Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-68392

54. **TÍTULO** MODULADORES DEL RECEPTOR SELECTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE SINTOMAS VASOMOTORES.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 295/08.

71. **SOLICITANTE** ELI - LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO LILLY Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 - E.U.A.

74. **APODERADO** Carlos E. Olarte.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 13 Julio de 2006.

55

(FORMA P-10)

10 folios

06/113 (1)

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068392- -00000-0000
Fec: 2006-07-14 09:24:36 Dep: 2020 NUEGREACION
Tra: 11 PATENTEYII
Cla: 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 366

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 99-08-06

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY
Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 Nº. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/000020 Fecha Enero 18, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073204 Fecha Agosto 11, 2005

(6) Título (54) **MODULADORES DEL RECEPTOR SELECTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE SINTOMAS VASOMOTORES**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 295/08, 311/78, 335/04, 221/18, A61K 31/4453, 31/4523, 3155, A61P 15/12.

(8) Prioridad

SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Enero 22, 2004	60/538.442
US	Enero 22, 2004	60/538.342

(9) Comprobante de pago No. 06 – 50,409 **Fecha** Julio 5, 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [-] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Art. final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(1.) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/000020

ROBERT DEAN DALLY
9656 Loganberry Lane
Indianápolis, Indiana 46256
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JEFFREY ALAN DODGE
7110 Lantern Road,
Indianápolis, Indiana 46256
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

TIMOTHY ALAN SHEPHERD
8705 Country Woods Court
Indianápolis, Indiana 46217
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

OWEN BRENDAN WALLACE
4341 Chase Circle
Zionsville, Indiana 46077
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SCOTT ALAN FRANK
5421 Cranley Circle
Indianápolis, Indiana 46220
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

RONALD JAY HINKLIN
3515 Bluestem Avenue
Longmont, Colorado 80503
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,409
FECHA : JULIO 5 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068382- -00000-0000
Fec: 2006-07-14 09:24:39 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES Y M
Efe: 376 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folios: 356

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53833074	04/07/2006	2,835,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

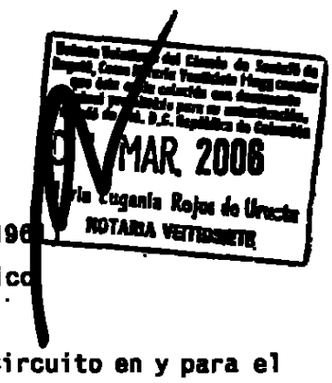
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.



Todd Rokita — Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana — Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 196

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Públic
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notaría Veintinueve del Círculo de Santafé de Bogotá, Cuya Notaría Titular Hago constar que esta copia coincide con documento original presentado para autenticación. Santafé de Bol. D.C. República de Colombia
01 MAR 2006
Eugenia Rojas de Urueta
NOTARIA VEINTINUEVE

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciled in

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country: United States of America**
2. **This public document has been signed by** *Catherine Michel*
3. **acting in the capacity of circuit court clerk in & for** *Johnson* **County**
4. **and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana**

Certified

5. **at Indianapolis, Indiana**
6. **this** *Twenty-second* **day of** *July, 2003*
7. **by Secretary of State of Indiana**
8. **No. A2003-** *11279*

9. **Seal/Stamp:**

10. Signature:

Todd Rokita

Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIEDL, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Peter G. Stringer
of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of America
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el refe[illegible] documento en su carácter de

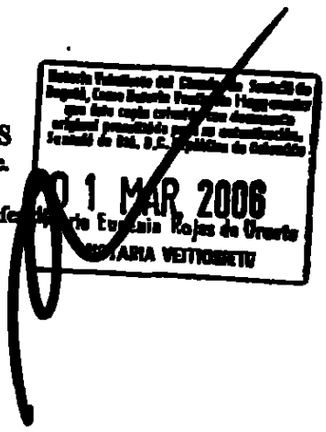
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



X16604M

10

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/073204 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 295/08, 311/78, 335/04, 221/18, A61K 31/4453, 31/4523, 31/55, A61P 15/12

(21) International Application Number: PCT/US2005/000020

(22) International Filing Date: 18 January 2005 (18.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/538,442 22 January 2004 (22.01.2004) US
60/538,342 22 January 2004 (22.01.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ELI LILLY AND COMPANY [US/US], Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DALLY, Robert, Dean [US/US]; 9656 Loganberry Lane, Indianapolis, Indiana 46256 (US). DODGE, Jeffrey, Alan [US/US]; 7110 Lantern Road, Indianapolis, Indiana 46256 (US). FRANK, Scott, Alan [US/US]; 5421 Cranley Circle, Indianapolis, Indiana 46220 (US). HINKLIN, Ronald, Jay [US/US]; 3515 Bluestem Avenue, Longmont, Colorado 80503 (US). SHEPHERD, Timothy, Alan [US/US]; 8705 Country Woods Court, Indianapolis, Indiana 46217 (US). WALLACE, Owen, Brendan [US/US]; 4341 Chase Circle, Zionsville, Indiana 46077 (US).

(74) Agents: VOY, Gilbert, T. et al., ELI LILLY AND COMPANY, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

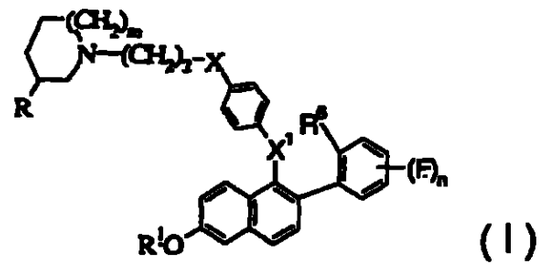
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

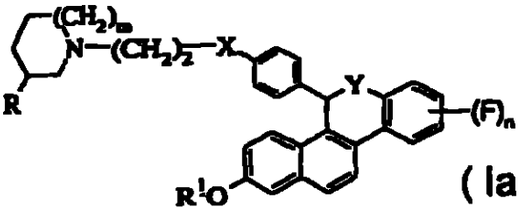
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,*

[Continued on next page]

(54) Title: SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS FOR THE TREATMENT OF VASOMOTOR SYMPTOMS



(I)



(Ia)

(57) Abstract: The present invention relates to a selective estrogen receptor modulator of formula I or Ia: (I) (Ia); or a pharmaceutical acid addition salt thereof; useful for treating vasomotor symptoms, in particular hot flashes, night sweats and other symptoms that affect women around menopause.

WO 2005/073204 A1

MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS FOR THE TREATMENT OF VASOMOTOR SYMPTOMS

Background of the Invention

"Vasomotor symptoms", *i.e.*, hot flashes, night sweats, vaginal dryness, sleep disturbances, nausea and mood swings commonly affect women around menopause. In fact, a majority of postmenopausal women will experience vasomotor symptoms with a significant percentage of these women continuing to suffer symptoms for more than five years (Psychosom. Med. 1965, 27, 266; Med. Gynecol. Soc. 1969, 4, 268). Women who have undergone bilateral oophorectomy, radiotherapy or treatment with GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonists are particularly prone to experiencing hot flashes (Br. J. Obstet. Gynaecol. 1977, 84, 769). Men have also been reported to experience vasomotor symptoms following treatment with a GnRH agonist (N. Engl. J. Med. 1981, 305, 663) or after orchidectomy (Urology 1980, 16, 620).

In spite of being identified as an ailment of menopause for hundreds of years, the precise mechanism underlying the cause of vasomotor symptoms is not clear. However, a link with declining estrogen levels (due to natural menopause or otherwise) is widely accepted. Interestingly, women with low estrogen levels due to ovarian dysgenesis generally do not suffer from vasomotor symptoms unless they are first given hormone replacement therapy (HRT) and then have it discontinued (Clin. Endocrinol. (Oxf) 1985, 22, 293), suggesting that *estrogen withdrawal* may be an underlying cause of vasomotor instability. HRT is currently a preferred standard treatment for vasomotor symptoms and is effective in >80% of women who initiate treatment, which again is supportive of an estrogenic role in the etiology thereof.

Hot flashes (flushes) are characterised by a warming sensation that begins in the chest and moves towards the neck and head, and are often accompanied by sweating, palpitations and cutaneous flushing. The episodes last from 30 seconds to 10 minutes. The hot flash event itself is thought to be centrally mediated resulting from a transient lowering of the thermoregulatory set point in the hypothalamus (for a review, see: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1987, 65, 1312). Regulation of the thermoregulatory process may involve catecholamines, estrogen, testosterone, opioids and serotonin, among others (for a

review, see: Mayo. Clin. Proc. 2002, 77, 1207). In fact, compounds that modulate the signaling pathway of each of these hormones/neurotransmitters have been evaluated for the treatment of hot flashes. See, e.g., Ann. Intern. Med. 2000, 132, 788; Br. Med. J. 1974, i, 409; Maturitas, 1978, 1, 21; Med. J. Aust. 1986, 144, 369; Fertil. Steril. 1985, 43, 401; Br. J. Obstet. Gynaecol. 1981, 88, 919; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 58, 578; Clin. Endocrinol. 1985, 22, 293; Maturitas 2000, 36, 155; J. Clin. Oncol 2002, 20, 1583; JAMA 2003, 289, 2827; Lancet 2000, 356, 2059; N. Engl. J. Med. 1994, 331, 347; Obstet. Gynecol. 1984, 63, 1; Obstet. Gynecol. 1999, 94, 225; Br. J. Obstet. Gynecol. 1998, 105, 904; Neurology 2000, 54, 2161; Obstet. Gynecol. 1998, 72, 688; J. Clin. Oncol. 1998, 16, 495; J. Clin. Oncol. 2001, 19, 2739; and J. Nutr. 2001, 131 (11, supl). 3095s.

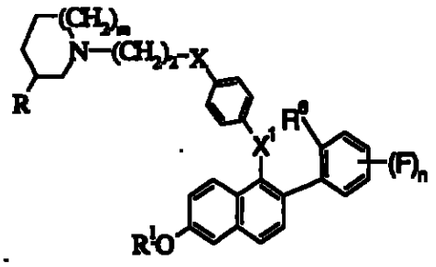
In spite of the apparent large number of treatments for hot flashes, all the current therapies suffer from poor efficacy, are associated with unacceptable side effects or are contraindicated for certain patient populations. For example, HRT is not recommended for women with a history of breast cancer, uterine cancer, ovarian cancer, or venous thromboembolism. Recent data also suggests HRT may not be suitable for women with coronary artery disease. Non-hormonal treatments generally are not fully efficacious (e.g. clonidine) and/or cause adverse effects (e.g., venlafaxine, gabapentin).

Many publications have appeared within the last ten years disclosing selective estrogen receptor modulators (SERMs), *e.g.*, U.S. Patent No.'s 5,484,795, 5,484,798, 5,510,358, 5,998,401 and WO 96/09040. Many of these SERMs, generally speaking, have been found to have a beneficial estrogen agonist activity in the bone and cardiovascular systems with a concomitant beneficial estrogen antagonist activity in the breast. A small, particularly useful subset of such compounds has also been found to have an estrogen antagonist effect or to have a non-estrogenic effect in the uterus. However, the actual use of a SERM in the treatment of vasomotor symptoms has also been hampered by problems with efficacy, *e.g.*, during Phase III clinical studies of raloxifene for the treatment/prevention of post-menopausal osteoporosis, raloxifene was associated with a slight increased incidence of hot flash compared to placebo and tamoxifen is known to induce hot flashes in more than 50% of patients (Arch. Intern. Med. 1991, 151, 1842).

There, therefore, remains an unmet medical need for vasomotor symptom therapies that overcome the liabilities of current treatments. In particular, there is a need for a medication that possesses the positive attributes of previously disclosed SERMs such as raloxifene (i.e., positive effects on bone, uterus, breast and cardiovascular system) but also alleviates vasomotor symptoms.

Summary of Invention

The present invention relates to a compound of formula I:



(I);

wherein:

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4 ;

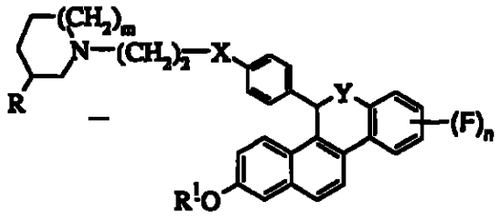
R is H or methyl provided that if m is 1 or 2, then R must be H and that if m is 0, then R must be methyl;

R^1 is H, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl) or COR^2;

X is O or NR^3;

X^1 is O, CH_2 or C=O;

R^6 is H or F or R^6 combines with X^1 to form a moiety of the formula:



wherein Y is O, S, SO or NR^4;

R^2 is C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkoxy; NR^5R^{5a}; phenoxy; or phenyl optionally substituted with halo;

R^3 and R^4 are independently H or C_1-C_6 alkyl; and

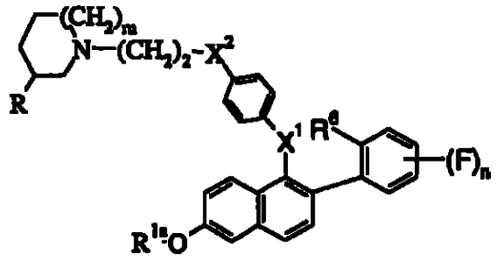
R^5 and R^{5a} are independently H, C_1-C_6 alkyl or phenyl; or a pharmaceutical acid addition salt thereof.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition that comprises a compound of formula I, or a pharmaceutical acid addition salt thereof, and a pharmaceutical carrier. In another embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention may be adapted for use in treating one or more vasomotor symptoms.

The present invention also relates to methods for treating one or more vasomotor symptoms employing a compound of formula I, or a pharmaceutical acid addition salt thereof.

In addition, the present invention relates to a compound of formula I, or a pharmaceutical acid addition salt thereof, for use in treating one or more vasomotor symptoms. The present invention is further related to the use of a compound of formula I, or a pharmaceutical acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for treating one or more vasomotor symptoms.

The present invention also releates to a compound of formula II:

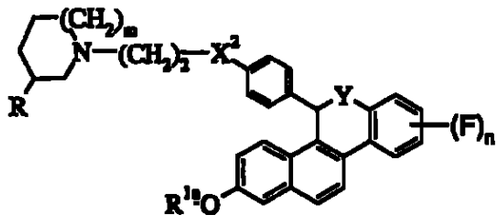


II;

or an acid addition salt thereof; wherein m, n, R, and X^1 are as defined above for a formula I compound and:

R^{1a} is H, SO_2CH_3, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl), COR^2, C_1-C_6 alkyl or benzyl;

R^6 is H or F or R^6 combines with X^1 to form a moiety of the formula:

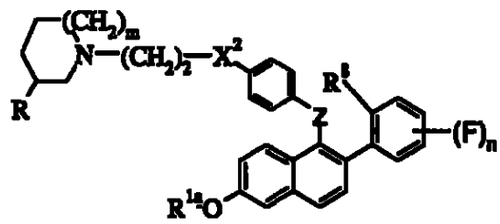


wherein Y is as defined above for a formula I compound;

X^2 is O or NR^7; and

R^7 is H, C_1-C_6 alkyl or CO_2(C_1-C_6 alkyl); provided that if R^{1a} is H, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl) or COR^2, then X^2 is NR^7 and R^7 is CO_2(C_1-C_6 alkyl); useful as an intermediate to a compound of formula I.

The present invention also relates to a compound of formula III:



III;

or an acid addition salt thereof, wherein m, n, R and R^{1a} are as defined above for a formula II compound and wherein:

X^2 is O or NR^7;

R^8 is OH, O(C_1-C_6 alkyl), S(C_1-C_6 alkyl) or NR^4(CO_2(C_1-C_6 alkyl))

Z is C=O or CHOH; and

R^7 is H, C_1-C_6 alkyl or CO_2(C_1-C_6 alkyl); useful as an intermediate to a compound of formula I where R^6 combines with X^1.

Detailed Description

Unless specified otherwise, reference hereafter to "a compound of formula I" includes the pharmaceutical acid addition salts thereof.

The compounds of the present invention have one or more chiral centers and may exist in a variety of stereoisomeric configurations. As a consequence of these chiral

centers, the compounds of the present invention occur as racemates, mixtures of enantiomers and as individual enantiomers, as well as diastereomers and mixtures of diastereomers. All such racemates, enantiomers, and diastereomers are within the scope of the present invention.

For the purposes of the present invention, as disclosed and claimed herein, the following terms are defined below.

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo. The term "C_1-C_6 alkyl" represents a straight, branched or cyclic hydrocarbon moiety having from one to six carbon atoms, *e.g.*, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, cyclobutyl, pentyl, cyclopentyl, hexyl, cyclohexyl and the like. Moieties such as a cyclobutylmethylenyl and cyclopropylmethylencyl are also included within the scope of a C_1-C_6 alkyl group. The term "C_1-C_4 alkyl" refers specifically to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, cyclopropylmethyl and cyclobutyl. The term "n- C_4-C_6 alkyl" refers specifically to n-butyl, n-pentyl and n-hexyl. A "C_1-C_6 alkoxy" group is a C_1-C_6 alkyl moiety connected through an oxy linkage.

The term "pharmaceutical" when used herein as an adjective means substantially non-deleterious.

A pharmaceutical "acid addition salt" is a salt formed by reaction of the free base form of a compound of formula I with a pharmaceutical acid, such as described in the Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, editors James Swarbrick and James C. Boylan, Vol 13, 1996 "Preservation of Pharmaceutical Products to Salt Forms of Drugs and Absorption". Specific salt forms include, but are not limited to the: acetate, benzoate, benzenesulfonate, 4-chlorobenzenesulfonate; citrate; ethanesulfonate; fumarate; d-gluconate; d-glucuronate; glutarate; glycolate; hippurate; hydrochloride; 2-hydroxyethanesulfonate; dl-lactate; maleate; d-malate; l-malate; malonate; d-mandelate; l-mandelate; methanesulfonate; 1,5 napthalenedisulfonate; 2-naphthalenesulfonate; phosphate; salicylate; succinate; sulfate; d-tartrate; l-tartrate; and p-toluenesulfonate.

The terms "treating" and "treat" as used herein, means alleviating, ameliorating, preventing, prohibiting, restraining, slowing, stopping, or reversing the progression or severity of a pathological condition, or sequela thereof, described herein. The term

"preventing" means reducing the likelihood that the recipient of a compound of formula I will incur, further incur or develop any of the pathological conditions, or sequela thereof, described herein.

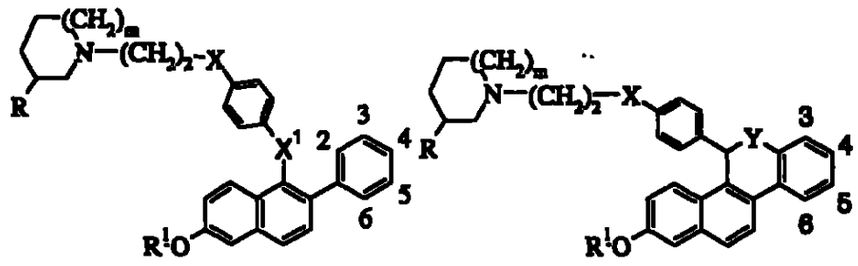
A "vasomotor symptom" is a condition selected from the list of: hot flash, night sweats, vaginal dryness, sleep disturbances, nausea and mood swings; wherein said condition results from a decrease of circulating endogenous estrogen that occurs in a woman following cessation or reduction of menstration due to natural, surgical, or other processes.

The term "woman in need thereof" is a woman either suffering from the claimed pathological condition, or is a woman at a recognized risk thereof, as determined by medical diagnosis, *i.e.*, as determined by the attending physician.

As used herein, the term "effective amount" means an amount of a compound of formula I that is capable of treating the conditions described herein.

Preferred Compounds and Embodiments of the Invention

Certain compounds of the invention are particularly interesting and are preferred. The following listing sets out several groups of preferred compounds. It will be understood that each of the listings may be combined with other listings to create additional groups of preferred compounds. The following numbering system will be used to describe the preferred positions of the fluoro moieties:



a) m is 1;

b) R^6 is H or F and n is 1, 2 or 3;

c) n is 1, 2 or 3;

d) n is 1 or 2;

e) n is 1;

f) n is 2;

g) R^6 is H or combines with X^1, n is 1 and the corresponding fluoro moiety is in the 4-position;

h) R^6 is H or combines with X^1, n is 2 and the corresponding fluoro moieties are in the 3,5-positions;

i) R^1 is H;

j) R^1 is H or COR^2 and R^2 is C_1-C_6 alkyl or phenyl;

k) R^1 is H or COR^2 and R^2 is C_1-C_4 alkyl, $NHCH_3$ or phenyl;

l) R^3 is H, methyl or ethyl;

m) R^3 is H;

n) X is O;

o) X is NR^3 and R^3 is H or methyl;

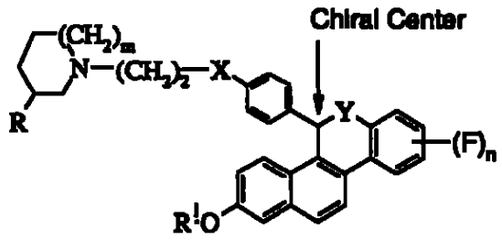
p) X^1 is O;

q) R^6 is H or F;

r) R^6 combines with X^1;

s) the hydrochloride salt form.

With respect to the chiral center designated below:



an enantiomeric excess (ee) of greater than 90% is preferred, an ee of greater than 95% is most preferred and an ee of greater than 99% is most especially preferred. Enantiomeric enrichment is readily determined by one of ordinary skill in the art using standard techniques and procedures, such as gas or high performance liquid chromatography with a chiral column (see, e.g., J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981; E.L. Eliel and S.H. Wilen," Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), and European Patent Application No. EP-A-

838448, published April 29, 1998). Of course, the preferred enantiomer is that which possesses favorable activity in the biological assays disclosed herein. Employing the chiral chromatography techniques disclosed herein, the preferred enantiomer (the enantiomer with favorable activity) typically possesses the slower retention time, i.e., elutes second. In order to verify the identify of the preferred enantiomer in any given racemic mixture, the activity of the individual isomers should be verified in the biological assays described herein.

The compound of formula I is preferably employed in the treatment of hot flashes.

