{6-гидрокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}бензолсульфоновой кислоты (74%). Растворяют свободное основание (6,7 мг) в CH₂Cl₂ (3 мл) и добавляют 0,023 мл (2 эквивалента (экв.)) 1,0М раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире. Встряхивают данный раствор в течение 1-2 мин при температуре окружающей среды и выпаривают в вакууме, получая 7,1 мг указанного в заголовке соединения. МС (IS+) m/e 590 (M+1-HCl).

Пример 68. N-трет-Бутил-4-{6-метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}-N-метилбензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору продукта примера 62 (79 мг, 0,013 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляют 60% гидрид натрия (6 мг, 0,15 ммоль). Перемешивают данную смесь при температуре окружающей среды в течение 10 мин и затем добавляют йодметан (0,014 мл, 0,15 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин при температуре окружающей среды, затем гасят ее насыщенным раствором соли. Экстрагируют полученную водную смесь этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным раствором соли, сушат (сульфат натрия) и концентрируют в вакууме. Очищают полученное вещество на Chromatotron (силикагель, 3-10% градиент MeOH в CH₂Cl₂), получая 47 мг указанного в заголовке соединения (68%). МС (IS+) m/e 603 (M+1).

Пример 69. 4-{6-Метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}-N-метилбензолсульфонамид.



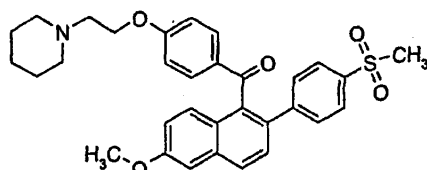
В круглодонную колбу помещают продукт примера 68 (80 мг, 0,13 ммоль) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Нагревают данный раствор при кипении с обратным холодильником в течение 15-20 мин, затем охлаждают до температуры окружающей среды. Гасят реакционную смесь, выливая ее на насыщенный водный бикарбонат натрия, затем экстрагируют этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфат натрия) и выпаривают в вакууме. Очищают полученное вещество на Chromatotron (силикагель, 4-8% градиент MeOH в CH₂Cl₂), получая 63 мг указанного в заголовке соединения (89%). МС (IS+) m/e 547 (M+1).

Пример 70. 4-{6-Гидрокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ил}-N-метилбензолсульфонамид гидрохлорид.

В круглодонную колбу помещают продукт примера 69 (85 мг, 0,146 ммоль), дихлорметан (5 мл) и раствор 1,0М соляной кислоты в диэтиловом эфире (0,150 мл, 0,150 ммоль). Встряхивают данный раствор при температуре окружающей среды в течение 2 мин и затем выпаривают его в вакууме. После сушки в вакууме добавляют дихлорметан (6 мл) и помещают данный раствор на баню со льдом при перемешивании. Добавляют раствор 1,0М трибромид бора в дихлорметане (0,32 мл, 0,32 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 2-3 ч, поддерживая температуру от 0 до 10°C. Гасят реакционную смесь при помощи насыщенного водного бикарбоната натрия, затем экстрагируют этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и насыщенным раствором соли; затем сушат (сульфатом натрия) и выпаривают в вакууме. Очищают сырое твердое вещество на Chromatotron (силикагель, 6-10% градиент MeOH в CH₂Cl₂). Растворяют очищенное вещество в метаноле (5 мл) и добавляют раствор 1,0М соляной кислоты в диэтиловом эфире (0,30 мл). Встряхивают полученный раствор в течение 2 мин при комнатной температуре, затем выпаривают в вакууме, получая 71 мг указанного в заголовке соединения (85%). МС (IS+) m/e 533 (M+1-HCl).

Пример 71. Гидрохлорид 6-(4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-илового эфира изомасляной кислоты.

Пример 74. [2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-ил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил] метанол.



Растворяют 6-метокси-1-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензоил]нафталин-2-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (555 мг, 1,0 ммоль), 4-метансульфонилфенилбороновую кислоту (310 мг, 1,55 ммоль), Pd(OAc)₂ (23,9 мг, 0,11 ммоль), Ph₃P (54,2 мг, 0,21 ммоль) и Na₂CO₃ (2,5 мл, 2М в воде) в диметилевого эфира этиленгликоля (DME, 30 мл). Кипятят данную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч и добавляют дополнительное количество Pd(OAc)₂ (25,2 мг) и Ph₃P (58,9 мг). Кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, затем разбавляют реакционную смесь водой и экстрагируют хлороформом. Сушат, органическую фазу над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очищают сырое вещество, загружая на SCX-колонку и элюируя 2М NH₃/MeOH, получают 569 мг указанного в заголовке соединения (101%). ЖХ-МС: m/z=544 (M+H)⁺.

Пример 75. [6-Гидрокси-2-(4-метансульфонилфенил)нафталин-1-ил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил] метанол гидрохлорид.

Добавляют пиридин гидрохлорид (4,0 г) к соединению примера 74 (100 мг, 0,18 ммоль). Продувают сосуд азотом, закрывают его и нагревают до 200°C в течение 4 ч. Охлаждают до комнатной температуры и разбавляют насыщенным водным NaHCO₃. Экстрагируют 25% изопропанолом (i-PrOH) в CHCl₃, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Очищают, применяя SCX-колонку (элюируя 2М NH₃/MeOH), а затем флэш-хроматографию (0-10% MeOH/CHCl₃). Растворяют продукт в смеси 1:1 CH₃CN/1М водная HCl и лиофилизуют, получая 70,3 мг указанного в заголовке соединения (68%). ЖХ-МС: m/z=530 (M+H)⁺.

Пример 76. [2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-ил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил] метанол.

Растворяют соединение примера 74 (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (30 мл). Добавляют литийалюминийгидрид (LAN, 70,3 мг). Гасят льдом и водой. Подкисляют 1М водной HCl и делают раствор слегка основным при помощи водного NaHCO₃. Экстрагируют 25% изо-PrOH в CHCl₃. Очищают сырой продукт, применяя SCX-колонку и элюируя 2М NH₃/MeOH, получают 185 мг указанного в заголовке соединения (92%). ЖХ-МС: m/z=546 (M+H)⁺.

Пример 77. [2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-ил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил] метан.

Растворяют соединение примера 76 (185,2 мг, 0,33 ммоль), Et₃SiH (0,3 мл, 1,88 ммоль) и TFA (0,3 мл, 3,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл). Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Гасят насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагируют 25% изо-PrOH в CH₂Cl₂. Сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очищают сырое вещество способом флэш-хроматографии (0-5% MeOH/CH₂Cl₂), получая 1,18 г указанного в заголовке соединения (63%). ЖХ-МС: m/z=530 (M+H)⁺.

Пример 78. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)бензил]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Добавляют пиридин гидрохлорид (4 г) к соединению примера 77 (110 мг, 0,21 ммоль). Продувают азотом, закрывают сосуд и нагревают до 200°C в течение 2 ч. Охлаждают реакционную смесь и разбавляют насыщенным водным NaHCO₃. Экстрагируют реакционную смесь CH₂Cl₂, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очищают сырое вещество способом флэш-хроматографии (0-10% MeOH/CH₂Cl₂). Растворяют продукт в смеси 1:1 CH₃CN/1М водная HCl и лиофилизуют, получая 92 мг указанного в заголовке соединения (80%). ЖХ-МС: m/z=516 (M+H)⁺ - HCl.

Получение 24. 5-Бром-1,3-дифтор-2-метансульфонилбензол.

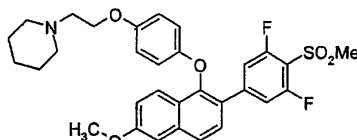
Растворяют 1,3-дифторбензол (3,5 г, 30,7 ммоль) в ТГФ (100 мл). Охлаждают смесь до -78°C и добавляют н-бутиллитий (19 мл, 30,7 ммоль). Перемешивают в течение 20 мин и добавляют диметилдисульфид (3 мл, 3,38 ммоль). Убирают охлаждающую баню и нагревают до комнатной температуры. Выливают реакционную смесь на лед (10 г) и добавляют диэтиловый эфир (100 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным раствором соли (20 мл). Сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 4,3 г 1,3-дифтор-2-метилсульфанилбензол (88%).

Объединяют 1,3-дифтор-2-метилсульфанилбензол (4,3 г, 27 ммоль), железо (300 мг, 5,4 ммоль), бром (1,4 мл, 27 ммоль), хлорид алюминия (400 мг, 3,0 ммоль) и дихлорметан (100 мл) при 0°C. Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют насыщенный раствор тиосульфата натрия (20 мл) и диэтиловый эфир (100 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным раствором соли (20 мл). Сушат при помощи MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя вещество диэтиловым эфиром в гексане (от 0 до 5%) и получая 1,1 г 5-бром-1,3-дифтор-2-метилсульфанилбензола (17%).

Объединяют 5-бром-1,3-дифтор-2-метилсульфанилбензол (1,1 г, 4,6 ммоль), оксон (11 г, 18,4 ммоль) и

метанол (20 мл). Перемешивают в течение 12 ч. Фильтруют данную суспензию и выпаривают фильтрат. Растворяют остаток в дихлорметане (100 мл) и добавляют воду (100 мл). Отделяют органический слой и промывают насыщенным раствором соли (50 мл). Сушат при помощи $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя вещество диэтиловым эфиром в гексане (от 0 до 5%) и получая 497 мг указанного в заголовке соединения (40%).

Пример 79. 1-(2-{4-[2-(3,5-Дифтор-4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (13 мг, 0,06 ммоль), трициклогексилфосфин (27 мг, 0,10 ммоль), фторид цезия (518 мг, 3,4 ммоль) и ацетонитрил (10 мл). Перемешивают в течение 5 мин. Добавляют соединение из «получения 1» (200 мг, 0,38 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дибор (129 мг, 0,57 ммоль). Нагревают до 90°C в течение 1 мин и добавляют 5-бром-1,3-дифтор-2-метансульфонилбензол (113 мг, 0,42 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Перемешивают при 90°C в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют данный раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат при помощи $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя вещество метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 150 мг указанного в заголовке соединения (69%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=568,3$ (M+H).

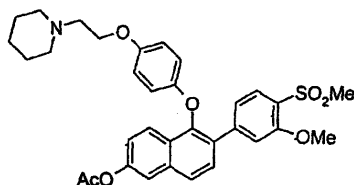
Пример 80. 6-(3,5-Дифтор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 79 в этилацетате (10 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,1 мл, 0,2 ммоль). Концентрируют данную суспензию и сушат в вакууме. Разбавляют остаток в дихлорметане (5,0 мл) и защищают слоем азота. Охлаждают данный раствор до 0°C при помощи внешней бани со льдом. Добавляют BBr_3 (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Гасят реакционную смесь водой (1,0 мл) и разбавляют дихлорметаном (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Сушат, применяя $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке, элюируя 6-(3,5-дифтор-4-метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол с постадийным градиентом метанол/дихлорметан (от 0 до 5%). Растворяют свободное основание в диэтиловом эфире (5,0 мл) и этилацетате (6,0 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,1 мл, 0,2 ммоль). Собирают осадок на фильтровальной бумаге и промывают диэтиловым эфиром, получая 31 мг указанного в заголовке соединения (20%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=554,3$ (M+H-HCl).

Получение 25. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-трифторметансульфонилоксинафталин-2-иловый эфир уксусной кислоты.

Растворяют соединение из «получения 2» (800 мг, 1,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) под N_2 и охлаждают до 0°C. Добавляют к реакционной смеси по каплям Et_3N (670 мг, 6,63 ммоль) и Ac_2O (200 мг, 1,99 ммоль). Перемешивают данный раствор в течение 3 ч. Добавляют воду (100 мл) и экстрагируют водный слой CH_2Cl_2 (3x100 мл). Объединяют органические слои и сушат, применяя Na_2SO_4 . Фильтруют и концентрируют, получая 860 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (100%).

Пример 81. 6-(4-Метансульфонил-3-метоксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-иловый эфир уксусной кислоты.