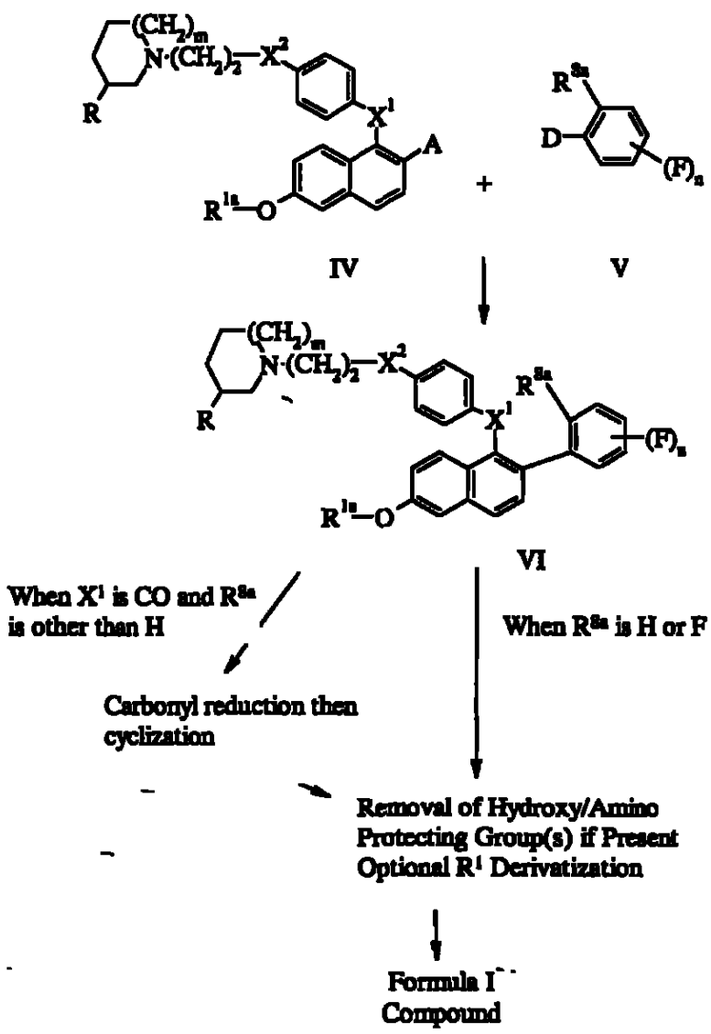
The compound of formula I is preferably formulated in a dosage unit form, *i.e.*, in an individual delivery vehicle, for example, a tablet or capsule, prior to administration to the recipient woman.

The compound of formula I is preferably administered orally.

Synthesis

The compound of formula I may be prepared as described in the following Scheme (where R^{8a} is R^8, H, or F), Preparations and Examples.

Scheme 1



In Scheme 1, a compound of formula V is reacted with a compound of formula IV under usual "Suzuki" or "Stille" reaction conditions, *i.e.*, wherein one of substituent "A" or "D" is a boronic acid/ester or alkyl stannane moiety and the other is a leaving group, *e.g.*, chloro, bromo or iodo or a sulfonate group such as trifluoromethyl sulfonate, to provide a compound of formula VI (when R^{8a} is R^8 then of formula III). When X^1 is CO in the formula VI compound, the keto group may be reduced under standard conditions, e.g., employing borane to provide the corresponding benzyl alcohol. This reduced

product may be cyclized under standard conditions, e.g., when R^{8a} is F, base catalyzation with potassium t-butoxide or when R^{8a} is other than F, acid catalyzation with HCl, to provide the corresponding compound of formula I or II. Alternatively, the keto group may be reduced under conditions that promote the cyclization reaction thus performing both steps in "one-pot" (see, e.g., Examples 96 and 108 below).

When R^{1a} is SO_2CH_3, C_1-C_6 alkyl or benzyl (preferably methyl, benzyl or SO_2CH_3) said hydroxy protecting groups may be removed under standard conditions (see, *e.g.*, the procedures that follow or the latest edition of Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, N.Y.) to provide the compound of formula I where R^1 is H. Similarly, when X^2 is NR^7 and R^7 is $CO_2(C_1$-C_6 alkyl), said amino protecting group may also be removed as taught in the Greene. A formula I compound where R^1 is H may be further derivatized employing standard acylation or sulfonylation methodology to prepare a compound of formula I where R^1 is COR^2 or $SO_2(n$-C_4-C_6 alkyl).

Compounds of formula IV may be prepared as shown below or by procedures analogous to those found in the art. Compounds of formula V are, in general, commercially available or can be prepared by procedures readily available to the ordinarily skilled synthetic organic chemist or as shown below.

Preparations and Examples

Chiral Separation Conditions:

All prep conditions use Chiralpak AD columns.

Conditions A: 3:2 heptane/IPA w/0.2% dimethylethylamine (DMEA), 8x30 cm 365 nm, 350 ml/min.

Conditions B: 3:2 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 365 nm, 350 ml/min.

Conditions C: 80/10/10 heptane/3A/MeOH w/0.2% DMEA, 8x34 cm, 260 nm, 375 ml/min.

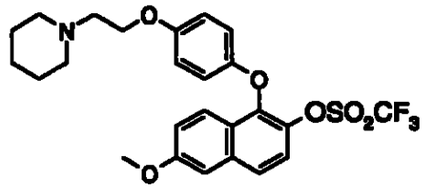
Conditions D: 75/15/10 heptane/IPA/MeOH w/0.2% DMEA, 8x34 cm, 260 nm, 375 ml/min.

Conditions E: 70/30 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x34 cm, 260 nm, 375 ml/min.

Conditions F: 4:1 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 350 nm, 350 ml/min.
Conditions G: 3:1 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x33 cm, 340 nm, 375 ml/min.
Conditions H: 3:1 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x33 cm, 340 nm, 375 ml/min.
Conditions I: 3:1 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x33 cm, 360 nm, 375 ml/min.
Conditions J: 4:1 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.
Conditions K: 70/30 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x34 cm, 320 nm, 350 ml/min.
Conditions L: 100% 3A w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 300 ml/min.
Conditions M: 70/30 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.
Conditions N: 70/30 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.
Conditions O: 65/35 3A/heptane w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.
Conditions P: 100% 3A w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.
Conditions Q: 70/30 heptane/IPA w/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.

Preparation 1

Trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester



Add 6-methoxynaphthalene-2-ol (20 g, 114.8 mmol) to dimethylformamide (DMF, 250 mL) at ambient temperature followed by *N*-bromosuccinimide (NBS, 21.5 g, 120 mmol) over a 30 minute period. After 45 minutes, dilute with water (800 mL), collect and dry the precipitate to provide 25.5 g (87%) of 1-bromo-6-methoxy-naphthalen-2-ol.

Add 1-bromo-6-methoxy-naphthalen-2-ol (66.7 g, 264 mmol), potassium carbonate (K_2CO_3, 40.0 g, 290 mmol) and benzyl bromide (49.6 g, 290 mmol) to DMF (800 mL). Stir the mixture at ambient temperature for 1 hour. Add water (400 mL) to precipitate the product. Collect the precipitate and wash the filter cake with heptane (3 X

125 mL) then dry to provide 83.7 g of 2-benzyloxy-1-bromo-6-methoxy-naphthalene (86.2%).

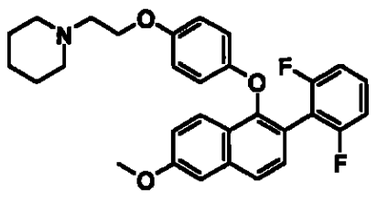
Combine toluene (200 mL), 2-benzyloxy-1-bromo-6-methoxy-naphthalene (30 g, 87.4 mmol), 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenol (23.2 g, 105 mmol) and cesium carbonate (34.4 g, 105 mmol), and heat the mixture to reflux. Remove a portion of the toluene (100 mL). Add ethyl acetate (390 mg, 4.37 mmol) and copper triflate benzene complex (2.20 g, 4.37 mmol) to the reaction mixture and stir for 5 minutes. Remove the solvent by distillation and heat the resulting residue to 174°C for 1.5 hours. Dissolve the residue in a mixture of ethyl acetate (200 mL) and aqueous HCl (1 N, 90 mL). Separate and concentrate the organics to a residue. Column chromatograph the residue to give 12.4 g of 1-{2-[4-(2-benzyloxy-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy)-phenoxy]-ethyl}-piperidine (30%).

Add 1-{2-[4-(2-benzyloxy-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy)-phenoxy]-ethyl}-piperidine (12.4 g, 25.5 mmol) to a methanol/ethyl acetate mixture (1:1, 490 mL) and heat to form a solution. Remove the heat and add ammonium formate (4.83 g, 76.6 mmol) and $Pd(OH)_2$ on carbon (20 % ww, 1.58 g, 1.12 mmol). Reflux for 50 minutes then filter the mixture. Concentrate the filtrate to provide 9.9 g of 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalene-2-ol (98.5%).

Cool dichloromethane (290 mL), triethylamine (3.08 g, 30.4 mmol) and 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalene-2-ol (9.2 g, 23.4 g) to -50°C and add trifluoromethane sulfonic acid anhydride (7.26 g, 25.7 mmol). Stir the resulting mixture at -50°C for 2 hours then allow the mixture to warm to ambient temperature before stirring for an additional hour. Add brine (150 mL) and separate the organics. Wash the organics with $NaHCO_3$ then dry before concentrating to a residue. Crystallize the residue with ethyl ether – hexanes to provide 11.2 g of the title compound (90.9%).

Example 1

1-(2-{4-[2-(2,6-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (1.0 gm., 1.9 mmoles) in 20 ml DMF. To this solution add 2,6difluorophenylboronic acid (0.6 gm., 3.8 mmoles), potassium phosphate (2.42 gm., 11.4 mmoles) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.44 gm., 0.38 mmoles) and heat to 100 °C for 18 hours. Cool and filter the mixture and purify on an SCX column, eluting the impurities with methanol, then eluting the product with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a gradient of 50-100% methylene chloride/hexane containing 1% isopropyl amine to give 300 mg (32 %) of the title compound.

Example 2

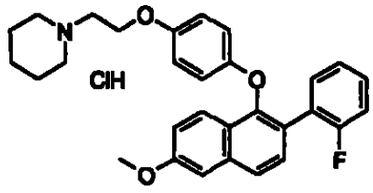
6-(2,6-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (300 mg., 0.61 mmoles) in 20 ml methylene chloride and chill in ice. To this add 2.0 ml of boron tribromide with swirling and allow to warm to room temperature. Pour this mixture into a two-phase mixture consisting of saturated sodium bicarbonate and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Wash the organic layer with brine and dry over 3A molecular sieves. Purify further using reverse phase chromatography to give 138 mg of the title compound (48%). Convert to hydrochloride salt and lyophilize. 1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.20-7.17 (m, 2H); 7.03 (dd, J = 9.0. 2.1 Hz, 1H);

6.85-6.80 (m. 2H); 6.52 (s, 4H); 3.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H); 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.52-2.52 (m, 4H); 1.64-1.59 (m, 4H); 1.46-1.44 (m, 2H).

Example 3

1-(2-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride



Charge an oven-dried 100 mL round-bottom flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (300mg, 0.57 mmol.) and place under nitrogen. Dissolve the solid in acetonitrile (10mL) and add 2-fluorophenylboronic acid (240mg, 1.71 mmol), tricyclohexylphosphine (48mg, 0.17 mmol), palladium acetate (38mg, 0.17 mmol), and cesium fluoride (780mg, 5.14 mmol). Bring the solution to 85 °C and stir for 1 hour. Filter the solution over a pad of celite, rinse with acetonitrile and concentrate *in vacuo*. Purify the crude product using radial chromatography to give 295 mg (110%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base in 3mL ether and add 0.8 mL of 1N HCl. Immediately dry to give 305 mg of the titlte compound: mass spectrum (ion spray) m/z =472(M-Cl).

Example 4

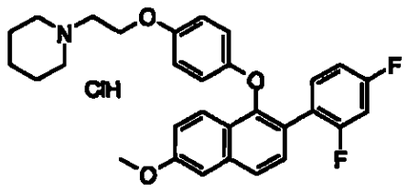
6-(2-Fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Charge a 100 mL round-bottom flask with 1-(2-{4-[2-(2-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride (290 mg, 0.57 mmol) in 5mL anhydrous CH_2Cl_2 and cool to 0 °C under nitrogen. Add 2.90 mL (2.90 mmol) of a 1M CH_2Cl_2 solution of BBr_3 and monitor the reaction by ES-MS. After stirring for 1 hour, pour the reaction into a cold saturated solution of aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (150 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate

and concentrate *in vacuo*. Purify the crude product using radial chromatography eluting with 8% MeOH/CH_2Cl_2 to give 137 mg (52%) of the free base of the title compound. Prepare the hydrochloride salt by adding 0.8 mL of a 1N HCl in Et_2O solution: mass spectrum (ion spray) m/z =458 (M-Cl).

Example 5

1-(2-{4-[2-(2,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride



Combine trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (2.99 g, 5.70 mmol), 2,4-difluoro-benzeneboronic acid (2.70 g, 17.09 mmol), palladium(II)acetate (0.13 g, 0.57 mmol), tricyclohexylphosphine (240 mg, 0.85 mmol), cesium fluoride (7.79 g, 51.25 mmol) and acetonitrile (70 mL) and heat at 90°C. After 10 minutes, cool to ambient temperature, filter and remove solvent under vacuum. Dissolve in dichloromethane and wash with 1N aqueous hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, saturated aqueous sodium chloride, dry with magnesium sulfate, filter and remove solvent under vacuum. Chromatograph on silica gel with dichloromethane/methanol mixtures and add 1M hydrogen chloride in ether (10 mL) to give 3.0 g (100%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=488 (M-Cl).

Example 6

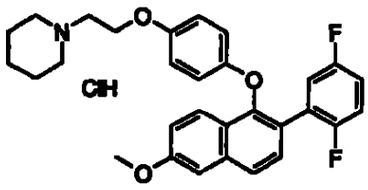
6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride (3.00 g, 5.70 mmol) in dichloromethane (90 mL) and cool in an ice bath. Add boron tribromide (1M in dichloromethane, 18.0 mL, 18.0 mmol) and stir for 2.5 hours. Add methanol (20 mL), warm to ambient temperature

and remove solvent under vacuum. Dissolve in dichloromethane with a minimum of methanol and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate and remove solvent under vacuum. Crystallize with ethyl acetate/dichloromethane, filter solid to give the free base of the title compound. Dissolve the free base in dichloromethane/methanol, add 1M hydrogen chloride in ether (10 mL) and remove solvent under vacuum to give 2.68 g (92%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=476 (M-Cl).

Example 7

1-(2-{4-[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride



Combine trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (154 mg, 0.29 mmol), 2,5-difluorophenyl boronic acid (139 mg, 0.88 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene)dichloropalladium (II), complex with dichloromethane (1:1) (239 mg, 0.29 mmol), cesium fluoride (400 mg, 2.63 mmol) and acetonitrile (6 mL), stir and heat at 90°C. After 4 hours, cool to ambient temperature and remove solvent under vacuum. Suspend and sonicate the residue in ethyl ether, filter and remove the solvent under vacuum. Chromatograph the crude mixture on silica gel with dichloromethane/methanol mixtures, combine fractions containing product, add 1M hydrogen chloride in ether (1 mL) and remove solvent under vacuum to give 140 mg of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=490 (M-Cl).

Example 8

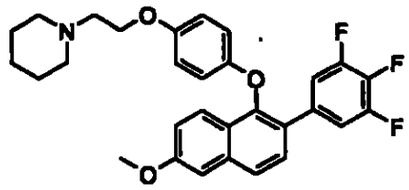
6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride (133 mg, 0.25 mmol) in dichloromethane (5

mL), cool in an ice bath and add boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.76 mL, 0.76 mmol). Let slowly warm to ambient temperature over 18 hours, quench with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dry organic layer with magnesium sulfate, filter and chromatograph on silica gel with dichloromethane/methanol mixtures. Combine fractions containing product, add 1M hydrogen chloride in ether (1 mL) and remove solvent under vacuum to give 108 mg (83%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=476 (M-Cl).

Example 9

1-(2-{4-[6-Methoxy-2-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (800 mg, 1.52 mmol), 3,4,5-trifluorobenzene boronic acid (804 mg, 4.57 mmol) and cesium fluoride (1.1 g, 7.6 mmol) and purge with nitrogen. In a separate flask, charge palladium(II)acetate (34 mg, 0.15 mmol) and tricyclohexylphosphine (64 mg, 0.23 mmol) and purge with nitrogen. Add degassed acetonitrile and sonicate under nitrogen for 10 minutes. Add the catalyst solution to the solids and plunge into an 80 °C oil bath for 10 minutes. Cool to room temperature and filter through celite. Concentrate and redissolve in methylene chloride. Wash with saturated aqueous sodium bicarbonate, separate, dry, filter and concentrate. Purify the residue over silica gel, eluting with 0 to 5% methanol in methylene chloride, to yield 720 mg (93%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) 508.3 (M+H).

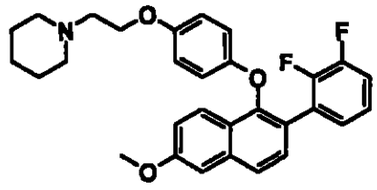
Example 10

6-(3,4,5-Trifluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[6-methoxy-2-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (720 mg, 1.4 mmol) in methylene chloride (15 mL). Add 2M HCl in ether (1.4 mL, 2.8 mmol) and concentrate *in vacuo*. Dissolve the residue in methylene chloride (15 mL) and add boron tribromide (0.53 mL, 5.6 mmol) dropwise at 0 °C under nitrogen. Pour into cold saturated aqueous sodium bicarbonate after 45 minutes and extract with methylene chloride. Concentrate the organic layer and purify the residue over silica gel, eluting with 0 to 12% methanol in methylene chloride, to yield 554 mg (80%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base (554 mg, 1.1 mmol) in ethyl acetate (6 mL) and ether (12 mL). Add 2M HCl in ether (1.1 mL, 2.2 mmol) and collect the precipitate. Dry in a vacuum oven at 50 °C overnight to yield 467 mg (79%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 494.3 (M-Cl).

Example 11

1-(2-{4-[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Using the procedure demonstrated in Example 9, react trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (800 mg, 1.52 mmol), 2,3-difluorobenzene boronic acid (720 mg, 4.57 mmol), cesium fluoride (2.1 g, 13.7 mmol), palladium(II)acetate (34 mg, 0.15 mmol) and tricyclohexylphosphine (64 mg, 0.23 mmol) to obtain 622 mg (84%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) 490.4 (M+H).

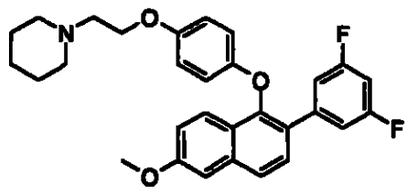
Example 12

6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Using the procedure demonstrated in Example 10, react 1-(2-{4-[2-(2,3-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (622 mg, 1.27 mmol), 2M HCl in ether (1.3 mL, 2.6 mmol) and boron tribromide (0.60 mL, 6.4 mmol) to give 309 mg (48%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) 476.4 (M-Cl).

Example 13

1-(2-{4-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Using the procedure demonstrated in Example 9, react trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (3.5 g, 6.67 mmol), 3,5-difluorobenzene boronic acid (3.1 g, 19.6 mmol), cesium fluoride (9.2 g, 60.4 mmol), palladium(II)acetate (145 mg, 0.64 mmol) and tricyclohexylphosphine (290 mg, 1.03 mmol) to obtain 3.3 g (100%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) 490.3 (M+H).

Example 14

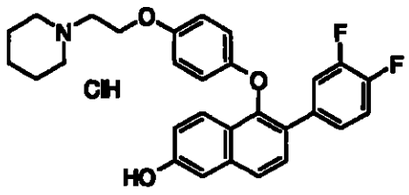
6-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Using the same procedure as for 6-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]- naphthalen-2-ol hydrochloride salt; react 1-(2-{4-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (3.8 g, 7.9 mmol), 2M HCl in ether (7.9 mL, 15.8 mmol) and boron tribromide (3.7 mL, 39.2 mmol) to give

2.6 g (64%) of the title compound after silica gel chromatography: mass spectrum (ion spray) 476.3 (M-Cl).

Example 15

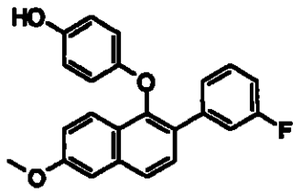
6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride



Prepare 6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride in a manner similar to Examples 7 and 8 to provide 1.79 g of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z=476 (M-Cl).

Preparation 2

4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenol



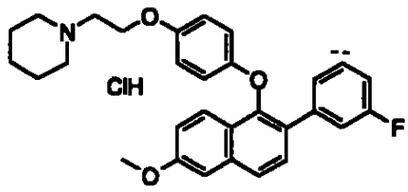
Charge an oven-dried 250 mL round-bottom flask with 6-methoxy-1-tetralone (3.0g, 17.0 mmol.) and place under nitrogen. Dissolve the solid in toluene (30mL) and add 1-bromo-3-fluorobenzene (4.7 mL, 42.6 mmol), sodium t-butoxide (6.5g, 68.1 mmol), palladium acetate (76mg, 0.34 mmol), and racemic BINAP (212mg, 0.34 mmol). Heat the solution to 115°C and stir for 18 hours. Dilute the solution with cold 5N HCl (50mL) and ethyl acetate (200mL). Separate the organic layer and dry over sodium sulfate, filter over a pad of celite and concentrate *in vacuo*. Purify the crude product using radial chromatography to give 3.4 g (74%) of the title compound. This material is used without further purification: mass spectrum (ion spray) m/z =267(M-H).

Dissolve 2-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ol (3.36g, 12.5 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) (10mL) and add sodium hydride (500mg, 60% oil dispersion, 12.5 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour this solution is added to a solution of 4-fluorobenzaldehyde (2.4mL, 22.5 mmol) in NMP (10mL) that has been heated to 185°C. Continue stirring for 2.5 hours. Cool the reaction to room temperature and add pH 7 buffer (50mL) and extract with ethyl acetate (2 X 100mL). Wash the organic extracts with water and filter through a plug of silica gel. Purify the crude product using radial chromatography giving 2.50g (54%) of the title compound and use without further purification: mass spectrum (ion spray) m/z = 371(M-H).

Charge a 100 mL round-bottom flask with 4-[2-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-benzaldehyde (2.5g, 6.71 mmol) and ethyl acetate (5 mL). At room temperature add 2 mL of 35% hydrogen peroxide. To this solution slowly add 2 mL of concentrated sulfuric acid. The mixture warms to approximately 40 °C and returns to room temperature where it is stirred for 2 hours. Dilute the reaction with water and ethyl acetate (100 mL) and dry the organic layer over sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the crude product using radial chromatography eluting with CH_2Cl_2 to yield 540 mg (22%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 359 (M-H).

Example 16

1-(2-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride



To 4-[2-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenol (180 mg, 0.50 mmol) in 10mL anhydrous DMF is added sodium hydride (60 mg, 60% oil dispersion, 1.50 mmol) and the solution stirred 30 minutes at room temperature. Add 1-(2-chloroethyl)piperidine hydrochloride (138 mg, 0.75 mmol) and stir the reaction for 3 days. Dilute the reaction with methylene chorids, wash with saturated sodium bicarbonate (1x), brine (1x), extract the organics and dry over sodium sulfate. Purify the crude product

using radial chromatography eluting with 4% MeOH/CH_2Cl_2 to yield 234 mg (99%) of the free base of the title compound. Form the hydrochloride by adding 0.8 mL of a 1N HCl in Et_2O solution: mass spectrum (ion spray) m/z = 472 (M-Cl).

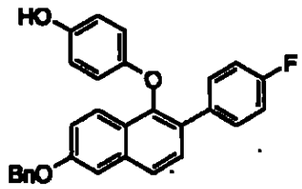
Example 17

6-(3-Fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Charge a 100mL round-bottom flask with 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine hydrochloride (245mg, 0.48mmol) and cooled to 0 °C under nitrogen. Add 1.45mL of a 1M CH_2Cl_2 solution of BBr_3 and monitor the reaction by ES-MS. After stirring for 1 hour, pour the reaction into a cold saturated solution of aqueous sodium bicarbonate and methylene chloride (150mL). Dry the organic layer over sodium sulfate and concentrate *in vacuo*. Purify the crude product using radial chromatography eluting with 4% MeOH/CH_2 to give 139 mg (63%) of the free base of the title compound. Form the hydrochloride salt by adding 0.8 mL of a 1N HCl in Et_2O solution: mass spectrum (ion spray) m/z =458(M-Cl).

Preparation 3

4-[6-Benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenol



Add bromine (107 mL, 2.08 mol) into a solution of 6-benzyloxy-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one (250 g, 0.99 mol) in chloroform (2 L) at 5 °C over 1.5 hours. Add sodium thiosulfate solution (250 mL) to quench the reaction at 0 °C. Add ethyl acetate (1 L) and separate layers. Extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (500 mL) and combine the organic layers, wash with aqueous sodium bicarbonate solution and brine. Dry with sodium sulfate and concentrate *in vacuo*. Triturate the residue by adding 10% ethyl

acetate in hexane (600 mL) to obtain a solid. Filter and dry the solid to get 405 g (100 %) of 6-benzyloxy-2,2-dibromo-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one.

Add 1M sodium methoxide (2.5 mL, 0.99 mol) into a solution of 6-benzyloxy-2,2-dibromo-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one (205 g, 0.5 mol) in methanol (1.3 L). Heat the suspension to dissolution. Cool the reaction mixture to 0 °C and add 1N HCl (540 mL). Add H_2O (3 L) and cool to 3 °C to obtain a solid. Filter and dry the solid to obtain 152 g (92 %) of 6-benzyloxy-2-bromo-naphthalen-1-ol .

Add sodium hydride (24 g, 0.6 mmol) portionwise to a solution of 6-benzyloxy-2-bromo-naphthalen-1-ol (179 g, 0.54 mol) in THF (3.0 L) at 0 °C. Add methanesulfonyl chloride (47 mL, 0.61 mol) over 45 minutes and stir the reaction for 1.5 hours at 10 °C. Add sodium bicarbonate solution (500 mL) and water (500 ml). Separate the layers and extact the aqueous layer with ethyl acetate (500 mL x2). Combine the organic layers and wash with brine (200 mL). Dry with magnesium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Triturate the residue by adding 20% ethyl acetate in hexane (1 L) to obtain a solid. Filter, wash the solid with toluene (200 mL x 2) and dry the solid to get 176 g (80 %) of methanesulfonic acid 6-benzyloxy-2-bromo-naphthalen-1-yl ester.

Combine methanesulfonic acid 6-benzyloxy-2-bromo-naphthalen-1-yl ester (10.0 g, 24.4 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (10.2 g, 72.9 mmol), sodium carbonate (7.8 g, 73.6 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (2.8 g, 2.4 mmol) in a mixture of toluene (300 mL), ethanol (60 mL) and water (40 mL). Heat the mixture at 100 °C for 12 hours. Cool and filter the suspension through a pad of celite. Evaporate the solvent *in vacuo*. Wash the residue with sodium bicarbonate solution and brine. Dry with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo*. Purify the residue over silica gel, eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%), to obtain 10.1 g (98%) of methanesulfonic acid 6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl ester.

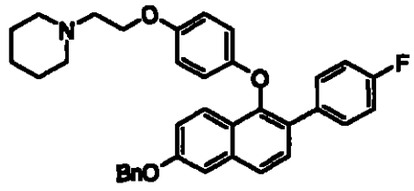
Dissolve methanesulfonic acid 6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl ester (5.2 g, 12.3 mmol) in 5M sodium hydroxide (12 mL, 60 mmol), THF (86 mL) and MeOH (86 mL). Heat to 50 °C for 1 hour. Cool and add ethyl acetate (100 mL). Wash the organic layer with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate solution and brine. Dry with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo* to obtain 3.4 g (89%) of 6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-ol.

Add sodium hydride (400 mg, 10 mmol) into a solution of 6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-ol in NMP (40 mL). Add the above alkoxide suspension into a solution of 4-fluorobenzaldehyde (2 mL, 19 mmol) in NMP (30 mL) at 165 °C. Heat at 165 °C for 1 hour. Cool and add buffer solution (pH=7, 10 mL). Add diethyl ether (1 L). Separate the layers and wash the aqueous layer with diethyl ether (2 x 200 mL). Combine the organic layers, dry with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo*. Chromatograph the residue on a biotage column eluting the material with a step gradient of methanol/ dichloromethane (0 to 10%) to obtain 2.9 g (70%) of 4-[6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-benzaldehyde.

Add 18M H_2SO_4 (1 mL, 16.8 mmol) dropwise into a solution of H_2O_2 (1 mL, 9.7 mmol) and 4-[6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-benzaldehyde at 0 °C and stir at room temperature for 12 hours. Add H_2O (20 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL). Separate layers and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Combine the organic layers, dry with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo* to obtain 1.88 g (73%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=435.1 (M-H).

Example 18

1-(2-{4-[6-Benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve 4-[6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenol (5.20 g, 11.91 mmol) in DMF (60 mL) under N_2 and add NaH (1.43 g, 35.74 mmol, 60%wt). Stir the solution for 0.5 hours at room temperature then add 1-(2-chloro-ethyl)-piperidine, HCl salt (3.29 g, 17.87 mmol). Continue to stir the solution for and then add water (300 mL). Extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (3 x 300 mL) and then combine the organic layers. Dry the organic layer with Na_2SO_4, then filter, concentrate and purify it by flash column

chromatography (silica gel, 0-4% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) to give 6.5 g (99%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 548.3 (M+H).

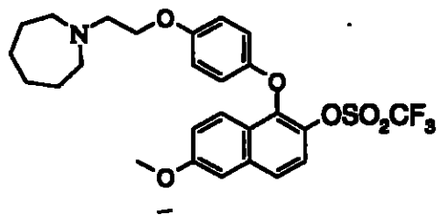
Example 19

6-(4-Fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (6.5 g, 11.87 mmol) in MeOH/THF (200 mL, v/v=1/1) under N_2. Add Pd/C (0.65 g, 10%) and exchange the N_2 for H_2 three times. Stir the reaction mixture for two hours then filter out the Pd/C. Remove the solvent and purify the residue by column chromatography (silica gel, 2-8% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/ CH_2Cl_2) to give 2.93 g (54%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base (2.93 g, 6.41 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL), and cool it to –78 °C. Add HCl (10 mL, 2.0 M in Et_2O), and stir the solution for 10 minutes. Remove the solvent under reduced pressure and at 40 °C, overnight, *in vacuo* to give 3.17 g (100%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 458.2 (M-Cl).

Preparation 4

Trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester



Add sodium hydride (18 g, 0.45 mol) into a solution of 4-benzyloxylphenol (41 g, 0.20 mol) and 2-(hexamethyleneimino)ethyl chloride hydrochloride (44 g, 0.22 mmol) in THF (600 mL) and DMF (100 mL) at room temperature. Heat to 60°C for 30 minutes. Pour the solution into ice and water. Dilute with ethyl acetate (500 mL) and separate layers. Dry the organic layer with magnesium sulfate, filter and concentrate under reduced

pressure to give brown oil. Dissolve the oil in ethyl acetate (500 mL) and methanol (500 mL). Add ammonium formate (100 g, 1.59 mol) and palladium on carbon (10 g, 9.4 mmol). Heat the mixture to reflux for 30 minutes. Add ammonium formate (100 g, 1.59 mol) and palladium on carbon (10 g, 9.4 mmol). Heat the reaction mixture for 30 minutes. Filter the supension through a pad of celite and elute with ethyl acetate (500 mL). Evaporate solvent under reduced pressure and add water (100 mL). Dilute the mixture with ethyl acetate (500 mL) and separate layers. Wash the organic layer with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 200 mL), dry with magnesium sulfate, filter and evaporate solvent under reduced pressure to give 31 g (64 %) of 4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenol.

Combine 2-benzyloxy-1-bromo-6-methoxy-naphthalene (31 g, 90 mmol), 4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenol (31 g, 132 mmol), copper bronze (12 g, 189 mmol), potassium carbonate (25 g, 181 mmol) and pyridine (400 mL). Heat the reaction mixture to reflux for 85 hours. Cool and filter the residue with celite and elute with methanol and methylene chloride (500 mL, V/V = 1:5). Evaporate solvent under reduced pressure and chromatograph the residue on a silica gel column eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%) to get 19 g (43%) of 1-{2-[4-(2-benzyloxy-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy)-phenoxy]-ethyl}-azepane.

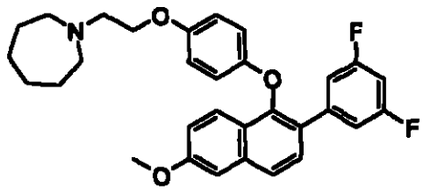
Dissolve 1-{2-[4-(2-benzyloxy-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy)-phenoxy]-ethyl}-azepane (19 g, 38 mmol) in ethyl acetate (500 mL) and methanol (600 mL). Heat the mixture to obtain a clear solution. Cool to room temperature. Add ammonium formate (30 g, 476 mmol) and palladium on carbon (2 g, 1.9 mmol). Heat to reflux for 30 minutes. Add ammonium formate (7 g, 111 mmol) and palladium on carbon (0.7 g, 0.7 mmol). Heat to reflux for 30 minutes. Filter the supension through a pad of celite and elute with ethyl acetate (500 mL). Evaporate solvent under reduced pressure and add water (100 mL). Dilute the mixture with ethyl acetate (500 mL) and separate layers. Wash the organic layer with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 200 mL), dry with magnesium sulfate, filter and evaporate solvent under reduced pressure to give 15.1 g (97%)of 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-ol.

Add trifluoromethanesulfonic anhydride (7 mL, 42 mmol) into a solution of 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-ol (15 g, 37 mmol), triethylamine (20 mL) and methylene chloride (500 mL) at –50°C. Warm the reaction

mixture to room temperature and stir for 1 hour at that temperature. Cool the reaction mixture to –78°C and add brine (20 mL). Warm the reaction to room temperature. Separate layer and wash the organic layer with saturated sodium bicarbonate solution (100 mL) and brine. Dry the organic layer with magnesium sulfate, filter and evaporate solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue on a silica gel column eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%) to get 20 g (99%) of trifluoro-methanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester.

Example 20

1-(2-{4-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester (435 mg, 0.80 mmol), cesium fluoride (864 mg, 5.7 mmol) and 1,3-difluoro-benzene boronic acid (383 mg, 2.4 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) and stir for 10 minutes. In a separate flask suspend palladium acetate (18 mg, 0.08 mmol), and tricyclohexyl phosphine (33 mg, 0.12 mmol) in dry acetonitrile (15 mL) and sonicate under nitrogen for 10 minutes. Combine contents of both flasks and heat reaction at 60 °C for 15 minutes. Cool reaction and filter through celite and concentrate *in vacuo*. Purify crude product by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 400 mg (98%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 504.2 (M+H).

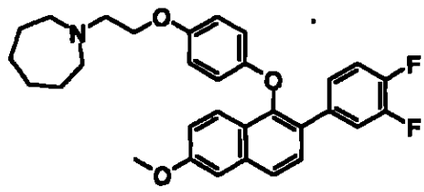
Example 21

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-(3,5-difluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane (583 mg, 1.2 mmol) in dichloromethane (10 mL). Cool to 0 °C, add 2M HCl(1.2 mL, 2.3 mmol) and stir at room temperature for 15 minutes. Concentrate *in vacuo*. Redissolve the salt in dichloromethane (10 mL) and cool to 0 °C. Add boron tribromide (972 mg, 3.5 mmol) dropwise and bring to room temperature. Stir reaction for 1.5 hours and pour reaction mixture onto ice, saturated sodium bicarbonate (10 mL) and methanol (10 mL). Extract with dichloromethane, combine extracts and wash with water and saturated sodium bicarbonate. Dry with sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-4% gradient of methanol in dichloromethane to yield 366 mg (65%)of the free base of the title compound. Dissolve free-base in 10 mL dichloromethane and add 2M HCl (0.8 mL) stir for 10 minutes and concentrate *in vacuo* to yield 343 mg (88%) of title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 490.3 (M-Cl).

Example 22

1-(2-{4-[2-(3,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane



Combine palladium acetate (33 mg, 0.15 mmol), tricyclohexyl phosphine (61 mg, 0.22 mmol) and acetonitrile (6 mL). Sonicate the mixture for 5 minutes. Combine trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester (787 mg, 1.46 mmol), cesium fluoride (2.00 g, 13.2 mmol), 3,4-difluorophenylboronic acid (692 mg, 4.38 mmol) and acetonitrile (16 mL). Add the sonicated Pd/Pcy_3 suspension to reaction vessel and heat to 90 °C for 30 minutes. Cool to

room temperature and filter through pad of Celite and evaporate the solvent. Dissolve residue in ethyl acetate (40 mL) and wash with saturated $NaHCO_3$ (10 mL). Separate the layers, wash the organic layer with brine (10 ml), dry with $MgSO_4$, filter, and concentrate *in vacuo*. Chromatograph the residue on a SiO_2 column eluting the material with methanol in dichloromethane (0 to 5%) to give 630 mg (86 %) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 504.2 (M+H).

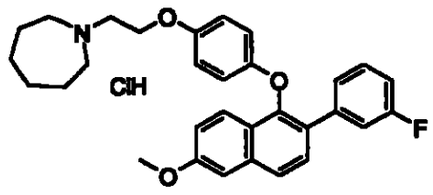
Example 23

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-(3,4-difluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane (630 mg, 1.25 mmol) in dichloromethane (20 ml). Add 2M HCl in diethyl ether (1 mL, 2.0 mmol). Stir for 5 minutes. Concentrate the slurry and dry *in vacuo*. Dilute the residue in dichloromethane (20 ml) and blanket with nitrogen. Cool the solution to 0 °C with external ice bath. Add BBr_3 (0.4 mL, 4.3 mmol). Stir the reaction at room temperature for 30 minutes and add the reaction mixture in saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 ml), ice (5 g) and methanol (5 mL). Dilute with dichloromethane (20 mL), separate the layers, wash the organic layer with brine (10 ml), dry with $MgSO_4$, filter, and concentrate *in vacuo*. Chromatograph the residue on a SiO_2 column eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 5%) to get the free base of the title compound. Dissolve the free base in diethyl ether (5.0 ml), ethyl acetate (6.0 ml) and methanol (1.0 ml) and add 2M HCl (1 mL, 2.0 mmol) in diethyl ether. Collect the precipitate on filter paper, rinse with diethyl ether and dry *in vacuo* (<2mm of Hg) to give 310 mg (47 %) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 490.3 (M-Cl).

Example 24

1-(2-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane hydrochloride



Prepare this compound following the procedure to make 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-piperidine above, using 2-(hexamethyleneimino)-ethyl chloride hydrochloride to get a 100% yield of the free base of the title compound after radial chromatography. Form the hydrochloride salt by adding 0.8 mL of a 1 M HCl in Et_2O solution: mass spectrum (ion spray) m/z =486 (M-Cl).

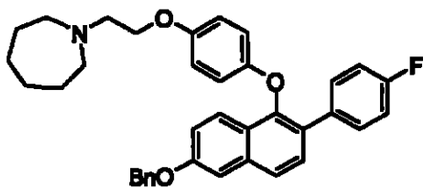
Example 25

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-(3-fluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride

Prepare this compound following the procedure to make 6-(3-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride above starting with 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane hydrochloride, to get a 52% yield of the free of the title compound after radial chromatography. Form the hydrochloride salt by adding 0.8mL of a 1 M HCl in Et_2O solution: mass spectrum (ion spray) m/z =472 (M-Cl).

Example 26

1-(2-{4-[6-Benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane



Add sodium hydride (324 mg, 8.0 mmol) into a solution of 4-[6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenol (1.18 g, 2.7 mmol) in DMF (10 mL) and stir for 20 minutes at room temperature. Add 2-(hexamethyyleneimino)ethyl chloride hydrogen chloride (1.07 g, 5.4 mmol) and stir at room temperature for 12 hours. Add H_2O (10 mL) and diethyl ether (100 mL). Separate layers and wash the aqueous layer with diethyl ether (2 x 50 mL). Combine organic layers, dry with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo*. Purify the residue over silica gel, eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0% to 10%), to obtain 1.0 g of the title compound (66%): mass spectrum (ion spray) m/z=562.3 (M+H).

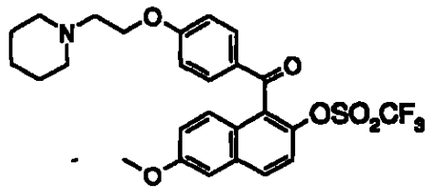
Example 27

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride

Add ammonium formate (614 mg, 9.7 mmol) and palladium on carbon (10 mol%) into a solution of 1-(2-{4-[6-benzyloxy-2-(4-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yloxy]-phenoxy}-ethyl)-azepane (709 mg, 1.26 mmol) in MeOH (20 mL) and ethyl acetate (12 mL). Heat to reflux for 1 hour. Cool and filter the suspension through a pad of celite. Evaporate the solvent, dilute with CH_2Cl_2 and wash with H_2O (20 mL). Dry the organic layer with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo* to obtain the free base of the title compound. Dissolve the free base in ethyl acetate (2 mL), diethyl ether (2 mL) and MeOH (0.1 mL). Add 2M HCl (1 mL, 20 mmol), concentrate the slurry and dry *in vacuo* to give the title compound (270 mg, 50% yield): mass spectrum (ion spray) 472.3(M-Cl).

Preparation 5

Trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester



In a dry round bottom flask equipped with stir bar, temperature probe and N_2 line, dissolve 2,6-dimethoxynaphthalene (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (5 volume equivalents) at ambient temperature. Cool the solution to 0 °C in with an ice bath, and add 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl chloride (1.1 eq). Add aluminum chloride (2.0 eq). Once the reaction is determined to be complete, quench the reaction slowly with 1 N NaOH and dilute with additional water and CH_2Cl_2. Wash the aqueous layer with (1 x 20 mL) of CH_2Cl_2. Combine the organic extracts and wash with brine and dry (Na_2SO_4). Recrystallize the crude product from methanol to give (2,6-dimethoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (average yield 68%).

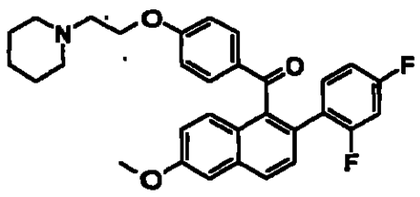
Dissolve (2,6-dimethoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone in CH_2Cl_2 (10 volume equivalents) in a 3-neck round bottom flask equipped with a pressure equalizing addition funnel, stirbar, and N_2 source. Cool the flask in an ice/brine bath and add 1.0 M BCl_3 solution in CH_2Cl_2 (1.2 equivalents) dropwise. The reaction solution turns dark red and the temperature initially increases to 5 °C. Within one hour, all starting material is consumed, as determined by TLC (1:1, Ether:Petroleum Ether). Quench the reaction with methanol (5 equivalents) and allow to warm to room temperature. Dilute the organic solution with CH_2Cl_2 (one volume equivalent) and add to a 1.0 M $NaHCO_3$ solution (5 volume equivalents) and stir for one hour. Separate the aqueous and organic layers. Wash the aqueous layer with CH_2Cl_2 (one volume) and the combine organic layers, wash with saturated NH_4Cl and dry over Na_2SO_4. Purify the product via column chromatography (50/1 silica gel) eluting with CH_2Cl_2/Hexanes (3/1) to yield (2-hydroxy-6-methoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (typical yield 87 %).