Объединяют $Pd(OAc)_2$ (46 мг, 0,20 ммоль), трициклогексилфосфин (95 мг, 0,34 ммоль) и CsF (1,85 г, 12,26 ммоль) в CH_3CN (20 мл) под N_2 . Перемешивают реакционную смесь в течение 5 мин. Добавляют к реакционной смеси 5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-трифторметансульфонилоксинафталин-2-иловый эфир уксусной кислоты (730 мг, 1,36 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дибор (460 мг, 2,04 ммоль). Нагревают до 90°C и перемешивают примерно 5 мин. Добавляют 4-метансульфонил-3-метоксифениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (500 мг, 1,5 ммоль) и продолжают нагревание смеси в течение 2 ч. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (100 мл) и экстрагируют водный слой CH_2Cl_2 (3x100 мл). Объединяют органические слои и сушат, применяя Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Очищают методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2), получая 260 мг указанного в заголовке соединения (33%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=590,4$ (M+H).

Пример 82. 6-(4-Метансульфонил-3-метоксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

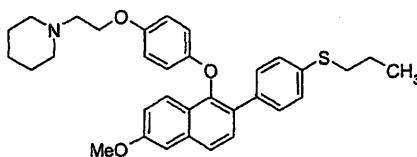
Растворяют соединение примера 81 (210 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (4 мл). Добавляют NaHCO₃ (60 мг, 0,72 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 12 ч при комнатной температуре. Фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Очищают остаток методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, от 2 до 10% MeOH-NH₄OH (10/1, об./об.)/CH₂Cl₂), получая 150 мг 6-(4-метансульфонил-3-метоксифенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ола (75%). Растворяют свободное основание (150 мг, 0,27 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) и охлаждают до -78°C. Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,2 мл) и перемешивают данный раствор 5 мин. Удаляют растворитель при пониженном давлении, получая твердое вещество. Сушат данное твердое вещество при комнатной температуре в течение ночи в вакууме, получая 140 мг указанного в заголовке соединения (87%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=548,1 (M+H-HCl).

Получение 26. 2-(4-Пропилсульфанилфенил)бороновая кислота.

Растворяют 4-бромбензолтиол (2,0 г, 10,6 ммоль) в сухом диметилформамиде (50 мл) и охлаждают до 0°C под азотом. Добавляют частями гидрид натрия (305 мг, 12,7 ммоль). После прекращения энергичного выделения газа добавляют 1-бромпропан (1,4 мл, 15,9 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Медленно выливают реакционную смесь в воду (400 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (2x150 мл). Промывают объединенные органические слои водой (100 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 2,7 г 1-бром-4-пропилсульфанилбензола (количественный выход).

Растворяют 1-бром-4-пропилсульфанилбензол (2,7 г, 11,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) и охлаждают данный раствор до -78°C. Добавляют по каплям 2,5М бутиллитий в гексане (5,1 мл, 12,8 ммоль) и дают реакционной смеси нагреться до -40°C. Перемешивают в течение 30 мин и охлаждают реакционную смесь до -78°C. Добавляют триизопробилборат (8,0 мл, 34,8 ммоль) и оставляют реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры. Добавляют 10% водный гидроксид калия (100 мл, 179 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Медленно выливают реакционную смесь в смесь концентрированной HCl и льда. Экстрагируют водный раствор дихлорметаном, сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 1,9 г указанного в заголовке соединения (86%).

Пример 83. 1-(2-{4-[2-(4-Пропилсульфанилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют 2-(4-пропилсульфанилфенил)бороновую кислоту (168 мг, 0,85 ммоль), соединение из «получения 1» (150 мг, 0,28 ммоль) и фторид цезия (214 мг, 1,4 ммоль) в высушенной на пламени колбе, снабженной обратным холодильником, и продувают азотом. В отдельной высушенной колбе объединяют ацетат палладия(II) (6,2 мг, 0,03 ммоль) и трициклогексилфосфин (12 мг, 0,04 ммоль). Добавляют сухой ацетонитрил (3 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к твердым веществам смесь катализаторов и погружают колбу в 90°C масляную баню. Через 30 мин охлаждают суспензию до комнатной температуры и фильтруют через целит. Концентрируют фильтрат в вакууме. Хроматографируют полученный остаток на колонке с SiO₂ метанолом в дихлорметане (2%), получая 77 мг указанного в заголовке соединения (51%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z= 28,3 (M+H).

Пример 84. 6-(4-Пропилсульфанилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 83 (77 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,15 мл, 0,29 ммоль) и перемешивают 1 мин. Удаляют растворитель в вакууме и откачивают высоковакуумным насосом в течение 20 мин. Растворяют пену в сухом дихлорметане (2 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям BBr₃ (70 мкл, 0,73 ммоль). Перемешивают в течение 30 мин, гасят, выливая в насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл), и экстрагируют дихлорметаном (2x10 мл). Сушат объединенные органические слои сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂ метанолом в дихлорметане (5%), получая 58 мг указанного в заголовке соединения (78%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=514,3 (M+H).

Пример 85. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-[4-(пропан-1-сульфонил)фенил]нафталин-2-ол.

Растворяют соединение примера 84 (58 мг, 0,11 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (1,1 мл) и добавляют перборат натрия (33 мг, 0,33 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение ночи и выливают в насыщенный водный бисульфит натрия (10 мл). Экстрагируют дихлорметаном (2x10 мл) и промывают объединенные органические слои насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл). Сушат органический слой сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂ метанолом в дихлорметане (5%), получая 28 мг указанного в заголовке соединения (47%). Масс-спектр (ионное распыление) m/z=546,3 (M+H).

Пример 86. 5-[4-(2-Пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-6-[4-(пропан-1-сульфонил)фенил]нафталин-2-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 85 (28 мг, 0,05 ммоль) в сухом дихлорметане (1 мл) и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,10 мл, 0,20 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Удаляют растворитель потоком азота и сушат твердые вещества в вакуумной печи при 50°C в течение ночи, получая 27,9 мг указанного в заголовке соединения (93%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=546,3$ (M+H-HCl).

Получение 27. 1-{2-[4-(6-Бензилокси-2-бромбензо[b]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидин.

Растворяют 6-метоксибензо[b]тиофен (J. Med. Chem. 32: 2548, 1989; 26,1 г, 146 ммоль) в ДМФА (500 мл). Добавляют этантиолнатриевую соль (37 г, 440 ммоль) и нагревают до 150°C при перемешивании в течение ночи. Добавляют дополнительное количество этантиолнатриевой соли (12,8 г, 152 ммоль) и продолжают нагревание при 150°C в течение ночи. Концентрируют в вакууме до 1/4 объема. Распределяют реакционную смесь между этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл), разделяют слои, промывают органический слой водой (2x500 мл), насыщенным раствором соли (500 мл) и сушат сульфатом магния. Фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 8 г бензо[b]тиофен-6-ола. Проводят обратную экстракцию водного слоя этилацетатом (3x1000 мл), промывают органические вещества насыщенным раствором соли и сушат сульфатом магния. Концентрируют в вакууме, получая дополнительно 15 г бензо[b]тиофен-6-ола. Отгоняют остающийся ДМФА, получая 22,7 г (100%) бензо[b]тиофен-6-ола.

Растворяют бензо[b]тиофен-6-ол (10 г, 67 ммоль) в пиридине (300 мл). Добавляют по каплям 2,2-диметилпропионилхлорид (38 мл, 308 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Концентрируют в вакууме до 1/4 объема, распределяют между этилацетатом (250 мл) и водой (250 мл). Отделяют слои, промывают органические слои водой (250 мл) и насыщенным раствором соли (200 мл). Сушат сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 15 г бензо[b]тиофен-6-илового эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты (98%).

Растворяют бензо[b]тиофен-6-иловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты (22,0 г, 94,0 ммоль) в дихлорметане (500 мл). Добавляют по каплям бром (12,6 мл, 244 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют данную реакционную смесь в насыщенный водный тиосульфат натрия (500 мл). Разделяют слои и экстрагируют водный слой дихлорметаном (500 мл). Объединяют органические слои и промывают насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая сырое твердое вещество. Промывают данное твердое вещество гексаном (20 мл), диэтиловым эфиром (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Сушат в вакууме, получая 30 г (81%) 2,3-дибромбензо[b]тиофен-6-илового эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты.

Растворяют 2,3-дибромбензо[b]тиофен-6-иловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты (32 г, 82 ммоль) в этаноле (725 мл), добавляют 50% водный раствор гидроксида калия (39 мл, 328 ммоль) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Концентрируют в вакууме до 1/2 объема, распределяют между этилацетатом (500 мл) и насыщенным водным хлоридом аммония (500 мл), разделяют слои, промывают органический слой насыщенным водным хлоридом аммония (2x500 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл). Сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 25,5 г 2,3-дибромбензо[b]тиофен-6-ола (100%).

Добавляют по каплям раствор 2,3-дибромбензо[b]тиофен-6-ола (43,9 г, 143 ммоль) в ДМФА (1000 мл) к суспензии гидрида натрия в ДМФА (1,5 л) при 0°C. Перемешивают в течение 20 мин, добавляют бензилбромид (17 мл, 143 ммоль). Убирают баню со льдом и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Выливают реакционную смесь в воду (8 л) и этилацетат (4 л) и перемешивают в течение ночи. Разделяют слои и промывают органический слой водой (3x800 мл) и насыщенным раствором соли (800 мл). Сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 52,4 г 6-бензилокси-2,3-дибромбензо[b]тиофен (92%).

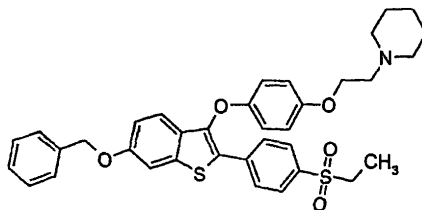
Растворяют 6-бензилокси-2,3-дибромбензо[b]тиофен (20 г, 50 ммоль) в дихлорметане (88 мл) и добавляют трифторуксусную кислоту (88 мл). Перемешивают 10 мин, затем добавляют 30% водный раствор пероксида водорода (5,1 мл, 50 ммоль) и перемешивают в течение 4 ч. Добавляют твердый бисульфит натрия (2,2 г, 21 ммоль), разбавляют водой (30 мл), перемешивают в течение 15 мин и затем концентрируют в вакууме. Распределяют остаток между дихлорметаном (150 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (150 мл), разделяют слои, промывают органический слой дополнительным количеством насыщенного водного бикарбоната натрия (150 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют на колонке с SiO₂, элюируя 100% дихлорметаном и получая 12,8 г 6-бензилокси-2,3-дибромбензо[b]тиофен-1-оксида (62%).

Растворяют 6-бензилокси-2,3-дибромбензо[b]тиофен-1-оксид (5,9 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (120 мл). Добавляют суспензию 4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенола (3,14 г, 14,2 ммоль) и трет-бутилата калия (1,75 г, 15,6 ммоль) в ТГФ (120 мл) и перемешивают при 45°C в течение 1 ч. Распределяют реакционную смесь между дихлорметаном (400 мл) и насыщенным водным NH₄Cl (400 мл) и разделяют. Промывают органический слой насыщенным водным NH₄Cl (400 мл), и насыщенным раствором соли. Сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%), получая 6,9 г 1-{2-[4-(6-бензилокси-2-бром-1-оксо-1H-

1λ⁴-бензо[*b*]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидина (88%).

Растворяют 1-{2-[4-(6-бензилокси-2-бром-1-оксо-1Н-1λ⁴-бензо[*b*]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидин (22,36 г, 40,3 ммоль) в метаноле (160 мл) и хлороформе (80 мл). Добавляют 30% раствор трихлорида титана в водном HCl (31,4 мл, 80,6 ммоль) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Гасят реакционную смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (500 мл) и разбавляют дихлорметаном (500 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия (500 мл), водой (500 мл) и насыщенным раствором соли (500 мл). Сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом (содержащим 10% NH₄OH) в дихлорметане (от 0 до 2%), получая 19,2 г указанного в заголовке соединения (88%).