Dissolve (2-hydroxy-6-methoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone in CH_2Cl_2 (10 volumes) in a three neck round bottom flask equipped with a stir bar and N_2 source and chill to 0°C in an ice/brine bath. Add pyridine (1.3 equivalents). Add trifluoromethane sulfonyl chloride (1.2 equivalents) via syringe over 15 minutes. After 15 minutes, quench the reaction with H_2O (10 volumes), wash with 1 N HCl (5 volumes), wash with 1.0 N $NaHCO_3$, and dry over Na_2SO_4. Concentrate to

give the title compound in quantitative yield. Use the product without further purification.

Example 28

[2-(2,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (12.4 g, 23.0 mmol) and 2,4-difluorophenylboronic acid (7.0 g, 46.0 mmol) in degassed dimethoxyethane (620 mL). Add 2M aqueous sodium carbonate (73 mL, 145 mmol) and stir at room temperature under nitrogen for 5 minutes. Add palladium(II) acetate (520 mg, 2.3 mmol) and triphenylphosphine (1.2 g, 4.6 mmol) and plunge into a 85 °C oil bath. Stir for 40 minutes and cool to room temperature. Pour into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract twice with methylene chloride. Dry the combined organic layers with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the resultant oil with SCX columns (load in methanol, elute with 2M NH_3/MeOH) to yield 10.8 g (93%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 502.3 (M+H).

Example 29

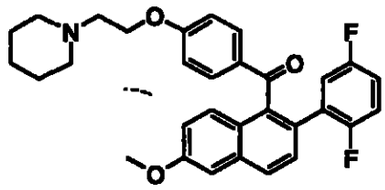
[2-(2,4-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone hydrochloride

Dissolve [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (10.8 g, 21.5 mmol) in methylene chloride (200 mL). Add 2M HCl in ether (21.5 mL, 43 mmol) and concentrate *in vacuo*. Redissolve the foam in methylene chloride (200 mL) and cool to 0 °C under nitrogen. Slowly add boron

tribromide (10.1 mL, 107 mmol) and stir at 0 °C for 30 minutes. Slowly pour into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract with 20% IPA in chloroform. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to yield 10.5 g (100%) of the free base of the title compound: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (bs, 4H), 1.63 (bs, 4H), 1.45 (m, 2H). Dissolve the free base in a 1 :1 mixture of acetonitrile : water. Add an appropriate amount of 5 M hydrochloric acid and lyopholize the mixture to afford the title compound.

Example 30

[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (4.51 g, 8.4 mmol) in acetonitrile (140 mL). Add $Pd(OAc)_2$ (0.28 g, 1.3 mmol), tricyclohexylphosphine (0.59 g, 2.1 mmol), cesium fluoride (11.4 g, 75.6 mmol) and 2,5-difluorobenzeneboronic acid (2.56 g, 16.2 mmol). Flush the flask with nitrogen then heat the reaction mixture to 90 °C. Heat the reaction mixture for one hour and then cool it to room temperature. Add water (400 mL) and extract the aqueous layer with methylene chloride(3 × 400 mL). Combine the organic layers and dry with sodium sulfate, filter, concentrate and purify by flash column chromatography (0-4% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/ CH_2Cl_2) to give 2.42 g (68%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 502.3 (M+H).

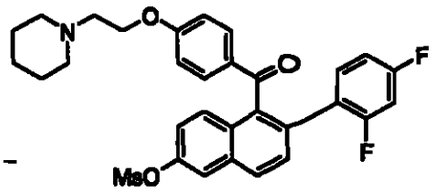
Example 31

[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone hydrochloride

Demethylate [2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (2.42 g, 4.82 mmol) with BBr_3 in a procedure similar to the preparation of 2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 1.96 g (83%) of the free base of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 488.3 (M+H). Dissolve the free base in a 1 :1 mixture of acetonitrile : water. Add an appropriate amount of 5 M hydrochloric acid and lyopholize the mixture to afford the title compound.

Example 32

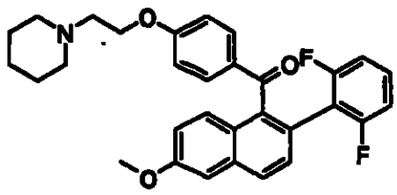
Methanesulfonic acid 6-(2,4-difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester



Dissolve [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (540 mg, 1.11 mmoles), and methane sulfonyl chloride (254 mg, 2.22 mmoles) in 10 ml acetonitrile and add triethylamine (224 mg, 2.22 mmoles). Stir the mixture for 5 days at room temp. Add equivalent amounts of the sulfonyl chloride and triethylamine and stir for 30 minutes. Evaporate the mixture to dryness, dissolve in methanol and pass through an SCX column. Wash the column with methanol and elute the product with 2 N ammonia/methanol to yield 433 mg (69%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 566 (M+H).

Example 33

[2-(2,6-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.0 g, 3.7 mmol), 2,6-difluorophenyl boronic acid (1.17 g, 7.4 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (855 mg, 0.74 mmol) and potassium phosphate (4.7 g, 22.2 mmol) add 100 mL of dry DMF and heat under nitrogen at 100 °C for two hours. Cool the reaction and filter. Purify on an SCX column eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a gradient of 0-10% methanol/methylene chloride. The yield is 1.5 g (81%): 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H); 6.74 (s, 2H); 4.11-4.08 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 2.49-2.49 (m, 4H); 1.63-1.58 (m, 4H); 1.47-1.44 (m, 2H).

Example 34

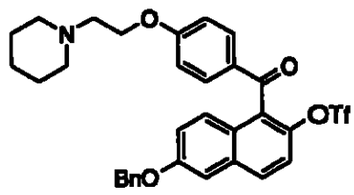
[2-(2,6-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [2-(2,6-difluorophenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-methanone (1.5 gm., 3.0 mmoles) in 500 ml methylene chloride and chill in ice. To this solution add boron tribromide (6.0 ml, 63 mmoles) in portions with swirling between additions. Allow to come to room temp. and stir for one hour. Pour into a two-phase system consisting of an organic layer of 3/1 chloroform/isopropanol and an aqueous layer of saturated sodium bicarbonate. Separate the phases and dry the organic layer using 3A molecular sieves. Purify on a silica column eluting with a 0-10%

methanol/methylene chloride gradient. The yield of pure product is 600 mg (44%): 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.27-7.25 (m, 1H); 7.23-7.21 (m, 1H); 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H); 6.86-6.79 (m, 4H); 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.53-2.53 (m, 4H); 1.65-1.59 (m, 4H); 1.50-1.46 (m, 2H).

Preparation 6

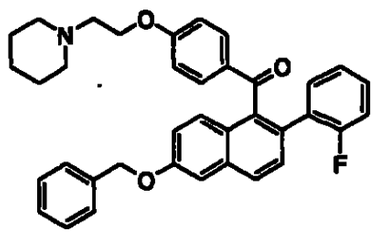
Trifluoromethanesulfonic acid 6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-hydroxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (9.00 g, 17.2 mmol) in THF (540 mL). Stir the solution at 0 °C under N_2 and add benzyl alcohol (2.78 g, 25.8 mmol), polymer-PPh_3 (8.60 g, 25.8 mmol) and DIAD (5.21 g, 25.8 mmol). Continue to stir the reaction mixture at room temperature for 2 hours. Add water (1000 mL), and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). Combine the organic layers and dry with Na_2SO_4, filter, concentrate and purify by flash chromatography (silica gel, 0-4% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) to give 10.0 g (96%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 614.1 (M+H).

Example 35

[6-Benzyloxy-2-(2-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (1.00g, 1.63 mmoles) in 20 ml of acetonitrile and add 2-flourobenzene boronic acid (0.46 g, 3.26 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (0.23 gm., 0.33 mmoles) and sonicate briefly. Next add cesium fluoride (2.23 g, 14.67 mmol) and heat to 75 °C for one hour. Add Celite and filter. Concentrate the solvent under vacuum, dissolve in methanol and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol. Further purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to isolate 550 mg of the title compound (60%).

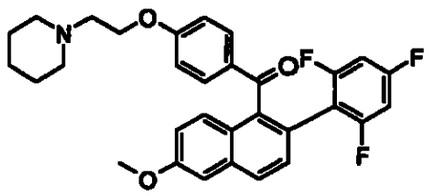
Example 36

[2-(2-Fluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone hydrochloride

Dissolve [6-benzyloxy-2-(2-fluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]- methanone (0.55 g, 0.98 mmoles) in 25 ml of ethanol and after a nitrogen purge add 10% palladium on carbon (60 mg) and hydrogen (1 atm). After 12 hours, filter over celite and concentrate the solvent under vacuum, purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to isolate 350 mg of the title compound (76%). Convert to the hydrochloride salt to give the title compound.

Example 37

[6-Methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (752 mg, 1.4 mmol), 2,4,6-trifluorophenylboronic acid (493 mg, 2.8 mmol), potassium phosphate (1.8 g, 8.4 mmol)) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (324 mg, 0.3 mmol) in dry DMF (25 mL) and heat at 100 °C for 20 minutes. Purify reaction on an SCX column to yield 674 mg (93%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 520.2 (M+H).

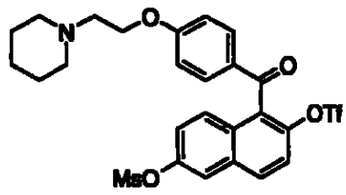
Example 38

[6-Hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (670 mg, 1.3 mmol) in dichloromethane (10 mL). Cool to 0 °C, add 2M HCl (1.3 mL, 2.6 mmol) and stir at room temperature for 15 minutes. Concentrate *in vacuo*. Redissolve the salt in dichloromethane (10 mL) and cool to 0 °C. Add boron tribromide (1.1 g, 3.9 mmol) dropwise and bring to room temperature. Stir reaction for 1.5 hours and pour reaction mixture onto ice, saturated sodium bicarbonate (10 mL) and methanol (10 mL). Extract with dichloromethane, combine extracts and wash with water and saturated sodium bicarbonate. Dry with sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 454 mg (70%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 506.3 (M+H).

Preparation 7

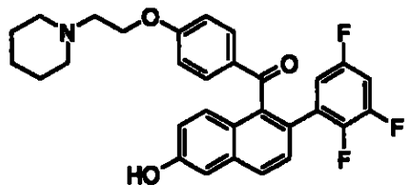
Trifluoromethanesulfonic acid 6-methanesulfonyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester



Suspend trifluoromethanesulfonic acid 6-hydroxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (12.5 g, 24 mmol) in dry methylene chloride (100 ml). Add diisopropylethylamine (8.3 mL, 48 mmol). Slowly add methanesulfonyl chloride (2.7 mL, 36 mmol). Pour reaction into saturated aqueous sodium bicarbonate after 20 minutes and extract with methylene chloride. Wash the organic layer with water, dry with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to yield 14.2 g (99%) of the title compound.

Example 39

[6-Hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

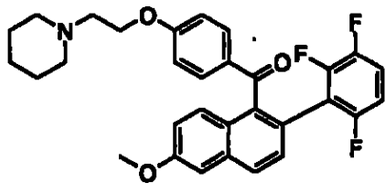


Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methanesulfonyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (7.0 g, 11.6 mmol) in degassed acetonitrile (100 mL). Add cesium fluoride (9.1 g, 58 mmol) and bis(acetato)bis(triphenylphosphine)palladium (0.87 g, 1.2 mmol) followed by bis(neopentyl glycolato)diboron (3.1g, 13.9 mmol) and plunge into a 75 °C oil bath under nitrogen. After 15 minutes, add 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzene (4.9 g, 23.2 mmol) to the reaction and bis(acetato)bis(triphenylphosphine)palladium (200 mg) and stir at 75 °C for

2.5 hours. Cool the reaction to room temperature and filter through celite. Concentrate the filtrate *in vacuo* and redissolve the residue in methanol (100 mL). Add KOH (5g) and stir at room temperature overnight. Pour the reaction into saturated aqueous ammonium chloride and extract with methylene chloride. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify on silica gel (0% to 6% methanol in methylene chloride) to obtain 3.7 g (64%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 506.3 (M+H).

Example 40

[6-Methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Couple trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (1.81 g, 3.37 mmol) with 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benzene (1.42 g, 6.75 mmol) in a procedure similar to the preparation of 6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 0.79 g (45%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 520.3 (M+H).

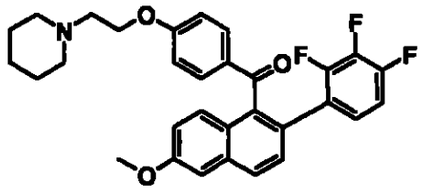
Example 41

[6-Hydroxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Demethylate [6-methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (0.79 g, 1.52 mmol) with BBr_3 in a procedure similar to the preparation of 2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 0.67 g (88%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 506.3 (M+H).

Example 42

[6-Methoxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.13 g, 4.0 mmol), 2,3,4-trifluorophenyl boronic acid (1.0 g, 5.7 mmol), trans-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II, (561 mg, 0.8 mmol) and cesium fluoride (5.5 g, 36 mmol) and add 50 mL of acetonitrile. Heat the mixture at 80 °C for 4 hours. Cool and filter the mixture and purify on an SCX column, eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica column eluting with 2% 2N ammonia/methanol/methylene chloride to give 880 mg (43%) of the title compound: 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 3H): 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.07 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H); 6.96-6.87 (m, 2H); 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 2H); 4.10-4.07 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 2.72-2.69 (t, 2H); 2.48-2.48 (m, 4H); 1.61-1.55 (m, 4H); 1.46-1.43 (m, 2H).

Example 43

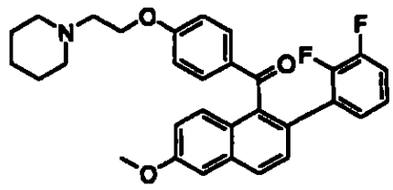
[6-Hydroxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [6-methoxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (880 mg, 1.69 mmol) in 100 mL methylene chloride and chill in ice. Add 4.0 mL of neat boron tribromide with swirling and stir in the ice bath for 30 minutes. Allow the mixture to come to room temp and stir for an additional 1 hour. Carefully pour the mixture into a two-phase system consisting of saturated sodium bicarbonate solution and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Separate the organic layer, dry over 3Å molecular sieves and evaporate to give 800 mg of slightly impure

product. Purify on a silica gel column eluting with 3% methanol/methylene chloride to give 635 mg (74%) of the title compound: 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.69-7.42 (m, 4H); 7.45-7.42 (m, 1H); 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H); 7.02-6.87 (m, 3H); 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.59-2.59 (m, 4H); 1.71-1.65 (m, 4H); 1.56-1.53 (m, 2H).

Example 44

[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.0 g, 3.7 mmol), 2,3 difluorophenyl boronic acid (1.17 g, 7.4 mmol) palladium dichloride bis(triphenylphosphine) (518 mg, 0.74 mmol) and cesium fluoride (5.06 g, 33.3 mmol) and add 250 mL degassed acetonitrile. Heat the mixture at 85 °C for two hours, cool the reaction and filter off any solids. Purify on an SCX column eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 1.3 g (70%) of the title compound: 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.54 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 3H); 7.43 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.09 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H); 7.05-6.92 (m, 3H); 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 2.50-2.50 (m, 4H); 1.62-1.57 (m, 4H); 1.48-1.43 (m, 2H).

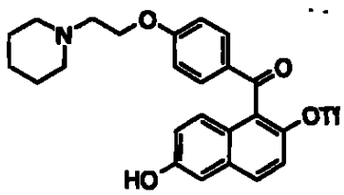
Example 45

[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Charge a flask with [2-(2,3-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (1.3 g, 2.6 mmol) and add 200 mL methylene chloride followed by 25 ml of HCl/ether and evaporate to dryness. Dissolve the solid in 200 mL methylene chloride and chill the solution in ice. Add to this solution boron tribromide (4.0 mL, 42.4 mmol) with swirling. Stir the solution at room temperature for 1 hour at which point all the starting material is gone. Pour this into a two phase mixture consisting of saturated sodium bicarbonate aqueous phase and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol organic phase and extract using a separatory funnel. Separate the organic phase and dry over 3Å molecular sieves. Purify on a silica column eluting with 0-10% methanol/methylene chloride, collecting the first fraction that contains the product to give 400 mg (32%) of the title compound: 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.40 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.10-7.03 (m, 2H); 6.99-6.95 (m, 2H); 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 2.76-2.73 (m, 2H); 2.58-2.52 (m, 4H); 1.64-1.58 (m, 4H); 1.49-1.45 (m, 2H).

Preparation 8

6-Hydroxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester

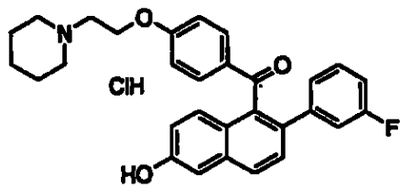


Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (240 g, 430 mmol) in dichloroethane (1.5 L). Cool to 0 °C. Bubble hydrogen chloride (36 g, 1 mol) into the reaction. Condense boron trichloride (250 g, 2.1 mol) into a jacketed addition funnel and add dropwise into the reaction. Stir

48 – 72 h. Carefully add reaction to a mixture of 5 M sodium hydroxide (700 mL), water (500 mL), and dichloromethane (1 L) at 0 °C. Adjust pH to 7 with 50% aqueous sodium hydroxide. Dilute with 1 M sodium bicarbonate (1.7 L) and dichloromethane (500 mL). Separate organic. Wash aqueous with dichloromethane (1 L). Combine organics and dry over magnesium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Slurry material in dichloromethane (200 mL) and obtain 196.2 g of the title compound (87%).

Example 46

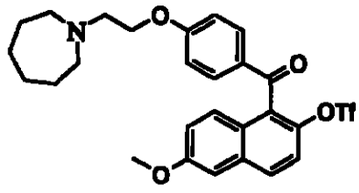
[2-(3-Fluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone hydrochloride



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-hydroxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (500 mg, 0.96 mmol) and add 10 mL water along with 2 mL of 1,2 dimethoxyethane. To this add 3-fluorophenylboronic acid (270 mg, 1.91 mmol), transdichlorobis(triphenylphosphine) palladium II (130 mg, 0.19 mmol) and sodium carbonate (920 mg, 8.64 mmol). Heat the mixture to 80 °C and hold for one hour. Cool and filter the mixture and purify on an SCX column, eluting with 2N ammonia/methanol. Concentrate and purify on a silica column eluting with a 0-10 % 2N ammonia in methanol/methylene chloride gradient. Concentrate and convert to the HCl salt: 1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.52-7.41 (m, 5H); 7.21-6.96 (m, 4H); 6.89-6.86 (m, 1H); 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 4.09-4.05 (t, 2H); 2.78-2.78 (m, 2H); 2.56 (s, 4H); 1.67-1.63 (m, 4H); 1.48-1.46 (m, 2H).

Preparation 9

Trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester



Dissolve 4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl chloride (79.4 g, 249 mmol) and 2,6-dimethoxynaphthalene (37.8 g, 201 mmol) in dichloromethane (800 mL). Cool to –5 °C and add aluminum trichloride (134 g, 1 mol). Warm to room temperature and stir overnight. Add chilled water (1.5 L) and stir vigorously for 1 hour. Decant the mixture away from the residue and separate organic. Wash the aqueous layer with dichloromethane (500 mL). Combine with residue from the reaction vessel and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate (1 L). Separate the organic after prolonged stirring (2 hours) and wash the aqueous layer with dichloromethane (300 mL). Combine the organic layers and add Darco (30 g), silica gel (30 g), and magnesium sulfate. Filter and concentrate *in vacuo* to give 72.4 g of [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-(2-hydroxy-6-methoxy-naphthalen-1-yl)-methanone (73%).

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-(2-hydroxy-6-methoxy-naphthalen-1-yl)-methanone (41.0 g, 88.0 mmol) and triethylamine (28.8 g, 284 mmol) in dichloromethane (400 mL). Cool to –60 °C and add trifluoromethanesulphonic anhydride (39.8 g, 141 mmol) in dichloromethane (100 mL). Warm to room temperature and stir. Dilute with saturated aqueous sodium bicarbonate (500 mL) and separate the organic. Wash the aqueous with dichloromethane (200 mL). Combine the organics and wash with saturated aqueous sodium chloride. Dry over magnesium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography using a silica gel column eluting with a linear gradient beginning with dichloromethane and ending with 30 : 1 dichloromethane : methanol to give 48.6 g of the title compound (96%).

Alternative Synthesis of Trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester

Add sodium hydride (18 g, 0.45 mol) into a solution of 4-benzyloxylphenol (41 g, 0.20 mol) and 2-(hexamethyleneimino)ethyl chloride hydrochloride (44 g, 0.22 mmol) in THF (600 mL) and DMF (100 mL) at room temperature. Heat to 60°C for 30 minutes. Pour the solution into ice and water. Dilute with ethyl acetate (500 mL) and separate layers. Dry the organic layer with magnesium sulfate, filter and concentrate under reduced pressure to give brown oil. Dissolve the oil in ethyl acetate (500 mL) and methanol (500 mL). Add ammonium formate (100 g, 1.59 mol) and palladium on carbon (10 g, 9.4 mmol). Heat the mixture to reflux for 30 minutes. Add ammonium formate (100 g, 1.59 mol) and palladium on carbon (10 g, 9.4 mmol). Heat the reaction mixture for 30 minutes. Filter the supension through a pad of celite and elute with ethyl acetate (500 mL). Evaporate solvent under reduced pressure and add water (100 mL). Dilute the mixture with ethyl acetate (500 mL) and separate layers. Wash the organic layer with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 200 mL), dry with magnesium sulfate, filter and evaporate solvent under reduced pressure to give 31 g (64 %) of 4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenol.

Combine 2-benzyloxy-1-bromo-6-methoxy-naphthalene (31 g, 90 mmol), 4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenol (31 g, 132 mmol), copper bronze (12 g, 189 mmol), potassium carbonate (25 g, 181 mmol) and pyridine (400 mL). Heat the reaction mixture to reflux for 85 hours. Cool and filter the residue with celite and elute with methanol and methylene chloride (500 mL, V/V = 1:5). Evaporate solvent under reduced pressure and chromatograph the residue on a silica gel column eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%) to get 19 g (43%) of 1-{2-[4-(2-benzyloxy-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy)-phenoxy]-ethyl}-azepane.

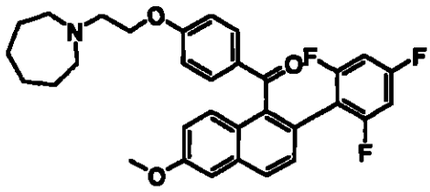
Dissolve 1-{2-[4-(2-benzyloxy-6-methoxy-naphthalen-1-yloxy)-phenoxy]-ethyl}-azepane (19 g, 38 mmol) in ethyl acetate (500 mL) and methanol (600 mL). Heat the mixture to obtain a clear solution. Cool to room temperature. Add ammonium formate (30 g, 476 mmol) and palladium on carbon (2 g, 1.9 mmol). Heat to reflux for 30 minutes. Add ammonium formate (7 g, 111 mmol) and palladium on carbon (0.7 g, 0.7 mmol). Heat to reflux for 30 minutes. Filter the supension through a pad of celite and elute with ethyl acetate (500 mL). Evaporate solvent under reduced pressure and add water (100 mL). Dilute the mixture with ethyl acetate (500 mL) and separate layers.

Wash the organic layer with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 200 mL), dry with magnesium sulfate, filter and evaporate solvent under reduced pressure to give 15.1 g (97%)of 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-ol.

Add trifluoromethanesulfonic anhydride (7 mL, 42 mmol) into a solution of 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-ol (15 g, 37 mmol), triethylamine (20 mL) and methylene chloride (500 mL) at –50°C. Warm the reaction mixture to room temperature and stir for 1 hour at that temperature. Cool the reaction mixture to –78°C and add brine (20 mL). Warm the reaction to room temperature. Separate layer and wash the organic layer with saturated sodium bicarbonate solution (100 mL) and brine. Dry the organic layer with magnesium sulfate, filter and evaporate solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue on a silica gel column eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%) to get 20 g (99%) of trifluoro-methanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester.

Example 47

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester (990 mg, 1.8 mmol), 2,4,6-trifluorophenylboronic acid (634 mg, 3.6 mmol), potassium phosbate (2.2 g, 10.8 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (416 mg, 0.4 mmol) in dry DMF (25 mL) and heat at 100 °C for 3 hours. Purify reaction by SCX column and by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 320 mg (35%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 534 (M+H).

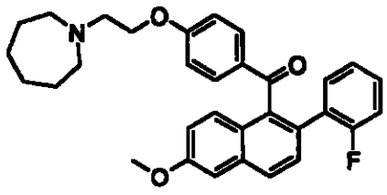
Example 48

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (634 mg, 1.2 mmol) in dichloromethane (10 mL). Cool to 0 °C, add HCl (2M in ether, 1.2 mL, 2.4 mmol) and stir at room temperature for 15 minutes. Concentrate *in vacuo*. Redissolve the salt in dichloromethane (10 mL) and cool to 0 °C. Add boron tribromide (949 mg, 3.6 mmol) dropwise and bring to room temperature. Stir reaction for 1.5 hour and pour reaction mixture onto ice, saturated sodium bicarbonate (20 mL) and methanol (20 mL). Extract with dichloromethane, combine extracts and wash with water and saturated sodium bicarbonate. Dry with sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 350 mg (57%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 520 (M+H).

Example 49

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (1.68 g, 3.05 mmol) in 30 mL of acetonitrile and add 2-fluorobenzene boronic acid (0.85 g, 6.10 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (0.43 g, 0.61 mmol) and sonicate briefly. Next add cesium fluoride (4.17 g, 27.45 mmol) and heat to 75 °C for 1 hour. Add Celite and filter. Concentrate the solvent under vacuum, dissolve in methanol and purify on an SCX cartridge, eluting with 2 N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to isolate 1.10 g of the title compound (72%).

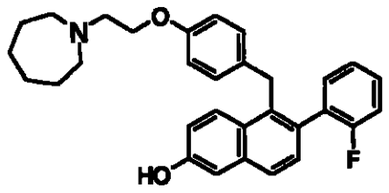
Example 50

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone hydrochloride

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (550 mg, 1.11mmol) in 20 mL methylene chloride and cool in an ice bath. Boron tribromide is added (1.5 mL) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase solution of saturated sodium bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Separate the organic layer, wash with water and dry over 3Å sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to isolate 268 mg of the free base of the title compound (50%). Dissolve the free base in a 1 :1 mixture of acetonitrile : water. Add an appropriate amount of 5 M hydrochloric acid and lyopholize the mixture to afford the title compound.

Example 51

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-6-(2-fluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol Hydrochloride

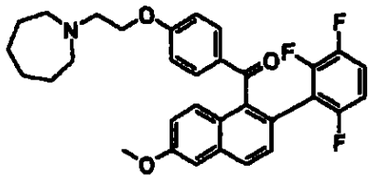


Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone (223 mg, 0.48 mmol) in 15 mL tetrahydrofuran. To this solution add 5ml lithium triethylborohydride (1M solution in tetrahydrofuran). Dilute reaction with water and extract with ethyl acetate and concentrate. Dissolve the residue (the alcohol product) in 20 mL methylene chloride and add triethylsilane (0.06 mL, 0.40 mmol) and 1.5 mL trifluoroacetic acid. Concentrate this reaction and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 70 mg (31%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base in a 1 :1 mixture of

acetonitrile : water. Add an appropriate amount of 5 M hydrochloric acid and lyopholize the mixture to afford the title compound.

Example 52

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone



Couple trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (1.48 g, 2.67 mmol) with 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benzene (1.13 g, 5.35 mmol) in a procedure similar to the preparation of [6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 0.66 g (46%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 534.4 (M+H).

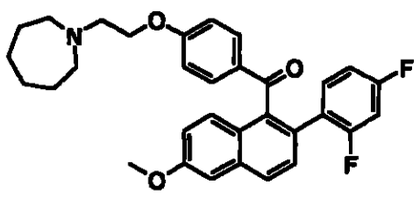
Example 53

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone

Demethylate [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (0.66 g, 1.24 mmol) with BBr_3 in a procedure similar to the preparation of [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone to give 0.53 g (82%) of the title compound. Analytical data obtained for the corresponding HCl salt: mass spectrum (ion spray) m/z = 520.3 (M-Cl).

Example 54

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Couple trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (1.4 g, 2.5 mmol) and 2,4-difluorophenyl boronic acid (1.2 g, 7.6 mmol) by the procedure described for the preparation of 2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 1.1 g (85%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 516.3 (M+H).

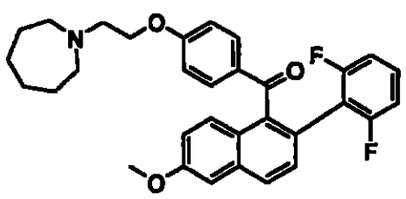
Example 55

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone hydrochloride

Demethylate [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (1.1 g, 2.1 mmol) with BBr_3 (1.0 mL, 10.5 mmol) by the procedure described for the preparation of [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone. Purify on silica gel (0% to 5% methanol in methylene chloride) to yield 790 mg (75%) of the free base of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 502.3 (M+H). Convert to the hydrochloride salt.

Example 56

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (3.9 g, 7.06 mmol), 2,6-difluorophenyl boronic acid (2.23 g, 14.12 mmol), potassium phosphate (9.0 g, 42.20 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (1.63 g, 1.40 mmol) followed by 125 mL dry DMF. Heat the mixture under nitrogen at 100 °C for 90 minutes. Cool, filter, evaporate the solvent and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with 0-10% methanol/methylene chloride. The yield is 2.5 g (70%): 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.66-7.61 (m, 3H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23-7.22 (m, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.79-6.74 (m, 4H); 4.08-4.05 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.96-2.89 (t, 2H); 2.78-2.75 (m, 4H); 1.66-1.59 (m, 8H).

Example 57

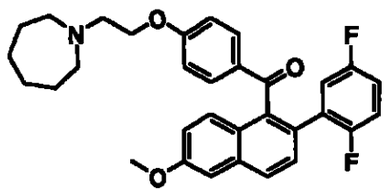
[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone

Convert [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (2.5 g, 4.8 mmol) into the hydrochloride salt and charge a flask with the solid salt. Dissolve the material in 200 mL methylene chloride and chill in ice. Add to this mixture boron tribromide (5.0 mL, 53.0 mmol) while swirling. Stir the reaction at room temperature for one hour and pour into a two phase system of saturated sodium bicarbonate and an organic layer consisting of a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Shake to extract the product, separate the organic layer, dry over 3Å molecular sieves and evaporate the solvent under vacuum. Purify on a silica gel

column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 1.3 g (54%) of the title compound: 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79-7.74 (d, 1H); 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.33-7.30 (d, 1H); 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.16-7.08 (m, 1H); 6.99-6.95 (dd, 1H); 6.77-6.73 (m, 2H); 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 3.05-2.99 (t, 2H); 2.90-2.84 (m, 4H); 1.71-1.71 (m, 4H); 1.63-1.60 (m, 4H).

Example 58

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (2.00 g, 3.63 mmol) in 5 mL of degassed acetonitrile and add 2,5-difluorophenyl boronic acid (1.15 g, 7.26 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (0.51 g, 0.73 mmol) and sonicate briefly. Next add cesium fluoride (4.96 g, 32.76 mmol) and heat to 75 °C for one hour. Add Celite and filter. Concentrate the solvent under vacuum, dissolve in methanol and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol to give 1.74 g (93%) of the title compound.

Example 59

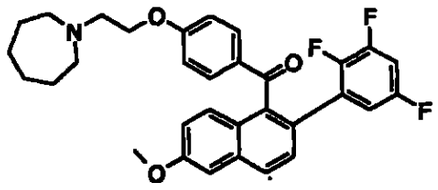
[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (1.74 g, 3.37 mmol) in 20 mL methylene chloride and chill in ice. Add to this solution 2.0 mL of boron tribromide (5.3 g, 21.2 mmol) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase solution of saturated sodium

bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Separate the organic layer, wash with water and dry over 3A sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. Evaporate the solvent to give 780 mg (46%) of the title compound: 1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.60-7.55 (m, 3H); 7.41 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H); 7.26-7.21 (m, 1H); 7.04-6.82 (m, 4H); 6.71-6.68 (m, 2H); 4.14-4.14 (m, 2H); 3.03-2.97 (m, 2H); 2.95-2.88 (m, 4H); 1.73-1.58 (m, 8H).

Example 60

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (2.60 g, 6.53 mmol) in 200 ml. acetonitrile and add to this bis(pinacoloato)diboron (1.5 g, 7.96 mmol), bis(tricyclohexylphosphine)palladium (0) (0.72 g, 1.50 mmol) and cesium fluoride (7.33 g, 67.0 mmol). Heat the reaction to 100 °C until LC/MS indicates all starting material is consumed. Add to this mixture 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzene (2.00 g, 13.06 mmol) and another 720 mg of palladium catalyst and heat at 80 °C for 24 hours. Filter the reaction, concentrate and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 1.85 g (53%) of the title compound.

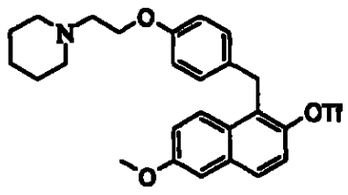
Example 61

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,5-trifluorophenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (2.85 g, 5.34 mmol) in 50 mL methylene chloride and cool to 0 °C. Add boron tribromide (3.0 mL, 31.7 mmol) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase system of saturated sodium bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Wash the organic layer with brine and dry over 3Å molecular sieves. Concentrate to give 2.63 g (95%) of the title compound.

Preparation 10

Trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester



Dissolve (2,6-dimethoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (56.0 g, 123 mmol) in chloroform (500 mL). Cool to 0 °C. Add boron trichloride (150 mL, 150 mmol, 1 M solution in dichloromethane) and stir 2 hours. Warm to room temperature and stir 1.5 hours. Add additional boron trichloride (50 mL, 50 mmol) after cooling to 0 °C. Warm to room temperature and stir overnight. Carefully add ice and saturated aqueous sodium bicarbonate. Separate organic and wash aqueous three times with a 3 : 1 dichloromethane : isopropanol mixture. Concentrate *in vacuo* and dissolve in dichloromethane. Dry over sodium sulfate, decant, and concentrate *in vacuo*. Slurry in ether and filter, rinsing with hexanes to give 49.4 g of (2-hydroxy-6-methoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (99%).

Dissolve (2-hydroxy-6-methoxy-naphthalen-1-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (12 g, 29.6 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL). Add lithium aluminum hydride (3.0 g, 78.0 mmol) and heat the reaction to reflux. Allow to cool to

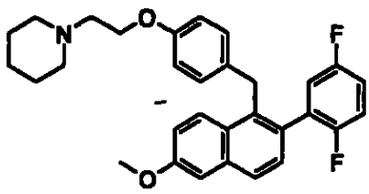
room temperature and add ice. Adjust the pH of the mixture to 7 with 5 M hydrochloric acid. Dilute with water (500 mL). Wash the mixture four times with dichloromethane (500 mL each wash). Combine the organics, dry over sodium sulfate, decant, and concentrate *in vacuo* to give 1-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-6-methoxy-naphthalen-2-ol.

Redissolve in chloroform and add trifluoroacetic acid (5.0 mL, 64.9 mmol) and triethylsilane (10.0 mL, 62.6 mmol). Heat the reaction to reflux for 1 hour. Cool to room temperature and dilute with saturated aqueous sodium bicarbonate (300 mL). Extract the organic and wash the aqueous twice with dichloromethane (300 mL each wash). Combine the organics, dry over sodium sulfate, decant, and concentrate *in vacuo*. Isolate a residue containing 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol. Purify the residue on an SCX column, eluting the impurities with methanol, then eluting the product with 2N ammonia/methanol.

Dissolve 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol in dichloroethane (300 mL) and add N-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide (15.0 g, 42.0 mmol). Add triethylamine (20 mL, 143.5 mmol) and heat to reflux for 6 hours. Concentrate *in vacuo* and purify the residue by column chromatography using a silica gel column eluting with a linear gradient beginning with dichloromethane and ending with 20 : 1 dichloromethane : methanol to give 13.6 g of the title compound (88%).

Example 62

1-(2-{4-[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (1.0 g, 1.91 mmol) and add 20 mL degassed acetonitrile. To this solution add 2,5-difluorophenyl boronic acid (0.6 g, 3.82 mmol), transdichlorobis(triphenylphosphine) palladium II, (270 mg, 0.38 mmol) and cesium

fluoride (2.61 g, 17.2 mmol). Sonicate the mixture briefly and heat to 75 °C. After 3 hours add an additional small amount of the acid, the catalyst and the cesium fluoride and heat overnight. In the morning filter the mixture and run through and SCX column eluting with 2N ammonia in methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. Concentrate to give 430 mg (46%) of the title compound: 1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 7.11-6.89 (m, 4H); 6.86-6.82 (m, 2H); 6.73-6.69 (m, 2H); 4.34-4.19 (d, H); 4.04-3.99 (t, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 2.47 (t, J = 5.1 Hz, 4H); 1.58 (qui, J = 5.4 Hz, 4H); 1.46-1.41 (m, 2H).

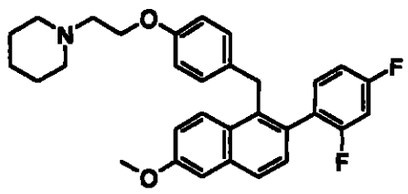
Example 63

6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine in 20 mL acetonitrile and chill in an ice bath. Add 1.5 mL of boron tribromide with swirling and allow to warm to room temperature. Pour this mixture into a two-phase mixture of saturated sodium bicarbonate solution and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Wash the organic layer with water and dry over 3Å molecular sieves. Concentrate the organic layer and purify on a silica gel column, eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. Evaporate the solvent and convert the compound to the salt with HCl to give 369 mg (82%) of the title compound: 1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.28-7.25 (m, 1H); 7.11-6.94 (m, 4H); 6.89-6.83 (m, 1H); 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 6.57-6.54 (m, 2H); 4.31-4.10 (d, 2H); 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.80-2.80 (m, 2H); 2.59-2.59 (m, 4H); 1.68-1.65 (m, 4H); 1.48-1.46 (m, 2H).

Example 64

1-(2-{4-[2-(2,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (1.00 g, 1.91 mmol) in 20 mL of degassed acetonitrile and add 2,4-difluorophenyl boronic acid (0.60 g, 3.82 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (0.27 g, 0.38 mmol) and sonicate briefly. Next add cesium fluoride (2.61 g, 17.19 mmol) and heat to 75 °C for one hour. Add Celite and filter. Concentrate the solvent under vacuum, dissolve in methanol and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol to isolate the title compound.

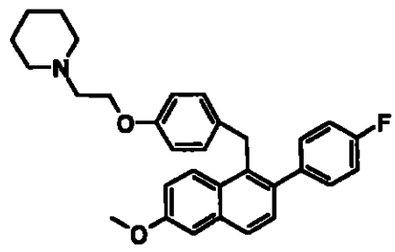
Example 65

6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (0.72 g, 1.48 mmol) in 30 mL methylene chloride and chill in ice. Add to this solution 2.0 mL of boron tribromide (21.2 mmol) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase solution of saturated sodium bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Separate the organic layer, wash with water and dry over 3Å sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. Evaporate the solvent to yield 300 mg (43%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base in a 1 :1 mixture of acetonitrile : water. Add an appropriate amount of 5 M hydrochloric acid and lyopholize the mixture to afford the title compound.

Example 66

1-(2-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (1.0 g, 1.91 mmol), 4-fluorophenyl boronic acid (3.8 g, 3.8 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (266 mg, 0.38 mmol) and cesium fluoride (2.6 g, 17.1 mmol) in 125 mL degassed acetonitrile and heat at 85 °C for 8 hours. Cool and filter and purify on an SCX column and elute with 2 N ammonia/methanol. Evaporate to an oil and purify on a silica gel column eluting with a gradient of 0-10% methanol/methylene chloride: mass spectrum (ion spray) m/z = 470 (M+H).

Example 67

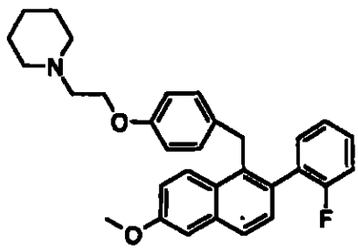
6-(4-Fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(4-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (500 mg, 1.06 mmol) in 250 mL methylene chloride and chill in ice. To this add 1.0 mL boron tribromide with swirling and allow the mixture to come to room temperature. After one hour add another 1.0 mL of the boron tribromide, then after 30 minutes add another 0.5 mL of the bromide and stir for another 30 minutes. Pour the reaction into a two-phase system of saturated sodium bicarbonate and an organic layer consisting of a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Shake in a separatory funnel, separate the organic layer and dry over 3Å molecular sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica column eluting with a gradient of 0-10% methanol/methylene chloride

to give 300 mg of the free base of the title compound (62%). Convert the free base to the salt by dissolving in acetonitrile and adding hydrochloric acid and lyophilizing the resulting solution.

Example 68

1-(2-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (1.0 g, 1.9 mmol), 2-fluorophenyl boronic acid (532 mg, 3.8 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (266 mg, 0.38 mmol) and cesium fluoride (2.6 g, 17.1 mmol) in 150 mL degassed acetonitrile and heat at 85 °C for 2 hours. Cool the reaction, filter and purify on an SCX column, eluting with 2N ammonia/methanol. Concentrate and purify on a silica column eluting with 1 0-10% gradient of methanol/methylene chloride to give 560 mg (63%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 470 (M+H).

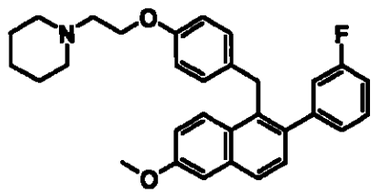
Example 69

6-(2-Fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(2-fluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (560 mg, 1.2 mmol) in 250 mL acetonitrile and chill in ice. Add 2.0 mL of boron tribromide with swirling, stir one hour and allow to come to room temp. Pour the reaction into a two-phase system consisting of saturated sodium bicarbonate and an organic layer of a 3/1 mixture of chloroform/methanol. Shake in a separatory funnel, separate the organic layer and dry over molecular sieves. Evaporate the solvent and purify on an SCX column, eluting with 2N ammonia/methanol. Evaporate the solvent to an oil and purify on a silica column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 220 mg of the free base of the title compound (48%). Convert to the HCl salt by dissolving in acetonitrile and adding hydrochloric acid and lyophilizing.

Example 70

1-(2-{4-[2-(3-Fluorophenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (2.0 g, 3.82 mmol), 3-fluorophenyl boronic acid (1.07 g, 7.64 mmol), trans-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II (536 mg, 0.76 mmol) and cesium fluoride (5.2 g, 34.4 mmol) along with 100 mL degassed acetonitrile and heat at 85 °C for 4 hours or until all the starting triflate is consumed. Cool the reaction, filter and purify on an SCX column eluting with 2N ammonia/methanol. The crude yield is 1.5 g (83%). Further purify the crude material on a silica column, eluting

with 3% methanol/methylene chloride to give 1.1 g of the title compound (63%): 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.28-7.25 (m, 1H); 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.11-7.06 (m, 2H); 7.04-7.01 (m, 2H); 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 6.75 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H); 4.34 (s, 2H); 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.57-2.57 (m, 4H); 1.67-1.61 (m, 4H); 1.48-1.46 (m, 2H).

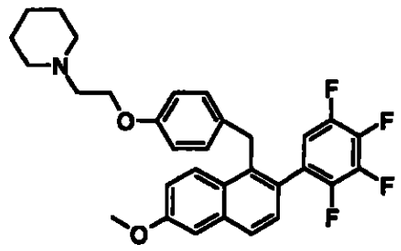
Example 71

6-(3-Fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Charge a flask with 1-(2-{4-[2-(3-fluorophenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (1.1 g, 2.3 mmol) dissolved in 250 mL methylene chloride and chill in ice. Add 6.0 mL of neat boron tribromide in portions with stirring and stir the reaction in ice for one hour then at room temperature for 2 hours. Pour the reaction into a two-phase mixture consisting of saturated sodium bicarbonate and an organic phase of 3/1 chloroform/isopropanol. Extract the compound into the organic phase using a separatory funnel, separate the phases and dry the organic layer over 3Å molecular sieves. Evaporate and purify on a silica column eluting with 3% methanol/methylene chloride. Convert to the hydrochloride salt and lyophilize to yield 650 mg (57%) of the title compound: 1H-NMR (data reported for the free base) ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.32-7.30 (m, 1H); 7.28-7.24 (m, H); 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.04-6.94 (m, 4H); 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.62-6.59 (m, 2H); 4.28 (s, 2H); 4.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.92-2.92 (m, 2H); 2.72-2.64 (m, 4H); 1.74 (d, J = 4.8 Hz, 4H); 1.51-1.51 (m, 2H).