Пример 87. 1-(2-{4-[6-Бензилокси-2-(4-этансульфонилфенил)бензо[*b*]тиофен-3-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Растворяют 1-{2-[4-(6-бензилокси-2-бромбензо[*b*]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидин (700 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (13 мл) и 10% водном карбонате натрия (6,9 мл, 6,5 ммоль) и добавляют 4-(этансульфонил)бензолбороновую кислоту (430 мг, 2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (150 мг, 0,13 ммоль). Нагревают до 70°C и перемешивают в течение ночи. Разбавляют диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (25 мл), фильтруют через целит и отделяют слои. Экстрагируют водный слой диэтиловым эфиром (50 мл). Объединяют органические слои и промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Сушат сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 400 мг указанного в заголовке соединения (49%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=628,3 (M+H).

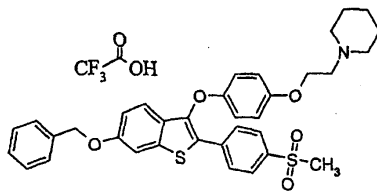
Пример 88. 2-(4-Этансульфонилфенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]бензо[*b*]тиофен-6-ол.

Растворяют соединение примера 87 (400 мг, 0,64 ммоль) в метаноле (7 мл) и этилацетате (7 мл). Добавляют формиат аммония (521 мг, 8,3 ммоль) и гидроксид палладия (240 мг) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Фильтруют реакционную смесь и концентрируют в вакууме, получая 300 мг указанного в заголовке соединения (86%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=538 (M+H).

Пример 89. 2-(4-Этансульфонилфенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]бензо[*b*]тиофен-6-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 88 (300 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и метаноле (0,5 мл). Добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,4 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Концентрируют в вакууме и сушат твердые вещества в вакуумной печи при 50°C в течение ночи, получая 224 мг указанного в заголовке соединения (71%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=538 (M+H).

Пример 90. 1-(2-{4-[6-Бензилокси-2-(4-метансульфонилфенил)бензо[*b*]тиофен-3-илокси]фенокси}этил)пиперидин трифторацетат.



Обрабатывают ультразвуком суспензию ацетата палладия(II) (103 мг, 0,46 ммоль) и трициклогексилфосфина (193 мг, 0,69 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в течение 10 мин. В отдельной колбе добавляют раствор 1-{2-[4-(6-бензилокси-2-бромбензо[*b*]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидина (содержащий 2,7-дигбромированную примесь, 250 мг, 0,46 ммоль) и 4-(метансульфонил)бензолбороновой кислоты (276 мг, 1,38 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) к фториду цезия (629 мг, 4,14 ммоль). Добавляют обработанную ультразвуком смесь катализаторов и нагревают до 90°C в течение 1 ч. Концентрируют в вакууме и распределяют остаток между этилацетатом (20 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Промывают органический слой насыщенным водным хлоридом аммония (30 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Сушат сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 220 мг указанного в заголовке соединения, загрязненного побочным продуктом, полученным в результате кросс-связывания по обоим положениям, 2 и 7. Разделяют данную смесь способом препаративной ВЭЖХ, получая 85 мг указанного в заголовке соединения (30%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=614 (M+H).

Пример 91. 2-(4-Метансульфонилфенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]бензо[*b*]тиофен-6-ол.

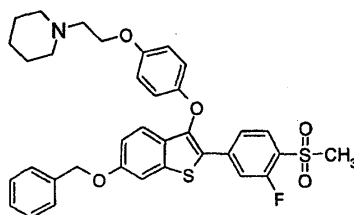
Растворяют соединение примера 90 (85 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (14 мл) и этилацетате (14 мл).

Добавляют формиат аммония (262 мг, 4,2 ммоль) и гидроксид палладия (90 мг) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Фильтруют реакционную смесь и концентрируют в вакууме. Распределяют остаток между смесью этилацетат:метанол (5:1, 6 мл) и смесью насыщенный водный бикарбонат натрия:насыщенный раствор соли (1:1, 6 мл). Промывают органический слой насыщенным раствором соли и сушат сульфатом натрия. Концентрируют в вакууме, получая 50 мг указанного в заголовке соединения (68%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 7,85 (с, 4H), 7,18 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 6,78-6,74 (м, 3H), 6,59-6,55 (м, 2H), 4,07 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,69 (ушир.с, 4H), 1,74-1,68 (м, 4H), 1,50 (ушир.с, 2H).

Пример 92. 2-(4-Метансульфонилфенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]бензо[*b*]тиофен-6-ол гидрохлорид.

Растворяют соединение примера 91 (50 мг, 0,09 ммоль) в этилацетате (1 мл), разбавляют диэтиловым эфиром (5 мл) и сразу помещают на баню со льдом и добавляют 2М HCl в диэтиловом эфире (0,07 мл). Собирают осадок на фильтровальной бумаге и промывают диэтиловым эфиром. Сушат данное твердое вещество в вакуумной печи в течение ночи при 60°C, получая 19 мг указанного в заголовке соединения (38%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=524$ (M+H).

Пример 93. 1-(2-{4-[6-Бензилокси-2-(3-фтор-4-метансульфонилфенил)бензо[*b*]тиофен-3-илокси]фенокси}этил)пиперидин.

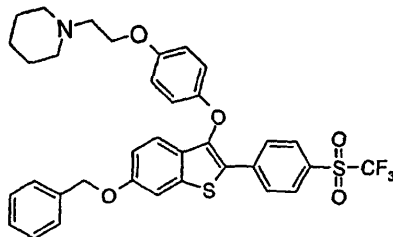


Растворяют 1-{2-[4-(6-бензилокси-2-бромбензо[*b*]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидин (350 мг, 0,65 ммоль) и 3-фтор-4-метансульфонилфенилбороновую кислоту (213 мг, 0,98 ммоль) в диоксане (10 мл) и добавляют 10% водный карбонат натрия (9 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75 мг, 0,065 ммоль). Нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. Распределяют реакционную смесь между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл). Промывают органический слой насыщенным раствором соли (30 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 150 мг указанного в заголовке соединения, загрязненного 2-Н восстановленным побочным продуктом. Отправляют смесь на следующую стадию без дополнительной очистки продукта.

Пример 94. 2-(3-Фтор-4-метансульфонилфенил)-3-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]бензо[*b*]тиофен-6-ол трифторацетат.

Растворяют соединение примера 93 (150 мг, 0,24 ммоль) в метаноле (2 мл) и этилацетате (2 мл). Добавляют формиат аммония (300 мг, 4,8 ммоль) и гидроксид палладия (150 мг) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Фильтруют реакционную смесь и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 10%) и получая 80 мг указанного в заголовке соединения, загрязненного дебензилированным 2-Н восстановленным побочным продуктом из предыдущей стадии. Разделяют данную смесь способом препаративной ВЭЖХ, получая 13 мг указанного в заголовке соединения (8%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=542$ (M+H).

Пример 95. 1-(2-{4-[6-Бензилокси-2-(4-трифторметансульфонилфенил)бензо[*b*]тиофен-3-илокси]фенокси}этил)пиперидин.



Обрабатывают ультразвуком суспензию ацетата палладия(II) (146 мг, 0,65 ммоль) и трициклогексилфосфина (273 мг, 0,98 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) в течение 10 мин. В отдельную колбу добавляют раствор 1-{2-[4-(6-бензилокси-2-бромбензо[*b*]тиофен-3-илокси)фенокси]этил}пиперидина (350 мг, 0,65 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-трифторметансульфонилфенил)-[1,3,2]диоксаборолана (531 мг, 2,0 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) к фториду цезия (889 мг, 5,9 ммоль). Добавляют обработанную ультразвуком каталитическую смесь и нагревают до 90°C в течение 2 ч. Концентрируют в вакууме и распределяют остаток между этилацетатом (20 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Объединяют органические слои насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл) и фильтруют. Промывают органический слой насыщенным раствором соли (20 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 3%) и получая 240 мг

указанного в заголовке соединения (55%), загрязненного трициклогексилфосфиноксидом. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 8,03-7,95 (м, 4H), 7,45-7,33 (м, 5H), 7,32 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,89-6,79 (м, 4H), 5,13 (с, 2H), 4,03 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,48 (ушир.с, 4H), 1,96-1,18 (сложный мультиплет, закрытый $\text{P}(\text{O})\text{Cu}_3$, 6H).

Пример 96. 3-[4-(2-Пиперидин-1-илэтоксифенокси)-2-(4-трифторметансульфонилфенил)бензо[b]тиофен-6-ол.

Растворяют соединение примера 95 (загрязненное $\text{P}(\text{O})\text{Cu}_3$; 240 мг, 0,36 ммоль) в метаноле (4 мл) и этилацетате (4 мл). Добавляют формиат аммония (113 мг, 1,8 ммоль) и гидроксид палладия (60 мг) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. Фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO_2 , элюируя метанолом в дихлорметане (от 0 до 4%) и получая 100 мг указанного в заголовке соединения (47%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 7,94 (с, 4H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,79-6,76 (м, 2H), 6,75 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,63-6,58 (м, 2H), 4,03 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,57 (ушир.с, 4H), 1,68-1,61 (м, 4H), 1,49-1,44 (м, 2H).

Пример 97. 3-[4-(2-Пиперидин-1-илэтоксифенокси)-2-(4-трифторметансульфонилфенил)бензо[b]тиофен-6-ол трифторацетат.

Растворяют соединение примера 96 (100 мг, 0,17 ммоль) в этилацетате (2 мл), разбавляют диэтиловым эфиром (10 мл) и помещают на баню со льдом. Сразу добавляют 2M HCl в диэтиловом эфире (0,13 мл) и собирают твердые вещества на фильтровальной бумаге. Очищают смесь способом препаративной ВЭЖХ, получая 37 мг указанного в заголовке соединения (29%). Масс-спектр (ионное распыление): $m/z=578$ (M+H).

Получение 28. 6-Метокси-2-(4-метансульфонилфенил)-1-(4-йодфенокси)нафталин.

Помещают 6-метокси-1-тетралон (1 экв.), 4-бромтиоанизол (2,5 экв.), ацетат палладия (0,01 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (0,02 экв.) и толуол в 3-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, продувом азота и датчиком температуры. Добавляют трет-бутилат натрия (4 экв.) и нагревают данную суспензию до кипения с обратным холодильником. Примерно через 2-4 ч охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и добавляют 3M водный HCl вместе с тетрагидрофураном. Перемешивают двухфазную реакционную смесь в течение 30 мин до фильтрования и разделения слоев. Концентрируют органический слой, выделяя 6-метокси-2-(4-метилтиофенил)нафталин-1-ол фильтрованием.

Помещают гидрид натрия (1,05 экв.) в сухой диметилформамид в 3-горлой колбе, снабженной механической мешалкой, загрузочной воронкой с продувом азота и датчиком температуры под азотом. Заливают в загрузочную воронку 6-метокси-2-(4-метилтиофенил)нафталин-1-ол (1 экв.), растворенный в сухом диметилформамиде. Добавляют данный раствор по каплям к перемешиваемому раствору гидрида натрия со скоростью, которая поддерживает температуру ниже 35°C. Перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин до добавления 4-фторнитробензола с дополнительным количеством сухого диметилформамида. Нагревают данный раствор до 60°C. По завершении взаимодействия охлаждают колбу и медленно добавляют воду, вызывая осаждение продукта. Фильтруют сырой продукт и промывают водой, а затем метил-трет-бутиловым эфиром. Сушат полученный на фильтре осадок в вакуумной печи, получая 6-метокси-2-(4-метилтиофенил)-1-(4-нитрофенокси)нафталин.

Помещают мета-хлорпербензойную кислоту (2,5 экв.) и метиленхлорид в 3-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, загрузочной воронкой с продувом азота и датчиком температуры. Заливают загрузочную воронку 6-метокси-2-(4-метилтиофенил)-1-(4-нитрофенокси)нафталином (1 экв.), растворенным в метиленхлориде. Добавляют данный раствор по каплям к перемешиваемой суспензии пербензойной кислоты при 10°C. По завершении добавления перемешивают данный раствор в течение 30 мин. После завершения взаимодействия медленно добавляют 1N водный NaOH, поддерживая температуру ниже 25°C. Разделяют слои и концентрируют органический слой. Очищают сырой реакционный концентрат на силикагеле, элюируя метиленхлоридом и получая 6-метокси-2-(4-метансульфонилфенил)-1-(4-нитрофенокси)нафталин.