Example 72

1-(2-{4-[6-Methoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (259 mg, 0.49 mmol), bis(pinacolato)diboron (151 mg, 0.59 mmol), bis(tricyclohexylphosphine)palladium (0) (75 mg, 0.11 mmol)and cesium fluoride (764 mg, 5.03 mmol) in 20 mL degassed acetonitrile and heat at 100 °C under nitrogen in a sealed vial. The reaction is complete in 10 minutes. Cool and add 1-bromo-2,3,4,5-tetrafluorobenzene (224 mg, 0.99 mmol) along with 10 mL acetonitrile, seal the vial, purge with nitrogen and heat at 80 °C for 2 hours. Cool, filter and purify on an SCX column eluting with 2N ammonia/methanol. Evaporate the solvent and purify the resulting oil on a silica column eluting with 3% methanol/methylene chloride to give 188 mg of the title compound (73%).

Example 73

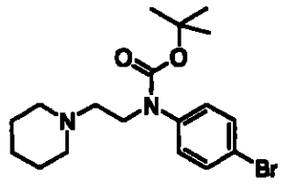
5-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-6-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[6-methoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (180 mg, 0.34 mmol) in 50 mL methylene chloride and chill in ice. Add 2.0 mL boron tribromide and stir in ice for 1 hour. Pour this mixture into a 2-phase mixture consisting of saturated sodium bicarbonate and an organic layer of 3/1 chloroform/isopropanol. Shake in a separatory funnel, separate the organic layer, wash it with brine and dry over molecular sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica column eluting first with pure methylene chloride, then with 3%

methanol/methylene chloride. Repeat the purification to give 45 mg of the free base of the title compound (26%). The free base is converted to the hydrochloride salt by dissolving in acetonitrile, adding HCl and lyophilizing: mass spectrum (ion spray) m/z = 510 (M-Cl).

Preparation 11

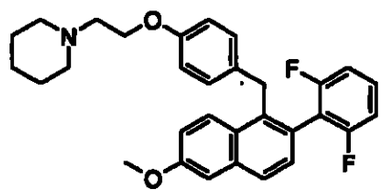
(4-Bromo-phenyl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



Dissolve (4-bromo-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (3.0 g, 11.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL). Add sodium hydride (1.1 g, 27. 6 mmol) and stir at room temperature. Add 1-(2-chloroethylpiperidine) monohydrochloride (3.0 g, 16.5 mmol). Stir overnight at room temperature and then overnight at 60 °C. Cool to room temperature and dilute with ethyl acetate and water. Separate the organic layer and wash the aqueous with ethyl acetate. Combine the organics and wash with saturated aqueous sodium chloride. Dry over magnesium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography using a silica gel column eluting with a linear gradient beginning with dichloromethane and ending with 9 : 1 dichloromethane : methanol to give 1.2 g of the title compound.

Example 74

1-(2-{4-[2-(2,6-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-yl ester (1.50 g, 2.86 mmol) in 50 mL of acetonitrile and add 2,6-difluorophenyl boronic acid (0.90 g, 5.73 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.66 g, 0.57 mmol). Next add potassium phosphate (3.64 g, 17.16 mmol) and heat to 80 °C for one hour. Add Celite and filter. Concentrate the solvent under vacuum to a dark oil, dissolve in methanol and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. Evaporate the solvent to yield 800 mg (58%) of the title compound.

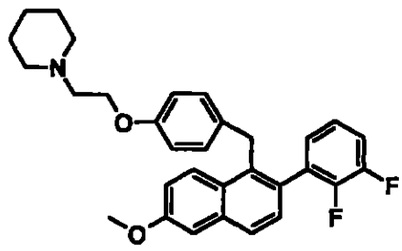
Example 75

6-(2,6-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-(2-{4-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine (800 mg, 1.64 mmol) in 20 mL methylene chloride and cool in an ice bath. To this solution add 2.0 mL boron tribromide (21.2 mmol) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase solution of saturated sodium bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Separate the organic layer, wash with water and dry over 3Å sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 670 mg (86%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base in a 1 :1 mixture of acetonitrile : water. Add an appropriate amount of 5 M hydrochloric acid and lyopholize the mixture to afford the title compound.

Example 76

1-(2-{4-[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine



Using the method described in the preparation of 1-(2-{4-[6-methoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-naphthalen-1-ylmethyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine, prepare the title compound in 49% yield: mass spectrum (ion spray) m/z = 488 (M+H).

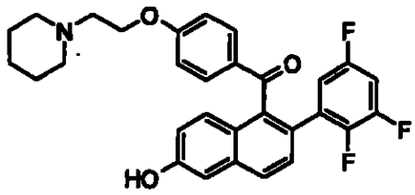
Example 77

6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol hydrochloride

Using the method described in the preparation of 5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-6-(2,3,4,5-tetrafluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride, obtain the title compound in 39% yield: mass spectrum (ion spray) m/z = 474 (M+H).

Example 78

[6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methanesulfonyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (10.0 g, 16.6 mmol) in degassed acetonitrile (100 mL). Add cesium fluoride (13.0 g, 83 mmol) and bis(acetato)bis(triphenylphosphine)palladium (1.2 g, 1.7 mmol) followed by bis(neopentyl glycolato)diboron (4.5, 19.9 mmol) and plunge into a 75 °C oil bath under nitrogen. After 15 minutes, add 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzene (7.0 g, 33.2 mmol) to the reaction and bis(acetato)bis(triphenylphosphine)palladium (500 mg) and stir at 75 °C for 2.5 hours. Cool the reaction to room temperature and filter through celite. Concentrate the filtrate *in vacuo* and redissolve the residue in methanol (100 mL). Add KOH (4 g) and stir at room temperature overnight. Pour the reaction into saturated aqueous ammonium chloride and extract with methylene chloride. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify on 5 SCX columns (loading with methanol and eluting with 2M NH_3 in methanol) to obtain 8.4 g (100%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 506.4 (M+H).

--

Example79

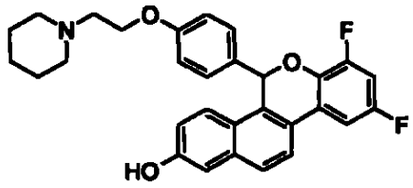
5-[Hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl]-6-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol

Charge a nitrogen-purged flask with (R)-(+)-α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (630 mg, 2.49 mmol), dissolve in 1M BH_3-tetrahydrofuran (THF) (66 mL, 66 mmol) and heat to 45 °C under nitrogen. Dissolve [6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (8.3g, 16.6 mmol) in THF (75 mL) and add dropwise via syringe pump to the borane solution over 2.5 hours. Add ethanolamine (20 mL, 332 mmol) slowly and heat at 45 °C for 2 hours. Pour the reaction into saturated aqueous ammonium chloride and extract twice with methylene chloride. Wash the combined organic layers with water, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Dissolve the residue in methylene chloride (20 mL) and allow to slowly precipitate. Collect the precipitate to yield 4.3 g (51%) of the title compound in >99% ee. Purify the mother liquor over silica gel (eluting with 1 to 6% methanol in methylene

chloride) to yield 2.0 g (75% total yield) of the title compound in 91% ee. Mass spectrum (ion spray): m/z = 508.3 (M+H).

Example 80

7,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Dissolve 5-[hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl]-6-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol (4.3 g, 3.0 mmol) in dry THF (85 mL). Add KOtBu (2.4 g, 21.3 mmol) and stir at room temperature for 3 hours. Pour into saturated aqueous ammonium chloride and extract twice with methylene chloride. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to yield 3.7 g (90%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 488.2 (M+H). The mixture is purified by chiral chromatography (conditions P). The two isomers eluted with retention times of 6.9 and 8.6 minutes.

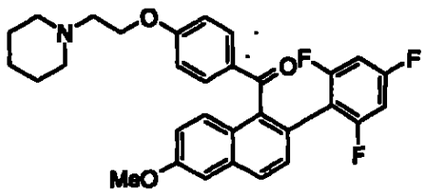
Example 81

7,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride salt

Dissolve 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol (1.6 g, 3.3 mmol) in methylene chloride (20 mL). Add 2M HCl in ether (3.3 mL, 6.6 mmol) and concentrate *in vacuo*. Dissolve the residue in methylene chloride (5 mL) and add dropwise to vigorously stirred ether (30 mL). Filter the precipitate and dry in a 50 °C vacuum oven overnight to obtain 1.5 g (87%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 488.3 (M+H-HCl).

Example 82

[6-Methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (752 mg, 1.4 mmol), 2,4,6-trifluorophenylboronic acid (493 mg, 2.8 mmol), potassium phosbate (1.8 g, 8.4 mmol)) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (324 mg, 0.3 mmol) in dry dimethylformamide (DMF, 25 mL) and heat at 100 °C for 20 minutes. Purify reaction on an SCX column to yield 674 mg (93%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 520.2 (M+H).

Alternatively, combine trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (1.93 g, 3.60 mmol), cesium fluoride (5.0 g, 33 mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (1.0 g, 4.4 mmol), bis(tricyclohexylphosphine)palladium (0.50 g, 0.75 mmol) and acetonitrile (50 mL). Heat the mixture to 90 °C for 20 minutes to obtain a dark-colored solution. Add 2-bromo-1,3,5-trifluoro-benzene (5 g, 23.7 mmol) and heat at 90 °C for 2 hours. Add bis(tricyclohexylphosphine)palladium (0.50 g, 0.75 mmol) and 2-bromo-1,3,5-trifluoro-benzene (5.0 g, 23 mmol)and heat at 90 °C for 4 hours. Cool to room temperature and filter through a pad of celite and evaporate the solvent. Purify the residue over silica gel, eluting the material with methanol in dichloromethane (0 to 5%), to give 1.30 g (67%) of title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=520.2 (M+H).

Example 83

[6-Hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen 1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (670 mg, 1.3 mmol) in dichloromethane (10 mL). Cool to 0 °C, add 2M HCl (1.3 mL, 2.6 mmol) and stir at room temperature for 15 minutes. Concentrate *in vacuo*. Redissolve the salt in dichloromethane (10 mL) and cool to 0 °C. Add borontribromide (1.1 g, 3.9 mmol) dropwise and bring to room temperature. Stir reaction for 1.5 hours and pour reaction mixture onto ice, saturated sodium bicarbonate (10 mL) and methanol (10 mL). Extract with dichloromethane, combine extracts and wash with water and saturated sodium bicarbonate. Dry with sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 454 mg (70%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 506.3 (M+H).

Alternatively, dissolve [6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (1.90 g, 3.67 mmol) in dichloromethane (10 ml). Add 2 M HCl in diethyl ether (4.0 mL, 80 mmol). Concentrate the slurry and dry *in vacuo*. Dilute the residue in dichloromethane (30 ml) and blanket with nitrogen. Cool the solution to 0 °C with an external ice bath. Add boron tribromide (1 mL, 11 mmol). After 60 minutes, pour the reaction mixture into a mixture of ice (20 g), methanol (10 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (20 mL). Extract with dichloromethane (100 mL). Separate the layers, wash the organic layer with brine (20 mL), dry with magnesium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue over silica gel, eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%), to give 1.6 g (87%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=506.2 (M+H).

Example 84

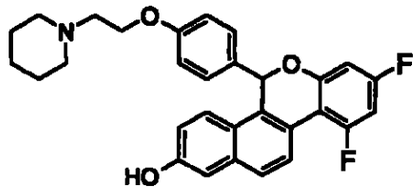
5-[Hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl]-6-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol Hydrochloride

Dissolve [6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen 1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (728 mg, 1.4 mmol) in THF (85 mL) and cool to 0 °C. Add 1M lithium aluminum hydride in THF (5.8 mL, 5.8 mmol) and bring to room temperature. Heat the reaction to reflux for 30 minutes. Cool reaction and pour onto ice/chloroform to form a suspension. Add 6N HCl dropwise to obtain a pH of 1. Extract with 20% isopropyl alcohol in chloroform. Wash organic layer with brine, dry, filter, and concentrate *in vacuo* to yield 730 mg (100%) of the title compound. HPLC R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient: 5 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 2.41 (100%); mass spectrum (ion spray): m/z = 508.3 (M+H).

Alternatively, add (R)-(+)-α,α-diphenylprolinol (83 mg, 0.33 mmol) to a mixture of 1M borane in THF (8 mL, 8 mmol) and THF (8 mL) at 45 °C. Dissolve [6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone(0.83 g, 1.6 mmol) in THF (5 mL) and add to the reaction mixture over 3 hours via a syringe pump at 45 °C. Cool to 0 °C and add 2-amino-ethanol (1.0 mL, 16 mmol) dropwise. Heat at 45 °C for 30 minutes. Wash the mixture with water (10 mL) and extract aqueous phase with ethyl acetate (20 mL). Combine the organic layers and wash with brine. Dry with magnesium sulfate and concentrate *in vacuo*. Purify the residue over silica gel, eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%), to give 804 mg (97%) of enantiomerically enriched title compound: mass spectrum (ion spray) m/z=508.2 (M+H).

Example 85

8,10-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Dissolve 5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-6-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol hydrochloride (730 mg, 1.4 mmol) and potassium tert-butoxide (5.36 mg, 4.8 mmol) in dry DMF (25 mL) and heat at 50 °C for 10 minutes. Cool reaction and pour onto ice/ethyl acetate. Separate organic layer and wash with 10% aqueous lithium chloride. Dry, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-6% gradient of methanol in dichloromethane to yield 532 mg (76%) of the title compound.

Alternatively, dissolve enantiomerically enriched 5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-6-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol (804 mg, 1.59 mmol) in DMF (10 mL). Add potassium *tert*-butoxide (532 mg, 4.75 mmol). Heat at 50 °C for 2 minutes. Pour the reaction mixture into ice (5 g). Extract with ethyl acetate (100 mL). Separate the layers and wash the organic layer with 10% aqueous lithium chloride solution (20 mL x2). Dry with magnesium sulfate and concentrate in vacuo. Purify the residue over silica gel, eluting the material with a step gradient of methanol/dichloromethane (0 to 10%), to give the enantiomerically enriched title compound.

Example 86

8,10-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride salt

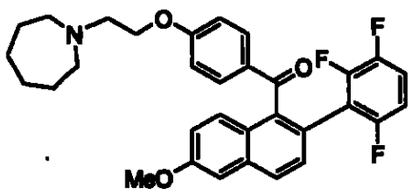
Dissolve 8,10-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol (532 mg, 1.1 mmol) in dichloromethane (10 mL) and add 2M HCl (1.1 mL, 2.2 mmol) and stir for 10 minutes. Concentrate *in vacuo* to yield 536 mg (100%) of the title

compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 488 (M+H-HCl). Separate the racemate into its constituent enantiomers by chiral chromatography. Conditions: Column: Chiralcel OD 4.6 x 150mm; Eluent: 0.2% DMEA, 5% MeOH,10% 3A Alcohol in Heptane.

Alternatively, dissolve enantomerically enriched free base in diethyl ether (4 mL), ethyl acetate (1 mL) and methanol (0.5 mL) and cool to 0 °C. Add 2M HCl in diethyl ether (2 mL, 20 mmol). Concentrate the slurry and dry in vacuo to give enantiomerically enriched title compound (480 mg, 58% yield): mass spectrum (ion spray) m/z=488.3 (M-Cl).

Example 87

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone



Couple trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (1.48 g, 2.67 mmol) with 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benzene (1.13 g, 5.35 mmol) in a procedure similar to the preparation of [6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 660 mg (46%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 534.4 (M+H).

Example 88

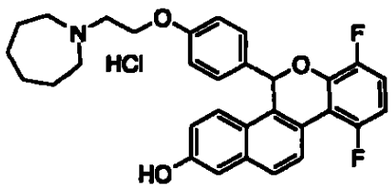
[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone

Demethylate [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (0.66 g, 1.24 mmol) with BBr_3 in a procedure similar to the preparation of [6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-

piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 530 mg (82%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 520.3 (M+H-HCl).

Example 89

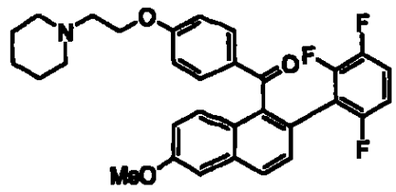
5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-7,10-difluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride salt



Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (529 mg, 1.02 mmol) in dioxane (205 mL). Flush the flask with N_2, then add $LiBHEt_3$ (4.1 mL, 4.1 mmol, 1.0 M in THF). Stir the reaction at room temperature for one hour then heat the reaction to 100 °C. Continue to heat the reaction for 4 hours then cool it to room temperature. Add saturated NH_4Cl solution (200 mL) and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). Combine the organic layers and dry with Na_2SO_4, filter, concentrate and purify by flash column chromatography (silica gel, 2-8% methanol (MeOH)-NH_4OH (10/1, v/v)/ CH_2Cl_2) to give 401 mg (79%) of product. Dissolve the above product (401 mg, 0.80 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL), and cool it to -78°C. Add HCl (0.8 mL, 2.0 M in Et_2O), and stir the solution for 10 minutes. Remove the solvent under reduced pressure. Dry the resulting solid at 40 °C, overnight, *in vacuo* to give 432 mg (100%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 502.3 (M+H-HCl).

Example 90

[6-Methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Couple trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (1.81 g, 3.37 mmol) with 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benzene (1.42 g, 6.75 mmol) in a procedure similar to the preparation of [6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 0.79 g (45%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 520.3 (M+1).

Example 91

[6-Hydroxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Demethylate [6-methoxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (0.79 g, 1.52 mmol) with BBr_3 in a procedure similar to the preparation of [6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give 0.67 g (88%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 506.3 (M+H).

Example 92

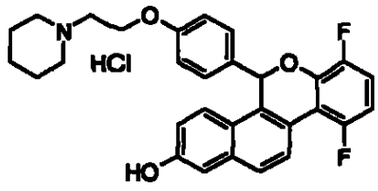
5-{Hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-6-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol

Add (R)-(+)-α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (0.06 g, 0.24 mmol) to a solution of BH_3-THF (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M in THF) in THF (10 mL) under a slow N_2 purge with stirring. Heat the solution to 45 °C. Add dropwise a solution of [6-hydroxy-2-(2,3,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (0.60g, 1.20 mmol) in dry THF (25 mL) with syringe pump over 1.5 hours at 45 °C. Continue to heat the reaction for another hour at 45 °C then cool it to room temperature.

Add ethanolamine (0.66 g, 10.8 mmol), and continue to stir the mixture over night. Add water (200 mL) and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (3 × 200 mL). Combine the organic layers and dry with Na_2SO_4, filter, concentrate and purify by flash column chromatography (silica gel, 2-8% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/ CH_2Cl_2) to give 0.58 g (96%) of the title compound.

Example 93

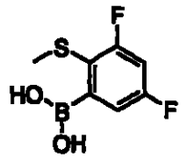
7,10-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride



Dissolve 5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-6-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol (0.58 g, 1.14 mmol) in dry DMF (20 mL). Add t-BuOK (0.39 g, 3.43 mmol) with stirring. Flush the flask with N_2, then heat the reaction mixture to 50 °C. Continue to heat the reaction mixture for 20 minutes then cool it to room temperature. Add saturated NH_4Cl solution (100 mL), and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). Combine the organic layers and dry with Na_2SO_4, filter, concentrate and purify by flash column chromatography (silica gel, 2-8% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/ CH_2Cl_2) to give 0.56 g (99%) of the free base of title compound. Dissolve the free base (0.56 g, 1.14 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), and cool it to –78 °C. Add HCl (1.20 mL, 2.0 M in Et_2O), and stir the solution for 10 minutes. Remove the solvent under reduced pressure. Dry the solid at 40 °C, overnight, *in vacuo* to give 0.60 g (100%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 488.2 (M-Cl).

Preparation 12

3,5-Difluoro-2-methylsulfanyl-benzene boronic acid

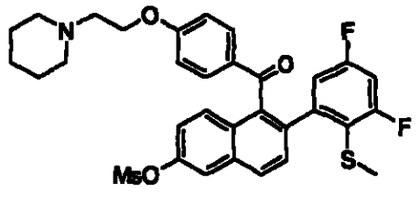


Dissolve 2-bromo-4,6-difluoroaniline (40 g, 192 mmol) in methyldisulfide (250 mL) and heat to 75 °C under nitrogen. Add isoamyl nitrite (67 mL, 500 mmol) dropwise via an addition funnel trough a reflux condenser (~1 drop/sec). Large exotherm may occur if addition is too fast. After addition is complete, heat the reaction to 95 °C for 1 hour and cool to room temperature and concentrate *in vacuo*. Purify dark brown residue via silica gel chromatography eluting with hexanes to yield 30.3 g of 1-bromo-3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-benzene (66%).

Charge a flask with isopropyl magnesium chloride (145 mL, 2M in THF, 290 mmol) and dilute with tetrahydrofuran (150 mL) and heat to 40 °C under nitrogen. Add 1-bromo-3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-benzene (28 g, 117 mmol) slowly over 5 minutes. After 30 minutes, cool the reaction to 0 °C and add trimethylborate (46 mL, 410 mmol) diluted with tetrahydrofuran (100 mL) via an addition funnel over 5 minutes. Partition the resulting gelatinous mixture between methylene chloride and 1N HCl. Acidify the aqueous layer to pH~1 (if needed) and vigorously stir the biphasic mixture until all solids are dissolved. Separate the organic layer. Dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Triturate with hexanes and filter to yield 14.7 g (61%) of the title compound.