Помещают 6-метокси-2-(4-метансульфонилфенил)-1-(4-нитрофенокси)нафталин в сосуд для гидрирования с 3 объемами диметилформамида и катализатором 5% Pd/C. Накачивают в сосуд водород и, когда полагают, что взаимодействие завершено, удаляют катализатор фильтрованием через Nuflor. К фильтрату добавляют 1N водную HCl для осаждения сырого продукта. Фильтруют осадок, промывают 1N водной HCl и помещают полученный на фильтре осадок в вакуумную сушильную печь, получая 6-метокси-2-(4-метансульфонилфенил)-1-(4-аминофенокси)нафталин гидрохлорид.

Помещают 6-метокси-2-(4-метансульфонилфенил)-1-(4-аминофенокси)нафталин гидрохлорид (1 экв.), йод (0,6 экв.), йодид меди (1,05 экв.) и ацетонитрил в 3-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, загрузочной воронкой, продувом азота и датчиком температуры. Заливают загрузочную воронку изоамилнитритом (1,1 экв.) в ацетонитриле и добавляют данную смесь по каплям при температуре 20°C или ниже. После добавления перемешивают данную смесь в течение 1 ч. По завершении взаимодействия добавляют к смеси насыщенный тиосульфат натрия и метиленхлорид и перемешивают в течение 1 ч. Фильтруют реакционную смесь и разделяют слои. Концентрируют органический слой, получая твердое

вещество. Очищают данное твердое вещество на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение.

Альтернативное получение соединения примера 1.

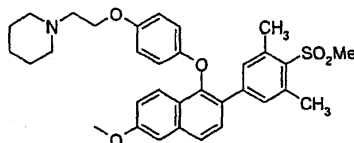
Помещают 6-метокси-2-(4-метансульфонилфенил)-1-(4-йодфенокси)нафталин (1 экв.), карбонат цезия (2 экв.), 1,10-фенантролин (0,2 экв.), йодид меди (0,1 экв.) и 1-пиперидинэтанол (5 объемов) в 3-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, насадкой с обратным холодильником и датчиком температуры. Освобождают систему и заполняют обратно азотом 3 раза, затем нагревают до 170°C. По завершении взаимодействия охлаждают колбу до 80°C и помещают систему в вакуум, для удаления пиперидинэтанола отгонкой. Снимают вакуум и охлаждают колбу до 50°C, добавляя в это время 0,5N водный NaOH. Охлаждают колбу до температуры ниже 35°C и добавляют метилхлорид. Разделяют слои и добавляют метил-трет-бутиловый эфир к органическому слою. Концентрируют органический слой, получая осадок. Фильтруют осадок, промывают его метил-трет-бутиловым эфиром, затем сушат в вакуумной печи. Растворяют осадок в метилхлориде и очищают на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение.

Получение 29. 5-Бром-2-метансульфонил-1,3-диметилбензол.

Добавляют 5-бром-2-фтор-1,3-диметилбензол (3,5 г, 17,2 ммоль) к диметилформамиду (ДМФА, 30 мл) при температуре окружающей среды, а затем тиометилат натрия (1,32 г, 17,9 ммоль). Нагревают при 50°C в течение 8 ч и разбавляют водой (10 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли и сушат сульфатом магния, перед концентрированием до остатка. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя диэтиловым эфиром (20%) в гексане и получая 566 мг (14%) 5-бром-1,3-диметил-2-метилсульфанилбензол.

Растворяют 5-бром-1,3-диметил-2-метилсульфанилбензол (555 мг, 2,42 ммоль) в метаноле (30 мл) и обрабатывают оксоном (6,0 г, 9,8 ммоль). Перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Фильтруют данную суспензию через силикагель и элюируют CH₂Cl₂ (100 мл). Выпаривают фильтрат, получая 316 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

Пример 98. 1-(2-{4-[2-(3,5-Диметил-4-метилсульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси} этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (13 мг, 0,06 ммоль), трициклогексилфосфин (27 мг, 0,10 ммоль), фторид цезия (518 мг, 3,4 ммоль) и ацетонитрил (10 мл). Перемешивают в течение 5 мин. Добавляют соединение из «получения 1» (200 мг, 0,38 ммоль) и бис(неопентилгликолато)дибор (129 мг, 0,57 ммоль). Нагревают до 90°C в течение 1 мин и добавляют 5-бром-2-метансульфонил-1,3-диметилбензол (110 мг, 0,42 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Перемешивают при 90°C в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют данный раствор этилацетатом (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли, сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане и получая 180 мг (76%) указанного в заголовке соединения. Масс-спектр (ионное распыление): m/z=560,3 (M+H).

Пример 99. 6-(3,5-Диметил-4-метилсульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенокси)нафталин-2-ол гидрохлорид.

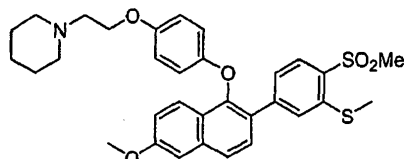
Растворяют соединение примера 98 (180 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляют 2,0M раствор соляной кислоты в диэтиловом эфире (0,4 мл, 0,8 ммоль). Перемешивают данный раствор при температуре окружающей среды в течение 2 мин, затем выпаривают в вакууме. После сушки в вакууме добавляют дихлорметан (5 мл) и помещают данный раствор на баню со льдом при перемешивании. Добавляют трибромид бора (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляют насыщенный водный бикарбонат натрия (1 мл) и разбавляют CH₂Cl₂ (20 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором соли; затем сушат (сульфат магния) и выпаривают в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане и получая свободное основание (40 мг) указанного в заголовке соединения (масс-спектр (ионное распыление): m/z=560,3 (M+H)). Растворяют свободное основание в EtOAc (2 мл) и Et₂O (2 мл) и добавляют 2M HCl в Et₂O (0,40 мл, 0,80 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Удаляют растворитель в вакууме и сушат данное твердое вещество в вакууме, получая 30 мг (18%) указанного в заголовке соединения. Масс-спектр (ионное распыление): m/z=546,4 (M+H-HCl).

Получение 30. 4-Бром-1-метансульфонил-2-метилсульфанилбензол.

Растворяют 4-бром-2-фтор-1-метансульфонилбензол (340 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (8 мл) и обрабатывают тиометилатом натрия (103 мг, 9,8 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляют воду (10 мл) и CH₂Cl₂ (20 мл). Разделяют слои и промывают органический слой водным хлоридом лития (10%), затем сушат (сульфат магния) и выпаривают в вакууме. Хроматографируют остаток на

колонке с SiO₂, элюируя EtOAc (20%) в гексане и получая 286 мг (76%) указанного в заголовке соединения.

Пример 100. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонил-3-метилсульфанилфенил)-6-метокси-нафталин-1-илокси] фенокси}этил)пиперидин.



Объединяют ацетат палладия(II) (13 мг, 0,06 ммоль), трициклогексилфосфин (27 мг, 0,10 ммоль), фторид цезия (518 мг, 3,4 ммоль) и ацетонитрил (10 мл). Перемешивают в течение 5 мин. Добавляют соединение из «получения 1» (200 мг, 0,38 ммоль) и бис(неопентилглиcolato)дибор (129 мг, 0,57 ммоль). Нагревают до 90°C в течение 1 мин и добавляют 4-бром-1-метансульфонил-2-метилсульфанилбензол (118 мг, 0,42 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Перемешивают при 90°C в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры и разбавляют данный раствор EtOAc (20 мл) и промывают насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Разделяют слои, промывают органический слой насыщенным раствором соли (10 мл), сушат, применяя MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане и получая 150 мг (64%) указанного в заголовке соединения. Масс-спектр (ионное распыление): m/z=578,3 (M+H).

Пример 101. 6-(4-Метансульфонил-3-метилсульфанилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

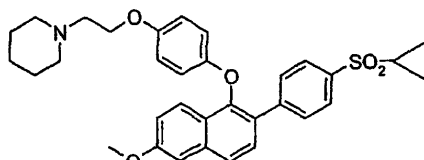
Растворяют соединение примера 100 (150 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и добавляют 2,0M соляную кислоту в диэтиловом эфире (0,2 мл, 0,4 ммоль). Перемешивают данный раствор при температуре окружающей среды в течение 2 мин, затем выпаривают в вакууме. После сушки в вакууме добавляют дихлорметан (5 мл) и помещают данный раствор на баню со льдом при перемешивании. Добавляют трибромид бора (0,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляют насыщенный водный бикарбонат натрия (1 мл) и разбавляют CH₂Cl₂ (20 мл). Разделяют слои и промывают органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфатом магния) и выпаривают в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане и получая 40 мг свободного основания указанного в заголовке соединения (масс-спектр (ионное распыление): m/z=564,2 (M+H)). Растворяют свободное основание в EtOAc (2 мл) и Et₂O (2 мл) и добавляют 2M HCl в Et₂O (0,40 мл, 0,80 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Удаляют растворитель в вакууме и сушат данное твердое вещество в вакууме, получая 30 мг (19%) указанного в заголовке соединения. Масс-спектр (ионное распыление): m/z=564,3 (M+H-HCl).

Получение 31. 2-(4-Циклопропансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан.

Растворяют 4-бромбензолтиол (2,00 г, 10,6 ммоль) в сухом ДМСО (50 мл) в атмосфере азота. Добавляют трет-бутилат калия (1,30 г, 11,7 ммоль) и перемешивают до растворения. Добавляют циклопропилбромид (2,6 мл, 31,8 ммоль) и нагревают реакционную смесь до 80°C в течение 2 дней. Охлаждают до комнатной температуры и выливают реакционную смесь в воду (500 мл). Экстрагируют водный слой Et₂O (2x200 мл) и промывают объединенные органические слои водой (100 мл). Сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя вещество гексанами и получая 1,73 г 1-бром-4-циклопропилсульфонилбензола (72%).

Растворяют 1-бром-4-циклопропилсульфонилбензол (1,73 г, 7,55 ммоль) в сухом метилхлориде (75 мл). Медленно частями добавляют mCPBA (4,8 г, 18,8 ммоль, 68%), регулируя умеренную экзотерму. После перемешивания в течение 1 ч фильтруют полученный осадок. Промывают фильтрат NaOH (50 мл) и сушат органический слой сульфатом натрия. Концентрируют в вакууме, получая 2,0 г 1-бром-4-циклопропансульфонилбензола (100%). Растворяют 1-бром-4-циклопропансульфонилбензол (500 мг, 1,91 ммоль), бис(пинаcolato)дибор (577 мг, 2,29 ммоль), ацетат калия (513 мг, 5,70 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (46 мг, 0,057 ммоль) в сухом ДМСО (10 мл) в атмосфере азота. Нагревают смесь до 80°C в течение 4 ч. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и выливают в воду (100 мл). Экстрагируют водную фазу Et₂O (2x50 мл) и промывают объединенные органические слои водой (50 мл). Сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя вещество EtOAc в гексане (от 10 до 40%) и получая 200 мг указанного в заголовке соединения (34%).

Пример 102. 1-(4-(2-(Пиперидин-1-ил)этокси)фенокси)-2-(4-циклопропансульфонилфенил)-6-метокси-нафталин.



Объединяют 2-(4-циклопропансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (200 мг,

0,65 ммоль), соединение из «получения 1» (150 мг, 0,28 ммоль) и фторид цезия (214 мг, 1,4 ммоль) в высушенной колбе, снабженной обратным холодильником. В отдельной колбе объединяют ацетат палладия(II) (6,2 мг, 0,028 ммоль) и трициклогексилфосфин (11,7 мг, 0,042 ммоль). Добавляют ацетонитрил (3,0 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин под азотом. Добавляют к твердым веществам раствор катализатора и нагревают на 80°C масляной бане в течение 20 мин. Охлаждают суспензию до комнатной температуры и фильтруют через уплотненный целит. Промывают целит ацетонитрилом и выпаривают. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя вещество метанолом в дихлорметане (от 0 до 5%) и получая 120 мг указанного в заголовке соединения (77%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=558,3 (M+H).