Example 94

Methanesulfonic acid 6-(3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methanesulfonyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (8.8 g, 14.6 mmol) and 3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-benzene boronic acid (9.0 g, 42 mmol) and flush with nitrogen. Dissolve solids in degassed dioxane (240 mL). Add 2M sodium carbonate (120 mL) and $Pd(PPh_3)_4$ (6.7 g, 5.9 mmol). Plunge into 110 °C oil bath and stir vigorously. After 30 minutes, cool the reaction to room temperature and filter off solids. Partition the filtrate between water and methylene chloride. Wash the organic layer with water twice, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify the residue over silica gel, eluting with 1 to 2% methanol in methylene chloride, to yield 8.0 g (90%) of the title compound. LCMS R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 25 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 3.18 min (99%); mass spectrum (ion spray): m/z = 612.3 (M+H).

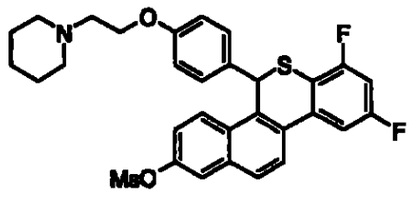
Example 95

Methanesulfonic acid 6-(3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-naphthalen-2-yl ester

Charge a flask with (S)-α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (253 mg, 1.0 mmol) and purge flask with nitrogen. Dilute with 1M borane in THF (43 mL, 43 mmol) and heat to 45 °C under nitrogen. Dissolve methanesulfonic acid 6-(3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (6.5g, 10.6 mmol) in THF (40 mL) and add to the catalyst solution via syringe pump over 2 hours. After complete addition, add ethanolamine (12.8 mL, 212 mmol) slowly and heat at 45 °C for 3 hours. Cool the reaction to room temperature and pour into saturated aqueous ammonium chloride. Extract with methylene chloride, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify over silica gel eluting with 3% methanol in methylene chloride to yield 7.4 g (93%) of the title compound (60:40 mixture of diastereomers). LCMS R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 25 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 2.91 and 2.94 min (100%); mass spectrum (ion spray): m/z = 614.2 (M+H).

Example 96

Methanesulfonic acid 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-yl ester



Dissolve methanesulfonic acid 6-(3,5-difluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-naphthalen-2-yl ester (7.4 g, 12 mmol) in dry methylene chloride (200 mL) and purge with nitrogen. Add triethylamine (8.3 mL, 60 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (4.6 mL, 60 mmol). After 30 minutes, pour reaction into water and extract with methylene chloride. Wash organic layer with water, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify over silica gel, eluting with 0 to 3% methanol in methylene chloride, to yield 5.2 g (74%) of the title compound. LCMS R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 25 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 3.34 min (100%); mass spectrum (ion spray): m/z = 582.2 (M+H).

Example 97

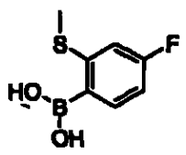
7,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-ol hydrochloride salt

Dissolve methanesulfonic acid 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-yl ester (5.2 g, 9.0 mmol) in methanol (150 mL). Add potassium hydroxide (5.0 g, 90 mmol) and stir at room temperature. After 4 hours pour into saturated aqueous ammonium chloride and extract with methylene chloride. Dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Dissolve residue in methylene chloride (90 mL) and add 2M HCl in ether (9 mL, 18 mmol). Concentrate *in vacuo* to yield 4.8 g (99%) of the title compound. LCMS R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0%

isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 15 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 3.21 min (100%); mass spectrum (ion spray): m/z = 504.3 (M+H). Chiral HPLC: 87%.

Preparation 13

2-Methylsulfanyl-4-fluoro-benzene boronic acid

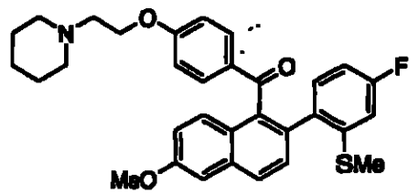


Dissolve 2-bromo-5-fluoroaniline (25g, 131 mmol) in methyldisulfide (220 mL) and heat to 75 °C under nitrogen. Add isoamyl nitrite (46 mL, 342 mmol) dropwise via an addition funnel trough a reflux condenser (~1 drop/sec). Large exotherm may occur if addition is too fast. After addition is complete heat the reaction to 95 °C for 1 hour and cool to room temperature and concentrate *in vacuo*. Purify residue twice via silica gel chromatography eluting with hexanes to yield 22 g of 1-bromo-4-fluoro-2-methylsulfanyl-benzene (76%).

Dissolve 1-bromo-4-fluoro-2-methylsulfanyl-benzene (22 g, 99.6 mmol) in dry THF (500 mL) and cool to –78 °C under nitrogen. Add butyl lithium (2.5M in hexanes, 48 mL, 120 mmol) slowly and stir for 10 minutes after complete addition. Add trimethyl borate (22 mL, 200 mmol) and warm to room temperature. Pour into 0.1 M NaOH and extract with ether. Acidify the aqueous layer to pH 2 with concentrated HCl. Extract with ether, dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to yield 15.4 g (83%) of the title compound.

Example 98

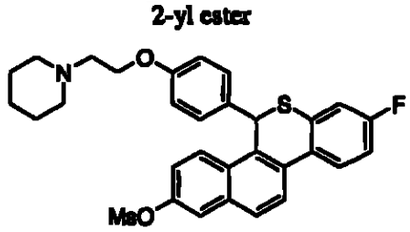
Methanesulfonic acid 6-(4-fluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methanesulfonyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (10.0 g, 16.6 mmol), 2-methylsulfanyl-4-fluoro-benzene boronic acid (7.7 g, 41.6 mmol), palladium acetate (371 mg, 1.66 mmol), tricyclohexylphosphine (700 mg, 2.5 mmol) and cesium fluoride (13 g, 83 mmol) and purge with nitrogen. Dilute with degassed acetonitrile (150 mL) and plunge into an 80 °C oil-bath. Cool to room temperature after 1.5 hours and filter through celite and concentrate *in vacuo*. Partition the residue between methylene chloride and saturate aqueous sodium bicarbonate. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate. Purify the residue over a silica gel column, eluting with 2% methanol in methylene chloride, to yield 9.0 g (92%) of the title compound. LCMS R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 25 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 2.92 min (95%); mass spectrum (ion spray): m/z = 594.3 (M+H).

Example 99

Methanesulfonic acid 8-fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-yl ester



Charge a flask with (s)-(-)-α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (380 mg, 1.5 mmol), dissolve with 1M borane in THF (60 mL, 60 mmol), purge with nitrogen and heat to 45 °C. Dissolve methanesulfonic acid 6-(4-fluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (9.0 g, 15.1 mmol) in dry THF (80 mL) and add to the borane solution via syringe pump over 2 hours. After the addition is complete, add ethanolamine (18.2 mL, 300 mmol) and stir at 45 °C for 3 hours. Pour the reaction into saturated aqueous ammonium chloride and extract with methylene chloride. Dry over sodium sulfate, filter and concentrate to a beige foam. Dissolve the crude foam in dry THF (150 mL). Add triethylamine (12.4 mL, 90 mmol) and methanesulfonyl chloride (7.0 mL, 90 mmol) and heat to reflux under nitrogen. Add more methanesulfonyl chloride (0.45 mL, 5.8 mmol) after 2 hours to drive the reaction to completion. Pour the reaction into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract twice with methylene chloride. Dry the combined organic layers with sodium sulfate, filter and concentrate. Purify the residue on silica gel (0% to 4% methanol in methylene chloride) to yield 7.5 g (88%) of the title compound. HPLC R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 25 to 95% B. Purity @ 254 nm) = 2.96 min (100%); mass spectrum (ion spray): m/z = 564.3 (M+H).

Example 100

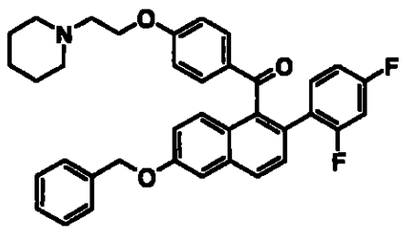
8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-ol hydrochloride

Dissolve methanesulfonic acid 8-fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-yl ester (7.5 g, 13.3 mmol) in methanol (130 mL), add potassium hydroxide (7.5g, 133 mmol) and stir at room temperature over night. Pour the reaction into saturated aqueous ammonium chloride and extract with methylene chloride. Dry organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Dissolve the resultant residue in methylene chloride (50 mL) and add 2M HCl in ether (10 mL). Remove the solvent *in vacuo* and redissolve in methylene chloride (10 mL). Add slowly to vigorously stirred ether. Collect the resulting precipitate and place in a 50 °C vacuum oven overnight to yield 5.7 g (82%) of the title compound. HPLC R_t (0.01% heptafluorobutyric acid:1.0% isopropylalcohol:water is mobile phase A and 0.01% heptafluorobutyric

acid:1.0% isopropylalcohol:acetonitrile is mobile phase B; gradient method 30 to 95% B, Purity @ 254 nm) = 2.06 min (100%); mass spectrum (ion spray): m/z = 486.3 (M-Cl). Chiral HPLC: 84%ee.

Example 101

[6-Benzyloxy-2-(2,4-difluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Add trifluoromethanesulfonic acid 6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (0.45 g, 0.73 mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (0.18 g, 0.81 mmol), bis(tricyclohexylphosphine)palladium(0) (0.098 g, 0.15 mmol) and acetonitrile (7.5 mL) to a round bottom flask. Stir at ambient temperature for approximately 5 minutes to dissolve most of the reagents. Add cesium fluoride (1.00 g, 6.61 mmol), place the flask in a 90 °C oil bath, and stir under nitrogen for 2-3 minutes. Now add 1-bromo-2,4-difluorobenzene (0.174 mL, 1.54 mmol) and stir for 20 minutes. At this time add more 1-bromo-2,4-difluorobenzene (0.06 mL, 0.53 mmol) and continue stirring the reaction for 2 hours at 90°C. At this time add more 1-bromo-2,4-difluorobenzene (0.05 mL, 0.44 mmol) and continue stirring for another 2 hours. Cool the reaction to ambient temperature and then filter it through a pad of Celite. Rinse the pad with ample, hot ethyl acetate. Wash the filtrate in a separatory funnel with 50% aqueous sodium carbonate, saturated aqueous ammonium chloride, H_2O and brine; then dry (sodium sulfate) and evaporate it *in vacuo*. Load resulting material onto an SCX column, wash with dichloromethane, 50% dichloromethane/methanol, elute with ammonia solution (2N NH_3 in methanol) and remove solvent under vacuum. Purify the resulting residue by flash chromatography (silica gel; 1.5%-3% methanol gradient in dichloromethane) to provide 0.245 g (58%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 578 (M+H).

Example 102

[2-(2,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (12.4g, 23.0 mmol) and 2,4-difluorophenylboronic acid (7.0 g, 46.0 mmol) in degassed dimethoxyethane (620 mL). Add 2M aqueous sodium carbonate (73 mL, 145 mmol) and stir at room temperature under nitrogen for 5 minutes. Add palladium(II) acetate (520 mg, 2.3 mmol) and triphenylphosphine (1.2 g, 4.6 mmol) and plunge into a 85 °C oil bath. Stir for 40 minutes and cool to room temperature. Pour into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract twice with methylene chloride. Dry the combined organic layers with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the resultant oil with SCX columns (load in methanol, elute with 2M NH_3/MeOH) to yield 10.8 g (93%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 502.3 (M+H).

Example 103

[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxynaphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (10.8 g, 21.5 mmol) in methylene chloride (200 mL). Add 2M HCl in ether (21.5 mL, 43 mmol) and concentrate *in vacuo*. Redissolve the foam in methylene chloride (200 mL) and cool to 0 °C under nitrogen. Slowly add boron tribromide (10.1 mL, 107 mmol) and stir at 0 °C for 30 minutes. Slowly pour into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract with 20% IPA in chloroform. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to yield 10.5 g (100%) of the title compound.

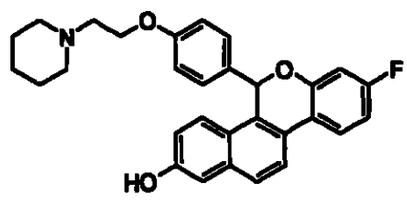
Example 104

6-(2,4-difluoro-phenyl)-5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-naphthalen-2-ol

Dissolve [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (3.3 g, 6.8 mmol) in dry THF (100 mL) and stir under nitrogen. Slowly add lithium aluminum hydride (0.9 g, 24 mmol) and heat to reflux. Cool to room temperature after 30 minutes and quench excess $LiAlH_4$ with slow addition of ice. Dilute with water and adjust the pH to 7 with 1M HCl. Extract five times with 20% IPA in chloroform. Dry the combined organic layers with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to yield 3.4 g (100%) of the title compound.

Example 105

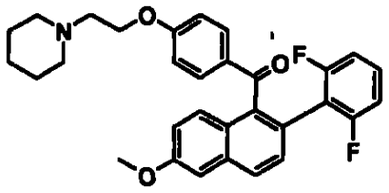
8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Dissolve 6-(2,4-difluoro-phenyl)-5-{hydroxy-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl}-naphthalen-2-ol (3.4g, 7.0 mmol) in dry DMF (70 mL). Slowly add sodium hydride (440 mg, 18 mmol) and plunge into a 140 °C oil bath for 30 minutes. Cool to room temperature and pour into water. Adjust the pH to 7 and extract three times with methylene chloride. Wash combined organic layers with water, dry with sodium sulfate, filter and concentratel. Triturate with ether to yield 2.2 g (69%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 470.3 (M+H).

Example 106

[2-(2,6-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.0 g, 3.7 mmol), 2,6-difluorophenyl boronic acid (1.17 g, 7.4 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (855 mg, 0.74 mmol) and potassium phosphate (4.7 g, 22.2 mmol) add 100 mL of dry DMF and heat under nitrogen at 100 °C for two hours. Cool the reaction and filter. Purify on an SCX column eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a gradient of 0-10% methanol/methylene chloride. The yield is 1.5 g (81%). 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H); 6.74 (s, 2H); 4.11-4.08 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 2.49-2.49 (m, 4H); 1.63-1.58 (m, 4H); 1.47-1.44 (m, 2H).

Example 107

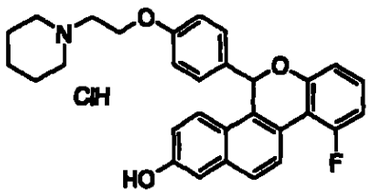
[2-(2,6-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [2-(2,6-difluorophenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-methanone (1.5 g, 3.0 mmol) in 500 mL methylene chloride and chill in ice. To this solution add boron tribromide (6.0 mL, 63 mmol) in portions with swirling between additions. Allow to come to room temperature and stir for one hour. Pour into a two-phase system consisting of an organic layer of 3/1 chloroform/isopropanol and an aqueous layer of saturated sodium bicarbonate. Separate the phases and dry the organic

layer using 3Å molecular sieves. Purify on a silica column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 600 mg (44%) of the title compound.

Example 108

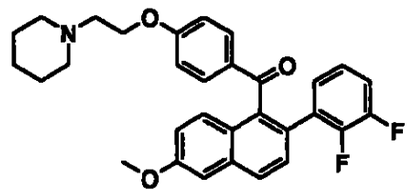
10-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride



Charge a flask with 100 mL of dioxane and add 1 M borane-THF (5.0 mL, 5.0 mmol) under nitrogen followed by R-Methyl CBS reagent (51 mg, 0.18 mmol) and heat the mixture to 45 °C. Prepare a solution of [2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (580 mg, 1.19 mmol) in 200 mL dioxane and add this to the reaction mixture dropwise over one hour. Monitor the reaction by LC/MS and continue heating until complete (about two hours). Add to this reaction 20 mL of 1.0 M lithium triethylborohydride and heat at 95 °C for 24 hours or until reaction is complete by LC/MS. Cool the reaction and quench with isopropanol. Evaporate the solvent and partition between a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol and saturated sodium bicarbonate. Separate the organic layer and dry over 3Å molecular sieves. Purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. The yield is 460 mg (82%). Convert to HCl salt: 1H-NMR (Free base CD_3OD, 400 MHz) δ8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.02-6.89 (m, 5H); 6.67-6.57 (m, 4H); 3.84-3.79 (t, 2H); 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.36-2.36 (m, 4H); 1.52-1.46 (m, 4H); 1.37-1.35 (m, 2H).

Example 109

[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.0 g, 3.7 mmol), 2,3 difluorophenyl boronic acid (1.17 g, 7.4 mmol) palladium dichloride bis(triphenylphosphine) (518 mg, 0.74 mmol) and cesium fluoride (5.06 g, 33.3 mmol) and add 250 mL degassed acetonitrile. Heat the mixture at 85 °C for two hours, cool the reaction and filter off any solids. Purify on an SCX column eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 1.3 g (70%) of the title compound: 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.54 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 3H); 7.43 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.09 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H); 7.05-6.92 (m, 3H); 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 2.50-2.50 (m, 4H); 1.62-1.57 (m, 4H); 1.48-1.43 (m, 2H).

Example 110

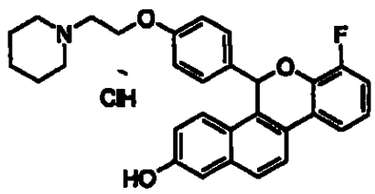
[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Charge a flask with [2-(2,3-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (1.3 g, 2.6 mmol) and add 200 mL methylene chloride followed by 25 mL of HCl in ether (1 M) and evaporate to dryness. Dissolve the solid in 200 mL methylene chloride and chill the solution in ice. Add to this solution boron tribromide (4.0 mL, 42.4 mmol) with swirling. Stir the dark solution at room temperature for 1 hour at which point all the starting material is gone. Pour this into a

two phase mixture consisting of saturated sodium bicarbonate aqueous phase and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol organic phase and extract using a separatory funnel. Separate the organic phase and dry over 3Å molecular sieves. Purify on a silica column eluting with 0-10% methanol/methylene chloride, collecting the first fraction that contains the product to give 400 mg of the title compound (32%).

Example 111

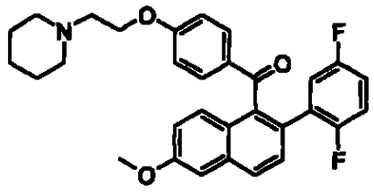
7-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride



Charge a flask with R-methyl CBS reagent (50 m, 0.18 mmol) dissolved in 100 mL dioxane and warm to 45 °C. Dissolve [2-(2,3-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (400 mg, 0.82 mmol) in 100 mL of dioxane and add dropwise to the reaction mixture over a two hour period. Continue heating at 45 °C under nitrogen overnight and add lithium triethylborohydride (15 mL of 1.0 M solution in THF, 15 mmol) and heat reaction to 100 °C for 24 hours. Cool the reaction mixture and add 25 mL of isopropanol to quench the reaction. Evaporate the reaction to an oil and add saturated sodium bicarbonate and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Extract in a separatory funnel and remove the organic layer. Dry the organic layer over 3Å molecular sieves, evaporate to a paste and purify on a silica column eluting with 0-10% methanol/methylene chloride. Convert the isolated product to the HCl salt using HCl in ether to give 145 mg (35%) of the title compound. The two enantiomers are separated using chiral chromatography (Conditions D). The preferred isomer eluted second with a retention time of 16.5 minutes (98 mgs).

Example 112

[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Add trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (552 mg, 1.0 mmol), 2,6-difluorophenyl boronic acid (320 mg, 2.0 mmol), trans dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II (70 mg, 0.1 mmol) and cesium fluoride (1.3 g, 8.6 mmol) to a 20 mL vial along with 8.0 mL degassed acetonitrile. Seal the vial with a septum and purge with nitrogen gas. Heat the mixture with stirring at 80 °C for three hours. Cool, filter and purify on an SCX column, eluting with 2N ammonia/methanol. The compound is further purified on a silica gel column, eluting with a 0-5% 2N ammonia in methanol/methylene chloride gradient. The yield is 260 mg (50%).

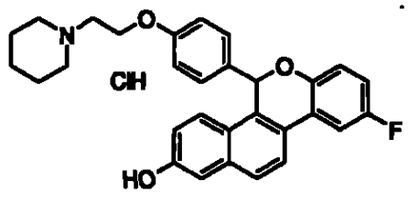
Example 113

[2-(2,5-Difluorophenyl)-6-hydroxynaphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Convert [2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (1.8 g, 3.5 mmol) to the hydrochloride salt and dissolve it in 300 mL methylene chloride. Chill the mixture in ice and slowly add boron tribromide (5.0 mL, 53.0 mmol) with swirling. Allow the mixture to come to room temperature and stir for two hours. Add to this mixture acetonitrile (1.5 mL) slowly and with stirring which produces an orange precipitate. Pour the mixture into saturated sodium bicarbonate with stirring, separate the organic layer and dry with molecular sieves to give 1.5 g of the title compound (86%).

Example 114

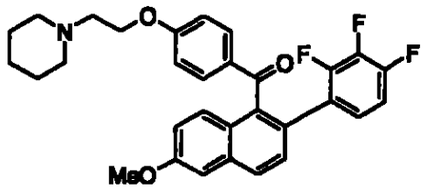
9-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride



Charge a flask with (R)-(+)-α, α, diphenylprolinol (76.2 mg, 0.3 mmol) dissolved in a mixture of 24 mL of a 1.0 M solution of borane/THF and 500 mL THF and heat to 45 °C. Add to this, via syringe pump over 8 hours, a solution of [2-(2,5-difluorophenyl)-6-hydroxynaphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (1.5 g, 3.0 mmol) dissolved in 100 mL THF. Continue heating for two hours after complete addition and add 6.0 grams of potassium *t*-butoxide, and continue heating for two hours, then raise the temperature to 60 °C and heat for another five hours. Quench the reaction by cautiously adding saturated sodium bicarbonate solution. Evaporate most of the organic layer under vacuum and add a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol and extract in a separatory funnel. Separate the layers and dry the organic layer over 3Å molecular sieves. Evaporate the solvent to yield 1.0 g of impure product. Purify on a silica gel column eluting with 1.5% 2N ammonia/methanol/methylene chloride to give 620 mg (43%) of a product mixture that contained both enantiomers. The enantiomers are further purified and separated on a chiral column using a ChiralPak AD column, 4.6 X 250 mm using an eluent of 100 % ethanol containing 0.2 % dimethylethylamine and a flow rate of 1.0 ml/min. The preferred isomer (the 2nd to elute) is converted to the HCl salt yielding 330 mg of final product (23%).