Пример 103. 6-(4-Циклопропансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]нафталин-2-ол гидрохлорид.

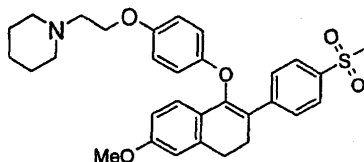
Растворяют 1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенокси)-2-(4-циклопропансульфонилфенил)-6-метокси-нафталин (120 мг, 0,21 ммоль) в метиленхлориде (2 мл), добавляют 2М HCl в Et₂O (210 мкл, 0,42 ммоль) и концентрируют. Растворяют полученную пену в сухом метиленхлориде (3 мл) и охлаждают до 0°C под азотом. Добавляют по каплям VBr₃ (99 мкл, 1,05 ммоль) и перемешивают в течение 20 мин. Выливают реакционную смесь в насыщенный бикарбонат натрия (10 мл) и экстрагируют метиленхлоридом (2x10 мл).

Сушат объединенные органические слои сульфатом натрия и концентрируют до желтого твердого вещества. Хроматографируют остаток на колонке с SiO₂, элюируя вещество метанолом в дихлорметане (2 до 10%) и получая 99 мг свободного основания указанного в заголовке соединения (87%). Растворяют свободное основание в метиленхлориде и добавляют 2М HCl в Et₂O (200 мкл, 0,40 ммоль). Выпаривают растворитель и сушат при 45° С (<2 мм рт.ст.) в течение 18 ч, получая 84 мг указанного в заголовке соединения (69%). Масс-спектр (ионное распыление): m/z=544,3 (M+H-HCl).

Получение 32. 4-Бром-3-(4-метансульфонилфенил)-7-метокси-1,2-дигидронафталин.

Добавляют 6-метокситетралон (1,0 экв.), 4-бромфенилметилсульфон (1,02 экв.), Pd(OAc)₂ (0,025 экв.), лиганд DPEphos [(оксиди-2,1-фенилен)бис(дифенилфосфин)] (0,026 экв.) и толуол (12 объемов) в трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и продувом азота. Затем добавляют трет-бутилат натрия (2,5 экв.) одной порцией. Реакционная смесь разогревается примерно до 40°C и образует гетерогенную желтую смесь. Данную гетерогенную желтую реакционную смесь нагревают до 75-80°C в течение 1-2 ч. Охлаждают желтую суспензию до комнатной температуры и медленно гасят реакционную смесь водой (12 объемов), поддерживая температуру ниже 40°C. Охлаждают водную суспензию до комнатной температуры и перемешивают в течение 2-3 ч. Фильтруют данную суспензию через полипропилен и промывают твердые вещества водой (3x2 объема). Сушат полученный на фильтре осадок в вакууме в течение ночи при 50°C, получая сырой 2-(4-метансульфонилфенил)-6-метокси-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он (91%). Добавляют 2-(4-метансульфонилфенил)-6-метокси-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он (1,0 экв.), H₂O (20 мас.%) и толуол (7,5 объемов) в трехгорлую колбу с обратным холодильником и продувом азота. Добавляют PBr₃ (1,75 экв.) одной порцией с перемешиванием при комнатной температуре. Нагревают реакционную смесь при кипении с обратным холодильником (~110°C) в течение ночи, допуская вентиляцию через каустический скруббер. После кипячения с обратным холодильником в течение 15 ч охлаждают желтый раствор до 45°C и медленно добавляют TGF (20 объемов). Перемешивают данную смесь в течение 30 мин при 45°C и фильтруют при нагревании через набивку из Нуфло. Промывают набивку 45°C TGF (2x2 объема). Концентрируют фильтрат при пониженном давлении, удаляя весь TGF. Осторожно добавляют к оставшейся смеси воду (7,5 объемов), поддерживая температуру ниже 40°C. Охлаждают данную суспензию до комнатной температуры и перемешивают в течение 2-3 ч. Фильтруют данную суспензию через слой полипропилена и промывают его водой (2x2 объема). Сушат полученный на фильтре осадок в вакуумной печи в течение ночи при 50°C, получая указанное в заголовке соединения (74%).

Пример 104. 1-(2-{4-[2-(4-Метансульфонилфенил)-6-метокси-3,4-дигидронафталин-1-илокси]фенокси} этил)пиперидин.



Помещают соединение из «получения 32» (1,0 экв.), 4-(2-пиперидинилэтокси)фенол (1,5 экв.), Cs₂CO₃ (2,5 экв.) и CuCl (0,2 экв.) в RB-колбу, снабженную магнитной мешалкой и холодильником. Добавляют толуол (7,5 объемов) и дегазируют реакционную смесь, чередуя вакуум и азот 4 раза. Нагревают данную реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 4-5 ч. Затем охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды и выливают ее в смесь концентрированного раствора аммиака (1,0 объем), 1N NaOH (5,0 объемов) и этилацетата (7,5 объемов). Энергично встряхивают данную смесь и после разделения слоев отбрасывают водный слой, а органический слой снова промывают смесью аммиака (1,0 объем) и 1N NaOH (5,0 объемов), насыщенным раствором соли (5,0 объемов). Сушат органический слой над MgSO₄ и затем концентрируют его. Растворяют полученное твердое веще-

ство в ацетоне (2,0 объема) и добавляют гексаны (3,0 объема) в качестве антирастворителя. После стояния смеси в течение 1-2 ч собирают выпавшее в осадок вещество фильтрованием и дают ему высохнуть, получая указанное в заголовке соединения (80%). МС (ES+) m/e 534 (M+H)⁺.

Пример 105. 6-(4-Метансульфонилфенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-7,8-дигидронафталин-2-ол.

В круглодонную колбу помещают соединение примера 104 (50 мг, 0,094 ммоль), этантиолат натрия (88 мг, 1,05 ммоль) и диметилформаид (4 мл) при комнатной температуре. Помещают реакционную смесь на 95°C масляную баню и перемешивают в течение 4 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды. Гасят смесь при комнатной температуре насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным раствором соли, затем сушат (сульфат натрия) и концентрируют в вакууме. Очищают сырое вещество на Chromatotron (силикагель, 5-12% градиент MeOH в CH₂Cl₂), получая 7 мг указанного в заголовке соединения (14%). МС (IS+) m/e 520 (M+1).

Получение 33. 1-Бром-2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин.

В 3-горлую колбу, снабженную обратным холодильником и продувом азота, добавляют 6-метокситетралон (1,0 экв.), 4-бромфенилметилсульфон (1,02-1,05 экв.), Pd(OAc)₂ (0,025 экв.), лиганд DPEphos (0,026 экв.) и 10-12 объемов толуола. Добавляют трет-бутилат натрия (2,5 экв.) одной порцией и дают смеси нагреться до ~40°C. Нагревают до 75-80°C. По завершении взаимодействия, о чем судят по результатам ВЭЖХ-анализа, охлаждают смесь до комнатной температуры. Медленно добавляют 12 объемов воды, поддерживая температуру < 40°C. Перемешивают 2-3 ч. Фильтруют через слой полипропилена и промывают водой (3x2 объема). Сушат полученный на фильтре осадок в течение ночи при 50°C, получая 2-(4-метансульфонилфенил)-6-метокситетралон.

Объединяют 2-(4-метансульфонилфенил)-6-метокситетралон (1,0 экв.), hуflo (20 мас.%) и толуол (7,5 объемов). Добавляют PBr₃ (1,5-1,75 экв.) одной порцией с перемешиванием при комнатной температуре. Нагревают содержимое при кипении с обратным холодильником (~110°C) в течение ночи. По завершении взаимодействия, о чем судят по результатам ВЭЖХ-анализа (обычно 15 ч), охлаждают раствор до 45°C и медленно добавляют 20 объемов ТГФ. Перемешивают в течение 30 мин при 45°C и фильтруют теплым через набивку из hуflo. Набивку промывают ТГФ (2x2 объема) при 45°C. Концентрируют фильтрат примерно до 7 объемов. Добавляют к оставшейся смеси 7,5 объемов воды, поддерживая температуру ниже 40°C. (Примечание: начальное добавление воды является сильно экзотермичным с обильным выделением HBr.) Охлаждают суспензию до комнатной температуры и перемешивают в течение от 2 до 3 ч. Фильтруют через слой полипропилена и промывают 2x2 объемами воды. Сушат полученный на фильтре осадок в течение ночи при 60°C в вакууме, получая 1-бром-2-(4-метансульфонилфенил)-3,4-дигидро-6-метоксинафталин.

Объединяют 1-бром-2-(4-метансульфонилфенил)-3,4-дигидро-6-метоксинафталин и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ, 1,8 экв.) в 10 объемах ацетонитрила и 5 объемах ТГФ. В атмосфере азота нагревают реакционную смесь до 73-75°C. Развитие реакции контролируют посредством ГХ-анализа до завершения взаимодействия. Для завершения взаимодействия может потребоваться дополнительное количество DDQ (0,2-0,3 экв.). Охлаждают содержимое до температуры окружающей среды и добавляют 10 объемов 1N гидроксида натрия. Перемешивают в течение примерно 1 ч и фильтруют. Промывают осадок на фильтре 2 объемами воды, 3x5 объемами смеси 50% ацетонитрил/вода и в заключение 3 объемами метанола. Полученный на фильтре осадок сушат в вакууме при 65°C, получая указанное в заголовке соединения.

Альтернативное получение соединения примера 2.

Загружают 1-бром-2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин, 4-(2-пиперидинилэтокси)фенол (2,0 экв.), карбонат цезия (2,0-2,1 экв.) и хлорид меди (0,15 экв.) в 12 объемов диглима. Освобождают колбу в течение ~2 мин, затем продувают азотом. Повторяют освобождение/продувку азотом 3 раза. Нагревают содержимое до 130°C до завершения взаимодействия, о чем судят по результатам ВЭЖХ-анализа. По завершении взаимодействия охлаждают содержимое примерно до температуры окружающей среды, добавляют 12 объемов гидроксида аммония и перемешивают в течение примерно 30 мин. Фильтруют, удаляя твердые вещества, и промывают твердые вещества 9 объемами смеси 30% MeOH/NH₄OH, суспендируя твердые вещества на подложке фильтра. Промывают твердые вещества 2x9 объемами смеси 30% NH₄OH/MeOH, суспендируя твердые вещества на подложке фильтра. Промывают 4 объемами метанола. Сушат полученный на фильтре осадок в вакууме при 60°C, получая свободное основание указанного в заголовке соединения. Суспендируют свободное основание в 9 объемах толуола и нагревают данную суспензию до 70-75°C. Растворяют 1,1 экв. газообразного хлористого водорода в 2 объемах этанола. Добавляют этанольный раствор HCl к горячей толуольной суспензии. Охлаждают раствор до температуры окружающей среды и перемешивают 1-2 ч. Фильтруют и промывают небольшим количеством толуола. Сушат полученный на фильтре осадок в вакууме при 65°C, получая указанное в заголовке соединения.

Альтернативное получение соединения примера 4.

Объединяют 1-(2-{4-[2-(4-метансульфонилфенил)-6-метоксинафталин-1-илокси]фенокси}этил)пиперидин гидрохлорид с 5 объемами 1,2-дихлорэтана (DCE) и охлаждают данную смесь до температуры

<10°C. Добавляют под поверхность 5 экв. трихлорида бора. Перемешивают при температуре окружающей среды до завершения взаимодействия, о чем судят по результатам ВЭЖХ-анализа. Гасят реакционную смесь в 5,6 объемах 3А-этанола (этанол, денатурированный примерно 5% метанола), поддерживая температуру содержимого <50°C. Охлаждают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 1-3 ч. Отфильтровывают твердые вещества и промывают осадок на фильтре 3А-этанол. Сушат полученный на фильтре осадок в вакууме при 65°C, получая указанное в заголовке соединение. Данное вещество можно необязательно дополнительно очистить, растворяя выделенный продукт в 9,8 объемах 3А-этанола и 1,5 объемах деионизированной воды примерно при температуре кипения смеси с обратным холодильником. Дают данному раствору кипеть с обратным холодильником в течение примерно 30 мин, затем дают смеси охладиться до температуры окружающей среды. По достижении температуры окружающей среды перемешивают полученную суспензию в течение 1-2 ч при температуре окружающей среды, затем фильтруют и промывают осадок на фильтре 3А-этанолом. Данное вещество можно необязательно дополнительно очистить, растворяя полученный на фильтре осадок в 19 объемах ацетонитрила и 1,4 объемах деионизированной воды при кипении с обратным холодильником. Удаляют воду азеотропной отгонкой до общего объема удаленного дистиллята, равного 12,1 объемам. Охлаждают полученную суспензию до температуры окружающей среды, фильтруют и промывают осадок на фильтре ацетонитрилом.

Препарат (фармацевтическая композиция).

Так как соединение формулы I содержит основной фрагмент (а именно, amino), указанное соединение можно получить в виде фармацевтической аддитивной соли кислоты, например, в виде гидрохлорида или в виде соли, описанной в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Weinheim, New York: VHCA; Wiley-VCH, 2002. Соединение формулы I или его фармацевтическую аддитивную соль кислоты перед введением пациенту предпочтительно готовить в виде дозированной стандартной формы, например, в индивидуальном носителе для доставки, например, в виде таблетки или капсулы. Термин «пациент» включает женщин и самок животных, таких как домашние животные (собаки, кошки, лошади и подобные). Предпочтительным пациентом для лечения является женщина.

Другим предпочтительным пациентом для лечения является женщина в предменопаузальный период.

Настоящие фармацевтические композиции готовят по известным методикам, применяя хорошо известные и легко доступные ингредиенты. При получении препаратов настоящего изобретения активный ингредиент (соединение формулы I или его фармацевтическую соль) обычно смешивают с носителем, или разбавляют носителем, или включают в носитель, который может быть в виде капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если носитель служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует в качестве переносчика, наполнителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (как в твердой, так и в жидкой среде), мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов, вводимых путем инъекций, и стерильных упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих носителей, наполнителей и разбавителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, арабийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, водный сироп, метилцеллюлозу, метил- и пропилгидроксibenзоаты, тальк, стеарат магния и минеральное масло. Данные препараты могут дополнительно включать лубриканты (смазывающие агенты), смачивающие агенты, например, полисорбат 80 или лаурилсульфат, эмульгаторы и суспендирующие агенты, консерванты, подслащивающие агенты или вкусовые агенты. Композиции данного изобретения можно приготовить таким образом, чтобы обеспечить быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения принимающему пациенту.

Примеры препаратов

Капсулы или таблетки по 10 мг.

Добавляют примерно 156 мг наполнителя (лактозы, маннита или декстрозы), примерно 20 мг разрыхлителя (микрокристаллической целлюлозы или крахмала), примерно 4 мг суперразрыхлителя (кросповидона или натрийкрахмалгликолята), примерно 4 мг связующего (гидроксипропилметилцеллюлозы или гидроксипропилцеллюлозы) и примерно 10 мг активного ингредиента (например, соединения примера 4) в гранулятор и перемешивают до однородного распределения порошков. Распыляют на порошки водный раствор гранул, содержащий повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу (достаточное количество для доставки примерно 2-4 мас.% сухих порошков) и смачивающий агент, такой как полисорбат 80 или лаурилсульфат натрия (достаточное количество для доставки 0,5-3 мас.%), с постоянной скоростью при перемешивании. Проводят влажное просеивание гранулированного материала через сито, разбивая большие агломераты. Сушат фильтрованный гранулированный порошок либо посредством обработки в «кипящем» слое, либо в конвекционной печи. Уменьшают размер частиц высушенного гранулированного порошка до гомогенного состояния, пропуская его через мельницу или другой подходящий аппарат, и затем переносят материал в миксер. Однородно смешивают гранулированный порошок с лубрикантом (стеаратом магния или стеарилфумаратом натрия при содержании около

1 мас.%, от общей массы препарата) и дополнительным разрыхлителем (примерно 2-4 мас.% во внешних порошках). Заполняют полученным порошком твердые желатиновые капсулы или прессуют указанный порошок в виде таблеток (с последующим нанесением на таблетки пленочного покрытия, как описано ниже). Общая масса полученной данным образом капсулы или таблетки составляет примерно 200 мг.

Капсулы или таблетки по 45 мг.

Добавляют примерно 162 мг наполнителя (лактозы, маннита или крахмала), примерно 10 мг разрыхлителя (кросповидона или натрийкрахмалгликолята) и примерно 45 мг активного ингредиента (например, соединения примера 4) в гранулятор и перемешивают до однородного распределения порошков. Распыляют на порошки водный раствор гранул, содержащий повидон (примерно 35 мас.%) и полисорбат 80 (примерно 10 мас.%), с постоянной скоростью при перемешивании. Проводят влажное просеивание гранулированного материала через сито, разбивая большие агломераты. Сушат фильтрованный гранулированный порошок либо посредством обработки в «кипящем» слое, либо в конвекционной печи. Пропускают высушенный гранулированный порошок через мельницу (co-mill) или другой подходящий аппарат и затем переносят материал в миксер. Однородно смешивают гранулированный порошок с лубрикантом (стеаратом магния, около 1 мас.% от общей массы препарата) и дополнительным разрыхлителем (примерно 2% во внешних порошках). Заполняют полученным порошком твердые желатиновые капсулы или прессуют указанный порошок в виде таблеток (с последующим нанесением на таблетки пленочного покрытия, как описано ниже). Общая масса капсулы или таблетки, полученной таким образом, составляет примерно 230 мг.

В альтернативном случае, для получения таблетки добавляют наполнитель, разрыхлитель и активный ингредиент в миксер и смешивают до однородного распределения порошков. После однородного распределения порошков добавляют лубрикант и снова перемешивают порошки. Переносят перемешанный материал в машину для прессования таблеток, получая таблетки, на которые затем наносят пленочное покрытие из подходящего пленкообразующего агента.

Биологические исследования

Исследование связывания эстрогенных рецепторов.

Отбирают типичные соединения настоящего изобретения по родству к связыванию к обоим типам эстрогенных рецепторов (ER α и ER β). В данном исследовании конкурентного связывания определяют способность соединений замещать ³H-эстрадиол и получают значения IC₅₀ и K_i для обоих типов рецепторов.

Данное исследование конкурентного связывания проводят в буфере, содержащем 50 мМ Hepes (pH 7,5), 1,5 мМ EDTA, 150 мМ NaCl, 10% глицерина, 1 мг/мл яичного альбумина и 5 мМ DTT, применяя ³H-эстрадиол, 0,025 мкКю на ячейку (NEN #NET517 при 118 Кю/ммоль, 1 мКю/мл), 10 нг/ячейку рецептора ER α или ER β (PanVera). Соединение настоящего изобретения добавляют в 10 различных концентрациях. Определяют неспецифическое связывание в присутствии 1 мкМ 17- β эстрадиола. Реакцию связывания (140 мкл) инкубируют в течение 4 ч при комнатной температуре, затем добавляют к каждой реакционной смеси 70 мкл холодного буфера DCC (буфер DCC содержит на 50 мл исследовательского буфера 750 мг древесного угля (Sigma) и 250 мг декстрана (Pharmacia)). Планшеты перемешивают 8 мин на орбитальном шейкере при 4°C. Затем планшеты центрифугируют при 3000 об./мин и 4°C в течение 10 мин. Аликвоту смеси объемом 120 мкл переносят на другой 96-ячеечный планшет с белым плоским дном (Costar) и добавляют к каждой ячейке 175 мкл сцинтилляционной жидкости Wallac Optiphase «Hisafe 3». Планшеты закрывают и энергично встряхивают на орбитальном шейкере. После инкубации в течение 2,5 ч считывают планшеты на счетчике Wallac Microbeta. Эти данные используют для расчета величин IC₅₀ и % ингибирования 10 мкМ. K_d для ³H-эстрадиола определяют по насыщающему связыванию с рецепторами ER α и ER β . Величины IC₅₀ для исследуемых соединений переводят в K_i, используя уравнение Cheng-Prusoff, и K_d определяют в исследовании насыщающего связывания.

Исследование пролиферации клеток по Ишикава

В данном исследовании определяют пролиферацию клеток (используя считывание с применением щелочной фосфатазы) двумя способами, агонистическим способом в присутствии только соединения настоящего изобретения и в антагонистическом способе, в котором определяют способность соединения настоящего изобретения блокировать стимуляцию развития эстрадиолом.

Эндометриальные опухолевые клетки человека по Ишикава сохраняют в MEM (минимальной необходимой среде с солями Эрле и L-глутамином, Gibco BRL, Gaithersburg, MD), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, об./об., Gibco BRL). За 1 день до исследования среду для выращивания заменяют на исследовательскую среду DMEM/F-12 (3:1) (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко: питательная смесь F-12, смесь 3:1, не содержащая фенолового красного, Gibco BRL), дополненную 5% десорбированной с покрытого декстраном древесного угля фетальной бычьей сывороткой (DCC-FBS) (Hyclone, Logen, UT), L-глутамином (2 мМ), MEM пируватом натрия (1 мМ), HEPES (N-[2-гидроксиэтил]пиперазин-N'-[2-этансульфоновой кислотой], 2 мМ) - все от Gibco BRL). После инкубации в течение ночи клетки по Ишикава промывают физиологическим раствором с фосфатным буфером по Дульбекко (1X) (D-PBS), не содержащим Ca²⁺ и Mg²⁺ (Gibco BRL) и проводят обработку трипсином по-

средством 3 мин инкубации со смесью 0,25% трипсин/EDTA, не содержащей фенолового красного (Gibco BRL). Клетки повторно суспендируют в исследовательской среде и доводят содержание до 250000 клеток/мл. Добавляют примерно 25000 клеток в 100 мкл среды к плоскостонным 96-ячеечным планшетам для микрокультур (Costar 3596) и инкубируют при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ в течение 24 ч. На следующий день готовят серийные разведения соединений в исследовательской среде (при 6-кратной конечной концентрации в данном исследовании). Исследование проводят парным методом, агонистическим и антагонистическим способом.

Для агонистического способа планшеты принимают 25 мкл/ячейку исследовательской среды, а затем 25 мкл/ячейку разведенного соединения настоящего изобретения (при конечных концентрациях 6х). Для антагонистического способа планшеты принимают 25 мкл/ячейку 6 нМ E₂ (β-эстрадиол, Sigma, St. Louis, MO), а затем 25 мкл/ячейку разведенного соединения настоящего изобретения (при конечных концентрациях 6х). После дополнительной 48-часовой инкубации при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ питательную среду отсасывают из ячеек и добавляют к каждой микрокультуре 100 мкл свежей исследовательской среды. Готовят серийные разведения соединений и добавляют к клеткам, как описано выше. После дополнительной 72-часовой инкубации при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ исследуемую смесь гасят, удаляя среду и дважды промывая планшеты в физиологическом растворе с фосфатным буфером по Дульбекко (1X) (D-PBS) (Gibco BRL). Планшеты сушат в течение 5 мин и замораживают при -70°C в течение по меньшей мере 1 ч. Затем убирают планшеты из морозильной камеры и дают им растаять при комнатной температуре. К каждой ячейке добавляют 100 мкл 1-Step™ PNPP (Pierce Chemical Company, Rockford, IL). После 20-минутной инкубации планшеты считывают на спектрофотометре при 405 нм.

Эти данные подгоняют способом линейной интерполяции, получая значения EC₅₀ (для агонистического способа) или IC₅₀ (для антагонистического способа). Для антагонистического способа рассчитывают % эффективность каждого соединения относительно только E₂ (1 нМ). Для агонистического способа рассчитывают % эффективность каждого соединения относительно реакции на тамоксифен.

Агонистическим способом исследованы соединения примеров 3-6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21, 23, 25, 27, 29, 32, 34, 36, 39, 43, 46, 49, 53, 56, 58, 59, 61, 63, 65, 67, 70-73, 75, 78, 80, 82, 86, 89, 92, 94, 97, 99, 101, 103 и 105, обнаружено, что они являются менее стимулирующими, чем тамоксифен. Например, соединение примера 56 имеет относительную % эффективность 71,8%. В антагонистическом способе те же соединения ингибируют сильнее по меньшей мере 70% реакции 1 нМ эстрадиола. Например, соединение примера 16 имеет IC₅₀ 35,2 нМ и % эффективность 106,7%.

Исследование пролиферации MCF-7

Клеточную линию MCF-7 получают из аденокарциномы молочной железы человека и применяют в качестве индикатора возможной антипролиферативной активности в эпителии молочной железы.

Клетки аденокарциномы молочной железы MCF-7 (ATCC HTB 22) хранят в MEM (минимальной необходимой среде, не содержащей фенолового красного, Gibco BRL), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, об./об.), L-глутамином (2 мМ), пируватом натрия (1 мМ), NEPES ((N-[2-гидроксиэтил]пиперазин-N'-[2-этансульфоновой кислотой], 10 мМ), не существенными аминокислотами (0,1 мМ) и пенициллин стрептомицином (1X). За 7 дней до исследования клетки MCF-7 переключают на исследовательскую среду, которая является такой же, как среда хранения, за исключением дополнительного введения в исследовательскую среду 10% десорбированной с покрытого декстраном древесного угля фетальной бычьей сыворотки (DCC-FBS) вместо 10% FBS. Клетки MCF-7 удаляют из склянок, используя 10х трипсин EDTA (в отсутствие фенолового красного, Gibco BRL) и проводя разведение до 1х в HBSS без Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ (в отсутствие фенолового красного). Количество клеток доводят до 80000 клеток/мл в исследуемую среду. Добавляют примерно 8000 клеток (100 мкл) к каждой ячейке 96-ячеечных сцинтилляционных планшетов Cytostar T (Amersham) и инкубируют при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ в течение 24 ч, допуская прилипание клеток и уравнивание после переноса.

Готовят серийные разведения соединения настоящего изобретения в исследовательской среде при требуемой конечной концентрации 4х. Переносят 50 мкл аликвоты разведений исследуемого соединения (при конечной концентрации в исследовании 4х) в ячейки (в двойном экземпляре) с последующим добавлением 50 мкл исследовательской среды для агонистического способа или 50 мкл 40 пМ E₂ для антагонистического способа до конечного объема 200 мкл. Для каждого из агонистических планшетов определяют исходный уровень (среда) и максимальный стимулированный уровень (при 1 мкМ E₂). Для каждого из антагонистических планшетов определяют исходный уровень (среда) и контроль при наличии только E₂ (10 пМ). Еще через 48 ч при 37° С в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ добавляют к каждой ячейке 20 мкл исследовательской среды, содержащей 0,01 мкКю ¹⁴C-тимидина (52 мКю/ммоль, 50 мкКю/мкл, Amersham). Планшеты инкубируют в течение ночи в том же инкубаторе и затем проводят измерения на счетчике Wallac Microbeta. Эти данные усредняют, рассчитывая IC₅₀ и % ингибирования 1 мкМ для антагонистического способа. Для агонистического способа рассчитывают EC₅₀, процент максимальной E₂-стимуляции и концентрацию максимальной стимуляции.

Антагонистическое исследование матки 3-дневной крысы

Для данной модели антагонизма в матке используют молодых (возраст 3 недели) самок крыс, которые высоко чувствительны к эстрогенной стимуляции матки при условии, что их уровни циркулирующего эстрогена являются препубертатными. Матки молодых крыс вполне чувствительны к экзогенному эстрогену, однако, спокойны в отсутствие экзогенного эстрогена. Введение экзогенного эстрогена молодым крысам вызывает реальное увеличение массы матки, что можно использовать для изучения антагонистических эффектов в матке. Крыс обрабатывают эстрадиолом и 4 различными концентрациями соединения настоящего изобретения в течение 3 дней и затем определяют массу маток во влажном состоянии. 19-21-дневным самкам крыс (или 45-50 г) вводят перорально E2 (0,1 мг/кг, максимальный стимулирующий эстрогенный стимул для надежного увеличения массы матки) и 10, 1,0, 0,1 и 0,01 мг/кг исследуемого соединения в течение 3 дней (6 крыс на группу). Исследуемые соединения растворяют в 20% β-гидроксициклодекстрине и вводят перорально через желудочный зонд в количестве 0,2 мл ежедневно (за 15 мин до введения через желудочный зонд этинилэстрадиола). В качестве контролей используют также контрольный носитель, только E2 и E2+ралоксифен. Животных не кормят в течение ночи после последней дозы. На следующее утро животных взвешивают, затем умерщвляют (посредством асфиксии в диоксиде углерода), быстро извлекают матку (через срединный вентральный разрез) и взвешивают.

Для каждого животного рассчитывают соотношения масса матки/масса тела (UWR). Затем рассчитывают ингибирование в процентах эстроген-индуцированной реакции по следующей формуле: процент ингибирования = $100 \times (UWR_{\text{эстроген}} - UWR_{\text{исследуемое соединение}}) / (UWR_{\text{эстроген}} - UWR_{\text{контроль}})$. Величины ED₅₀ получают посредством регрессионного анализа полулогарифмического линейного представления кривой реакции на дозу. Данные по UWR и по процентному ингибированию статистически анализируют способом одностороннего анализа дисперсии (ANOVA) с последующим тестированием по Фишеру PLSD, если указано $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводят, применяя пакет программ Statview® 4,0.

Соединения примеров 4-6, 12, 14, 18, 21, 23, 27, 29, 32, 34, 39, 43, 46, 53, 56, 58, 59, 61, 65, 70, 78, 86, 89, 92, 99, 101 и 103 тестируются в описанном выше исследовании, обнаружено, что они ингибируют эстроген-индуцированную реакцию при введении 1,0 мг/кг. Например, соединение примера 92 имеет ED₅₀ 0,53 мг/кг и % антагонизм 62,7%.

4-дневное агонистическое исследование матки крыс OVX.

Чтобы убедиться, что исследуемое соединение не обладает какой-либо агонистической активностью в матке, вводят соединения зрелым крысам с удаленными яичниками.

75-дневным крысам проводят овариэктомию и начинают обработку через 14 дней после того, как уровни циркулирующего эстрадиола достигнут минимальных значений. Через 4 дня после обработки 3 дозами соединения настоящего изобретения (6 крыс на группу) определяют массу тела, массу матки во влажном состоянии и зоинофилпероксидазную (ЕРО) активность матки.

Определяют также уровни холестерина, сравнивая относительную способность снижать содержание холестерина с другими SERM. Если существуют какие-либо вопросы по стимуляции матки, гистологическое исследование определяет эпителиальную клеточную высоту.

Соединения примеров 4 и 14 тестируют в описанном выше исследовании, они не вызывают зависящих от дозы статистически значимых повышений ЕРО-активности.

10-дневный отбор крысиного гормона (овариальная стимуляция).

Сначала проводят первый отбор по овариальной токсичности, применяя 10-дневное исследование крысиного гормона для определения эстрадиола и уровней лютеинизирующего гормона после введения соединения. Данный отбор проводят при введении соединения посредством перорального желудочного зонда в течение 10 дней зрелым (9-10-недельным) самкам крыс F344. Собирают кровь туловища при быстром обезглавливании для оценки уровней LH и эстрадиола примерно через 2 ч после 10-й дозы. Удаляют сыворотку, полученную центрифугированием, и хранят до исследования в замороженном виде ниже -60°C. Определяют уровни LH и эстрадиола в сыворотке, применяя методы радиоиммунологического исследования (RIA) methods.

Первичные антитела LH-крыс и препараты сравнения (крысиный LH:RP-3) получают от Dr. A.F. Parlow, Director, Pituitary Hormones and Antisera Center, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA. Верхний предел детектирования LH в исследовании составляет 30 нг/мл, и нижний предел детектирования составляет 0,1 нг/мл для 100 мкл образцов.

Клинические исследования E2. DiaSorin s.r.l, Saluggia (Vercelli), Italy. Верхний предел детектирования составляет 1000 пг/мл и нижний предел детектирования составляет 5 пг/мл.

Соединения примеров 4-6, 14, 21 и 103 тестируются в описанном выше исследовании, они не повышают существенно уровни циркулирующего эстрадиола или LH.

35-дневное исследование костей крыс с неповрежденными яичниками.

При том, что показана эффективность предыдущих SERM, включая ралоксифен, в предотвращении потери костной массы у OVX-крыс, следует направлять вероятность вмешательства эстроген-регулируемого круговорота у крыс с неповрежденными яичниками.

Данное исследование выполняют на зрелых крысах при концентрациях, основанных на демонстра-

руемой эффективности в 3-дневном исследовании. Обычно выбирают по меньшей мере три концентрации, кратные полученным здесь величинам ED₅₀. Эти кратные величины обычно составляют 1x, 10x и 30x ED₅₀. Соединение настоящего изобретения вводят OVX-крысам в течение 35 дней и сравнивают с контрольными крысами, крысами с удаленными яичниками и/или крысами с введенным GnRH. Для дальнейших анализов извлекают бедра, большие берцовые кости, матки, яичники и сыворотку. На длинных костях выполняют DEXA (исследование двухэнергетической рентгеновской абсорбционной способности), СТ (компьютерную томографию) и гистологический анализ для оценки изменений. Выполняют СТ-сканирование периферического бедра для расчета BMD (минеральной плотности кости), площади поперечного сечения и BMC (содержания минералов в кости). Можно также выполнить измерения прочности кости (нагрузка до повреждения) для определения последствий изменений массы костей или материалов. Гистологию матки и яичников изучают для подтверждения длительных воздействий маточной эффективности и потенциальной овариальной стимуляции. Сыворотку анализируют на уровни LH и E2 как возможный показатель овариальных эффектов.

Полезность

Как антагонист эстрогена в ткани молочной железы и матки соединение формулы I или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты полезны для лечения состояний, при которых, как показано, эстроген играет причинную роль. Как агонист эстрогена в скелетной и сердечно-сосудистой системах соединение формулы I или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты полезны для лечения состояний, при которых эстроген, как показано, играет благоприятную роль.

Используемые здесь термины «лечение» и «лечить» имеют свои общепринятые значения, то есть облегчение, улучшение, управление, профилактика, препятствие, сдерживание, замедление, прекращение или обращение развития или тяжести описанного здесь патологического состояния или его последствия. Термин «профилактика» касается снижения вероятности, которое реципиент соединения формулы I или его фармацевтической аддитивной соли кислоты получает или развивает относительно некоторых описанных здесь патологических состояний или их последствий.

Заболевания, нарушения или состояния, для лечения которых полезно соединение формулы I или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты, включают (но не ограничены этим): (1) рак матки и/или молочной железы; (2) эндометриоз; (3) лечение и управление лейомиомы/лейомиоматоза матки и сопутствующих симптомов; и (4) остеопороз. Лечение лейомиомы/лейомиоматоза матки, которое здесь описано, может также снижать сопутствующие симптомы, такие как боль, частота мочеиспускания и маточное кровотечение.

Доза

Используемый здесь термин «эффективное количество» обозначает количество соединения формулы I или его фармацевтической аддитивной соли кислоты, которое способно лечить состояния или описанные здесь их пагубные эффекты.

Специфическая вводимая доза определяется конкретными обстоятельствами в каждой ситуации. Данные обстоятельства включают способ введения, предшествующую историю болезни реципиента, патологическое состояние или симптом, подлежащий лечению, тяжесть подлежащего лечению состояния/симптома и возраст и пол реципиента. Лечащий врач пациента, принимающего лечение, должен определить вводимую терапевтическую дозу в свете существенных обстоятельств.

Обычно минимальная эффективная дневная доза соединения настоящего изобретения превышает примерно 5 мг. Максимальная эффективная дневная доза обычно не превышает примерно 350 мг. Точную дозу можно определить согласно стандартной в медицинской области практике «дозировочного титрования» для данного пациента; то есть, вводя сначала низкую дозу соединения и постепенно увеличивая дозу до тех пор, пока не будет наблюдаться требуемый терапевтический эффект.

Способ введения

Соединение формулы I или его фармацевтическую аддитивную соль кислоты можно вводить разнообразными способами, включая внутримышечный, внутриносовой, внутривлагалищный, внутривенный, пероральный, ректальный, подкожный, локальный и трансдермальный способы. Предпочтительным является пероральный способ введения.

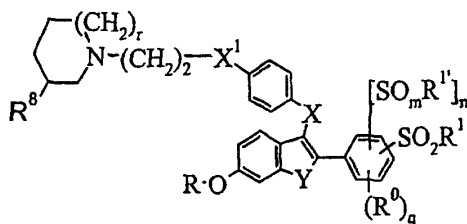
Комбинационная терапия

Соединение формулы I или его фармацевтическую аддитивную соль кислоты можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используют при лечении заболеваний или состояний, для которых данные соединения полезны. Такое другое лекарство (лекарства) можно вводить обычным способом и в обычном для них количестве, одновременно или последовательно с солью настоящего изобретения. Если соединение настоящего изобретения применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарствами, то предпочтительной является фармацевтическая стандартная дозированная форма, содержащая такие другие лекарства в дополнение к соединению настоящего изобретения. Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают такие композиции, которые содержат один или более активных ингредиентов. Один пример другого активного ингредиента, который можно объединять с соединением настоящего изобретения, или вводить отдельно или в той же фармацевтической композиции, включает агенты, используемые гормональной заместительной

терапии (HRT).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

где

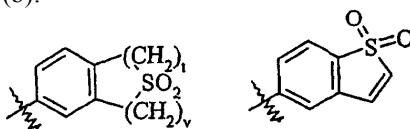
m, q и г независимо равны 0, 1 или 2;

n равно 0 или 1;

R обозначает H или COR²;

R⁰ в каждом случае независимо обозначает OH, CF₃, галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси;

R¹ и R^{1'} независимо обозначают C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, NR³R^{3a}, CF₃ или CH₂CF₃; или если n и q равны 0, то фрагмент -SO₂R¹ вместе с фенильным кольцом, к которому он присоединен, может образовывать фрагмент формулы (a) или (b):



(a)

(b)

где t и v равны 0, 1 или 2 при условии, что сумма t+v должна быть равной 2;

R² обозначает C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, NR⁴R⁴, фенокси или фенил, необязательно замещенный галогеном;

R³ обозначает C₁-C₆алкил или фенил;

R^{3a} и R⁴ в каждом случае независимо обозначают H, C₁-C₆алкил или фенил;

X обозначает O, CH₂ или CO;

X¹ обозначает O или NR⁵;

R⁵ обозначает H или C₁-C₆алкил;

R⁸ обозначает H или метил при условии, что если г равно 1 или 2, то R⁸ должен представлять собой H, и если г равно 0, то R⁸ должен представлять собой метил; и

Y обозначает S, CH₂CH₂ или CH=CH; или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

2. Соединение по п.1, где m равно 2 и г равно 1 или 2, или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

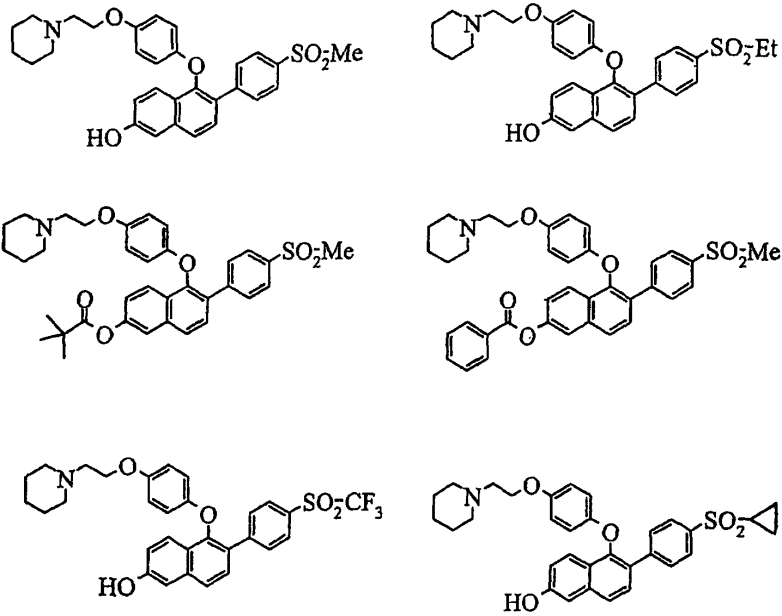
3. Соединение по п.1 или 2, где R² обозначает C₁-C₆алкил, NHCH₃ или фенил и фрагмент -SO₂R¹ не объединен с фенильным кольцом, к которому он присоединен, с образованием фрагмента формулы (a) или (b); или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где n равно 0; q равно 0 или 1; фрагмент -SO₂R¹ находится в пара-положении фенильного кольца, к которому он присоединен; R⁰ обозначает OH, CF₃, фтор, хлор, метил или этил; R¹ обозначает метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил или CF₃; R² обозначает C₁-C₆алкил или фенил; и Y обозначает S или CH=CH; или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где X и X¹ обозначают O, или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

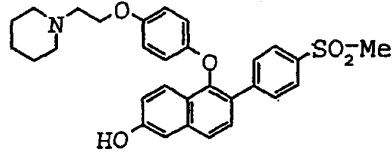
6. Соединение по любому из пп.1-5, где q равно 0; R¹ обозначает метил, этил, циклопропил или CF₃; и Y обозначает CH=CH; или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

7. Соединение по любому из пп.1-6, выбранное из группы, включающей



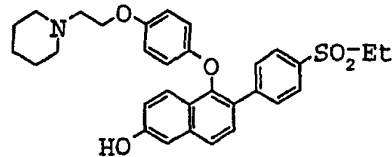
или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

8. Соединение, которое представляет собой



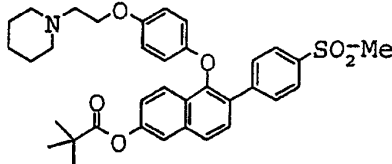
или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

9. Соединение, которое представляет собой



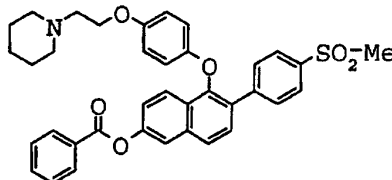
или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

10. Соединение, которое представляет собой



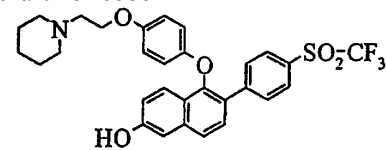
или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

11. Соединение, которое представляет собой



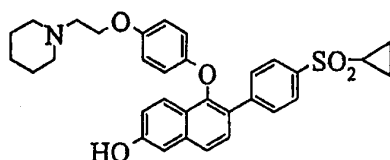
или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

12. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

13. Соединение, которое представляет собой

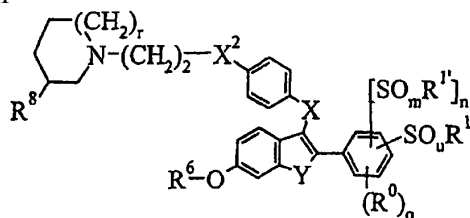


или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

14. Соединение по любому из пп.1-13, которое представляет собой гидрохлорид.

15. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически аддитивной соли кислоты для лечения эндометриоза и/или лейомиомы матки.

16. Соединение формулы II



II

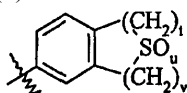
где

m, q, г и u независимо равны 0, 1 или 2;

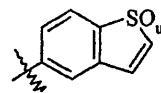
n равно 0 или 1;

R⁰ в каждом случае независимо обозначает OH, CF₃, галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси;

R¹ и R^{1'} независимо обозначают C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, NR³R^{3a}, CF₃ или CH₂CF₃; или если n и q равны 0, то фрагмент -SO_uR¹ вместе с фенильным кольцом, к которому он присоединен, может образовывать фрагмент формулы (c) или (d)



(c)



(d)

где t и v равны 0, 1 или 2 при условии, что сумма t+v должна быть равной 2;

R² обозначает C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, NR⁴R⁴, фенокси или фенил, необязательно замещенный галогеном;

R³ обозначает C₁-C₆алкил или фенил;

R^{3a} и R⁴ в каждом случае независимо обозначают H, C₁-C₆алкил или фенил;

R⁶ обозначает H, C₁-C₆алкил, бензил или COR²;

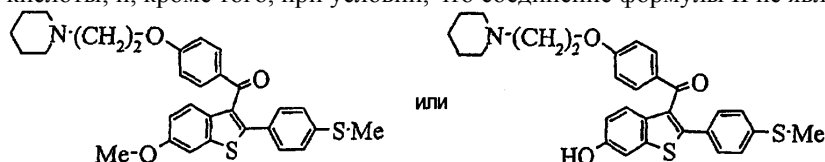
R⁷ обозначает H, C₁-C₆алкил или CO₂(C₁-C₆алкил);

R⁸ обозначает H или метил при условии, что если г равно 1 или 2, то R⁸ должен представлять собой H, и если г равно 0, то R⁸ должен представлять собой метил;

X обозначает O, CH₂ или CO;

X² обозначает O или NR⁷;

Y обозначает S, CH₂CH₂ или CH=CH; или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты, при условии, что u может быть равным только 2, если R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил или бензил; или его аддитивная соль кислоты; и, кроме того, при условии, что соединение формулы II не является



17. Соединение по п.16 или его аддитивная соль кислоты, где г равно 1 или 2; и

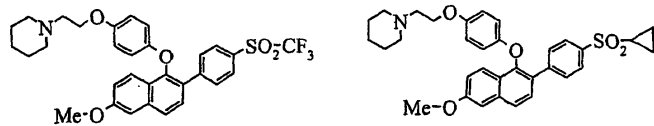
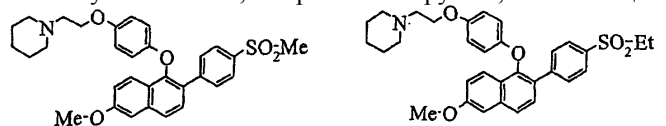
а) если n равно 0 и фрагмент SO_uR¹ и R⁰ вместе с фенильным кольцом, к которому они оба присоединены, образуют фрагмент формулы (c) или (d), то u равно 2; и

б) если n равно 1, то m и u оба равны 0, оба равны 1 или оба равны 2.

18. Соединение по п.16 или 17, где фрагмент SO_uR¹ не объединен с фенильным кольцом, к которому он присоединен, образуя фрагмент формулы (c) или (d), и находится в пара-положении указанного фенильного кольца, к которому он присоединен; n равно 0, q равно 0 или 1, R⁰ обозначает OH, CF₃, фтор, хлор, метил или этил; R¹ обозначает метил, этил, n-пропил, изопропил, циклопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил или CF₃; R² обозначает C₁-C₆ алкил или фенил; X и X¹ обозначают O; и Y обозначает S или CH=CH; или его аддитивная соль кислоты.

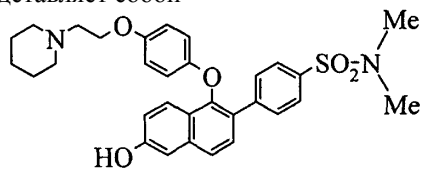
19. Соединение по любому из пп.16-18, где q равно 0; R¹ обозначает метил, этил, циклопропил или CF₃; и Y обозначает CH=CH; или его аддитивная соль кислоты.

20. Соединение по любому из пп.16-19, выбранное из группы, включающей



или его аддитивная соль кислоты.

21. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтическая аддитивная соль кислоты.