Example 115

[6-Methoxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a round bottom flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.13 g, 4.0 mmol), 2,3,4-trifluorophenyl boronic acid (1.0 g, 5.7 mmol), trans-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II, (561 mg, 0.8 mmol) and cesium fluoride (5.5 g, 36 mmol) and add 50 mL of acetonitrile. Heat the mixture at 80 °C for 4 hours. Cool and filter the mixture and purify on an SCX column, eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica column eluting with 2% 2N ammonia/methanol/methylene chloride. The yield is 880 mg (43%): 1H-NMR (CD3OD, 400 MHz) δ7.93 (d, J = 8.8Hz, 1H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 3H); 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.07 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H); 6.96-6.87 (m, 2H); 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 2H); 4.10-4.07 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 2.72-2.69 (t, 2H); 2.48-2.48 (m, 4H); 1.61-1.55 (m, 4H); 1.46-1.43 (m, 2H).

Example 116

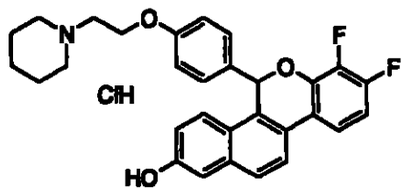
[6-hydroxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone

Dissolve [6-methoxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (880 mg, 1.69 mmol) in 100 mL methylene chloride and chill in ice. Add 4.0 mL of neat boron tribromide with swirling and stir in the ice bath for 30 minutes. Allow the mixture to come to room temperature and stir for an additional 1 hour. Carefully pour the mixture into a two-phase system consisting of saturated sodium bicarbonate solution and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Separate the organic

layer, dry over 3Å molecular sieves and evaporate to give 800 mg of slightly impure product. Purify on a silica gel column eluting with 3% methanol/methylene chloride to give 635 mg (74%) of the title compound.

Example 117

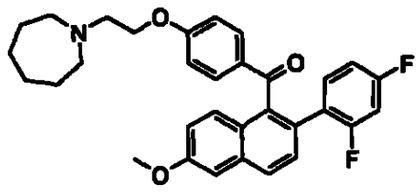
7,8-Difluoro-5- [4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride



Charge a flask with [6-hydroxy-2-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (620 mg, 1.23 mmol) and add 250 mL dioxane. Start stirring and add to this 20 mL of a 1.0 M solution of lithium triethylborohydride in THF at room temperature. Stopper flask and stir for one hour. Heat the flask to 90 °C under nitrogen and follow reaction by LC/MS. Heat the reaction for a total of 18 hours. Pour the reaction into 300 mL of a mixture of 3/1 chloroform/isopropanol and 300 mL of saturated sodium bicarbonate solution. Separate the organic layer and dry over 3Å molecular sieves. Evaporate to dryness and purify on a silica gel column eluting with 3% methanol/methylene chloride. Evaporate and convert to the hydrochloride salt using acetonitrile/water with 1N HCl and lyophilize. The yield is 295 mg (46%). 1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ7.90-7.87 (m, 1H); 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.59-7.55 (m, 1H); 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.11-7.05 (m, 3H); 6.88-6.83 (m, 1H); 6.81-6.75 (m, 2H); 4.10-4.07 (m, 2H); 2.93-2.91 (m, 2H); 2.71-2.71 (m, 4H); 1.67-1.63 (m, 4H); 1.51-1.50 (m, 2H). The racemic compound is purified using chiral chromatography using chiral chromatography (conditions O). The two isomers eluted with retention times of 5.2 and 7.4 minutes.

Example 118

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Couple trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (1.4 g, 2.5 mmol) and 2,4-difluorophenyl boronic acid (1.2 g, 7.6 mmol) by the procedure used to prepare [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to give yields 1.1 g (85%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 516.3 (M+H).

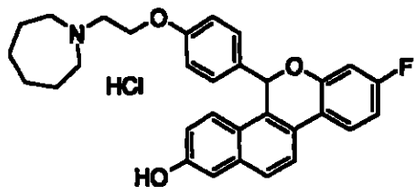
Example 119

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone

By the standard demethylation procedure found in the preparation of [2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone, [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (1.1 g, 2.1 mmol) is demethylated with BBr_3 (1.0 mL, 10.5 mmol) to afford crude product. Purify on silica gel (0% to 5% methanol in methylene chloride) to yield 790 mg (75%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 502.3 (M+H).

Example 120

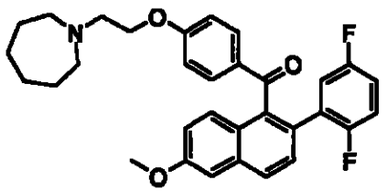
5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-fluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride



Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone (760 mg, 1.5 mmol) in dioxane (30 mL) and add $LiBEt_3H$ (1M in THF, 4.5 mL, 4.5 mmol) dropwise. Stir at room temperature for 30 minutes then plunge into a 100 °C oil bath for 5 hours. Cool to room temperature overnight. Slowly add methanol (5 mL) and concentrate *in vacuo*. Dissolve the residue in methylene chloride and wash with saturated aqueous ammonium chloride and brine. Dry with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the residue on silica gel (0% to 3% methanol in methylene chloride), concentrate, and suspend in methanol/chloroform. Add 2M HCl in ether (1 mL) and remove the solvent. Dry the residue in a vacuum oven overnight at 50 °C to yield 499 mg (64%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 484.3 (M-Cl).

Example 121

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (2.00 g, 3.63 mmol) in 5 mL of degassed acetonitrile and add 2,5-difluorophenyl boronic acid (1.15 g, 7.26 mmol), trans[dichlorobis(triphenylphosphine)] palladium II (0.51 g, 0.73 mmol) and sonicate

briefly. Next add cesium fluoride (4.96 g, 32.76 mmol) and heat to 75 °C for one hour. Add Celite and filter. Concentrate the solvent under vacuum, dissolve in methanol and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol to give 1.74 g (93%) of the title compound.

Example 122

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluorophenyl)-6-hydroxynaphthalen-1-yl]-methanone

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (1.74 g, 3.37 mmol) in 20 mL methylene chloride and chill in ice. Add to this solution 2.0 mL of boron tribromide (5.3 g, 21.2 mmol) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase solution of saturated sodium bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Separate the organic layer, wash with water and dry over 3Å sieves. Evaporate the solvent and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. Evaporate the solvent to yield 780 mg (46%) of the title compound.

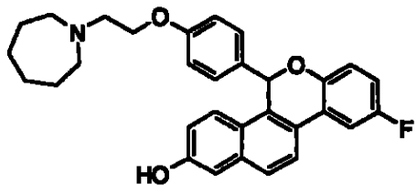
Example 123

5-{[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-hydroxymethyl}-6-(2,5-difluorophenyl)-naphthalen-2-ol

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,5-difluorophenyl)-6-hydroxynaphthalen-1-yl]-methanone (770 mg, 1.54 mmol) in 10 mL THF and add 5.0 mL (5.0 mmol) of lithium triethylborohydride (1.0 M solution in THF). After one hour at room temp, add another 4.0 mL of the lithium triethylborohydride gently warm the solution with a heat gun. After ½ hour the reaction is complete. Quench the reaction with water and pour into a two phase system of saturated sodium bicarbonate and a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Separate the phases, dry the organic layer with 3Å sieves and evaporate to give the title compound to be taken on to the next step without purification.

Example 124

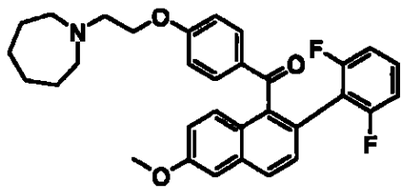
5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-9-fluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Dissolve 5-{[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-hydroxymethyl}-6-(2,5-difluorophenyl)-naphthalen-2-ol (770 mg, 1.54 mmol) in 20 mL dry DMF and add sodium t-butoxide (1.18 g, 12.32 mmol). Heat the mixture to 50 °C for two hours. Dilute with water and extract multiple times with methylene chloride. Dry the organic layer and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. The yield is 370 mg (50%): 1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.76 (dd, J = 12.6, 8.4 Hz, 2H); 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.43-7.40 (m, 1H); 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.05-7.01 (m, 3H); 6.89 (s, 1H); 6.83-6.80 (m, 2H); 6.66-6.63 (m, 2H); 4.00-3.98 (m, 2H); 2.92-2.92 (m, 2H); 2.78-2.78 (m, 4H); 1.66-1.59 (m, 8H). The racemic compound is purified using chiral chromatography (conditions P). The two isomers eluted with retention times of 9.9 and 13.5 minutes.

Example 125

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (3.9 g, 7.06 mmol), 2,6-difluorophenyl boronic acid (2.23 g, 14.12 mmol), potassium phosphate (9.0 g, 42.20 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (1.63 g, 1.40 mmol) followed by 125 mL dry

DMF. Heat the mixture under nitrogen at 100 °C for 90 minutes. Cool, filter, evaporate the solvent and purify on an SCX cartridge, eluting with 2N ammonia/methanol. Purify further on a silica gel column eluting with 0-10% methanol/methylene chloride. The yield is 2.5 g (70%): 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.66-7.61 (m, 3H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23-7.22 (m, 1H); 7.18-7.08 (m,2H); 6.79-6.74 (m, 4H); 4.08-4.05 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.96-2.89 (t, 2H); 2.78-2.75 (m, 4H); 1.66-1.59 (m, 8H).

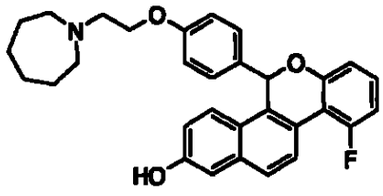
Example 126

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone

Convert [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-methanone (2.5 g, 4.8 mmol) into the hydrochloride salt and charge a flask with the solid salt. Dissolve the material in 200 mL methylene chloride and chill in ice. Add to this mixture boron tribromide (5.0 mL, 53.0 mmol) while swirling. Stir the reaction at room temperature for one hour and pour into a two phase system of saturated sodium bicarbonate and an organic layer consisting of a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Shake to extract the product, separate the organic layer, dry over 3Å molecular sieves and evaporate the solvent under vacuum. Purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 1.3 g (54%) of the title compound.

Example 127

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-10-fluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol

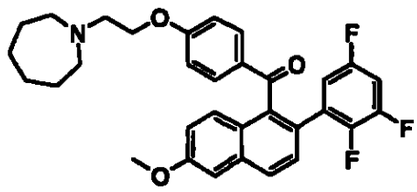


Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[2-(2,6-difluoro-phenyl)-6-hydroxy-naphthalen-1-yl]-methanone (1.3 g, 2.6 mmol) in 125 mL dioxane and add 20 mL (20

mmol) of a 1.0 M solution of lithium triethylborohydride in THF. Stir at room temperature for one hour, then heat at 100 °C for three hours. Pour the reaction into a two phase system consisting of saturated sodium bicarbonate and an organic phase of a 3/1 mixture of chloroform/isopropanol. Extract in a separatory funnel, separate the organic layer and dry over 3Å molecular sieves. Evaporate to give 1.5 g of slightly impure product. Purify on a silica column eluting with 0-10% methanol/methylene chloride gradient to give 850 mg (68%)of racemic product: 1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.08-6.99 (m, 5H); 6.88 (s,1H); 6.72-6.61 (m, 4H); 4.24-4.23 (m, 2H); 3.26-3.26 (m, 6H); 1.87-1.87 (m, 4H); 1.66-1.66 (m, 4H). The racemic mixture is purified using chiral chromatography (conditions F). The two isomers eluted with retention times of 7.9 and 9.0 minutes.

Example 128

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (2.60 g, 6.53 mmol) in 200 mL acetonitrile and add to this bis(pinacoloato)diboron (1.5 g, 7.96 mmol), bis(tricyclohexylphosphine)palladium (0) (0.72 g, 1.50 mmol) and cesium fluoride (7.33 g, 67.0 mmol). Heat the reaction to 100 °C until LC/MS indicates all starting material is consumed. Add to this mixture 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzene (2.00 g, 13.06 mmol) and another 720 mg of palladium catalyst and heat at 80 °C for 24 hours. Filter the reaction, concntrate filtrate and purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient. The yield is 1.85 g (53%)

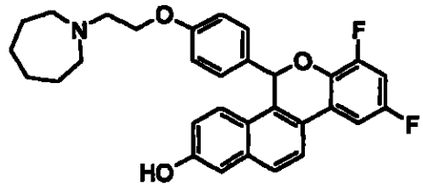
Example 129

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,3,5-trifluorophenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (2.85 g, 5.34 mmol) in 50 mL methylene chloride and cool to 0 °C. Add boron tribromide (3.0 mL, 31.7 mmol) and allow to come to room temperature. Pour into a two phase system of saturated sodium bicarbonate and 3/1 chloroform/isopropanol. Wash the organic layer with brine and dry over 3Å molecular sieves. Concentrate to give 2.63 g (95%) of the title compound

Example 130

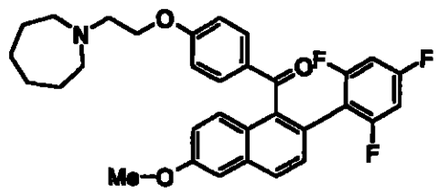
5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-7,9-difluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (2.63 g, 5.1 mmol) in 60 mL dioxane and add 10 mL of a 1.0 M solution of lithium triethylborohydride in THF. At the end of one hour, add another 10 mL of the lithium reagent mixture is added and gently warm the reaction. After a further one hour, add an additional 25 ml of lithium triethylborohydride and heat the reaction to reflux and hold for 8 hours. Cool the reaction and quench with water. Extract the water with methylene chloride, dry the organic layer with molecular sieves and concentrate. Purify on a silica gel column eluting with a 0-10% methanol/methylene chloride gradient.

Example 131

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone



Dissolve trifluoromethanesulfonic acid 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6-methoxynaphthalen-2-yl ester (990 mg, 1.8 mmol), 2,4,6-trifluorophenylboronic acid (634 mg, 3.6 mmol), potassium phosbate (2.2 g, 10.8 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (416 mg, 0.4 mmol) in dry DMF (25 mL) and heat at 100 °C for 3 hours. Purify reaction by SCX column. Additional purification is done by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 320 mg (35%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 534 (M+H).

Example 132

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone

Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-methoxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (634 mg, 1.2 mmol) in dichloromethane (10 mL). Cool to 0 °C, add HCl (2M in ether, 1.2 mL, 2.4 mmol) and stir at room temperature for 15 minutes. Concentrate *in vacuo*. Redissolve the salt in dichloromethane (10 mL) and cool to 0 °C. Add boron tribromide (949 mg, 3.6 mmol) dropwise and bring to room temperature. Stir reaction for 1.5 hours and pour reaction mixture onto ice, saturated sodium bicarbonate (20 mL) and methanol (20 mL). Extract with dichloromethane, combine extracts and wash with water and saturated sodium bicarbonate. Dry with sodium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-3% gradient of methanol in dichloromethane to yield 350 mg (57%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 520 (M+H).

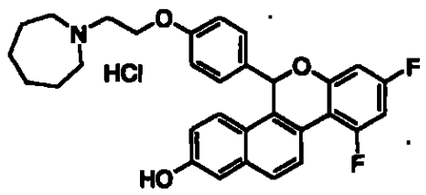
Example 133

5-{[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-hydroxy-methyl}-6-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol

Charge a flask with 1M borane in THF (4 mL) and (R)-(+) α,α-diphenylprolinol (26 mg, 0.1 mmol). Dissolve [4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-[6-hydroxy-2-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-1-yl]-methanone (348 mg, 0.7 mmol) in THF (3 mL) and add to the catalyst solution via syringe pump over 1.5 hours at 45 °C. Upon completion of the reaction add ethanolamine (0.8 mL, 13.4 mmol) and heat at 45 °C for 2 hours. Cool the reaction to room temperature and add brine (5 mL) and stir for 1 hour. Filter the reaction and separate layers. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1.5-5% gradient of methanol in dichloromethane to yield 306 mg (88%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 522 (M+H).

Example 134

5-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8,10-difluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride

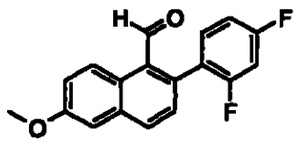


Dissolve 5-{[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-hydroxy-methyl}-6-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol (305 mg, 0.6 mmol) and potassium *t*-butoxide (197 mg, 1.8 mmol) in dry DMF (10 mL) and heat at 50 °C for 10 minutes. Cool reaction and pour onto ice/ethyl acetate. Separate organic layer and wash with 10% aqueous lithium chloride. Dry, filter and concentrate *in vacuo*. Purify by silica gel chromatography using a 1-6% gradient of methanol in dichloromethane to yield 285 mg (95%) of the free base of the title compound. Dissolve the free base (285 mg, 0.6 mmol) in dichloromethane (10 mL) and add HCl (2M in ether, 0.6 mL, 1.2 mmol) and stir for 10 minutes. Concentrate

in vacuo to yield 234 mg (77%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 502 (M-Cl).

Preparation 14

2-(2,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalene-1-carbaldehyde

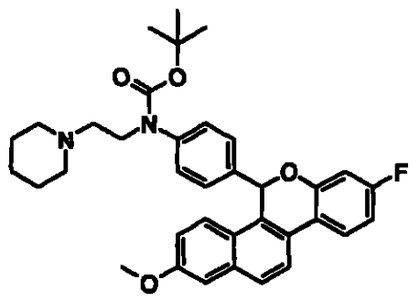


Cool a solution of 2-hydroxy-6-methoxy-naphthalene-1-carbaldehyde (18 g, 88.7 mmol, see Wrobel, et. al. *J. Med. Chem.* 1991, *34*, 2504.) in dichloromethane (90 mL) to −78 °C. Add pyridine (35.1 g, 443.6 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.54 g, 4.4 mmol). Add trifluoromethanesulfonic anhydride (27.5 g, 97.6 mmol) and stir for 1 hour. Dilute with 2 M aqueous hydrochloric acid. Separate the organic layer and dry over magnesium sulfate. Filter, add silica gel, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography using an eluent of 2:1 hexanes:dichloromethane. Isolate 9.0 g of trifluoromethanesulfonic acid 1-formyl-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester (30%).

Combine trifluoromethanesulfonic acid 1-formyl-6-methoxy-naphthalen-2-yl ester (2.53 g, 7.6 mmol) with dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (0.53 g, 0.8 mmol), cesium fluoride (5.75 g, 37.8 mmol), and 2,4-difluorophenylboronic acid (2.39 g, 15.1 mmol) in acetonitrile (25 mL). Heat to reflux for 1 hour. Cool to room temperature, add DARCO, and filter. Concentrate *in vacuo*, dilute with dichloromethane and wash with saturated aqueous sodium carbonate. Dry the organic layer over magnesium sulfate, filter, add silica gel, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography using an eluent of 1.5:1 hexanes : dichloromethane to give 1.4 g of the title compound (62%).

Example 135

[4-(8-Fluoro-2-methoxy-5H-6-oxa-chrysen-5-yl)-phenyl]-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



Dissolve (4-bromo-phenyl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester in dry tetrahydrofuran (20 mL). Cool to –78 °C and add 1.6 M n-butyl lithium in hexanes (0.79 mL). After 30 minutes, add 2-(2,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-naphthalene-1-carbaldehyde (0.25 g, 0.839 mmol) and stir 45 minutes cold. Warm to room temperature over 1 hour. Reflux 2 hrs. Cool to room temperature and dilute with dichloromethane (20 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (20 mL). Separate the organic layer and wash the aqueous layer twice with dichloromethane. Combine the organics and dry over magnesium sulfate. Filter and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography using a silica gel column eluting with a linear gradient beginning with dichloromethane and ending with 4 : 1 dichloromethane : methanol to give 0.45 g (92%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 583.3 (M+H).

Example 136

8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol dihydrochloride

Dissolve [4-(8-fluoro-2-methoxy-5H-6-oxa-chrysen-5-yl)-phenyl]-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester in dichloromethane (25 mL). Add a 1.0 M solution of hydrogen chloride in ether (5 mL). Concentrate *in vacuo*. Redissolve in dichloromethane (20 mL). Cool to 0 °C. Add boron tribromide (0.238 mL, 2.52 mmol). After 3 hrs dilute with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and methanol (10

mL). Separate the organic layer and wash the aqueous layer twice with dichloromethane. Combine the organics and dry over magnesium sulfate. Filter and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography using a silica gel column eluting with a linear gradient beginning with dichloromethane and ending with 4:1 dichloromethane : methanol. Combine the product containing fractions and add 1.0 M hydrogen chloride in ether (2 mL). Concentrate *in vacuo* to isolate the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 469.2 (M+H). Purify the mixture by chiral chromatography (conditions A). The two isomers eluted with retention times of 4.02 and 5.46 minutes.

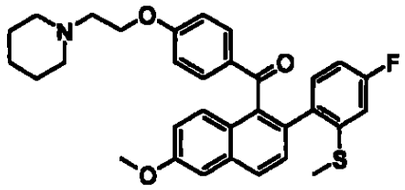
Example 137

7,9-Difluoro-6-oxo-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-6λ4-thia-chrysen-2-ol hydrochloride

Dissolve 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-ol (130 mg, 0.26 mmol) in acetic acid (3 mL). Add sodium perborate (29 mg, 0.29 mmol) and stir at room temperature for 3 days. Slowly pour the reaction into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract with 20% methanol/methylene chloride. Dry the organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate. Purify on silica gel (5% to 10% methanol in methylene chloride) to yield 28 mg of impure product. The material is dissolved in methylene chloride and 2M HCl in ether (0.2 mL) is added and the solvent removed *in vacuo* to yield 28 mg (20%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 542.2 (M-Cl+Na).

Example 138

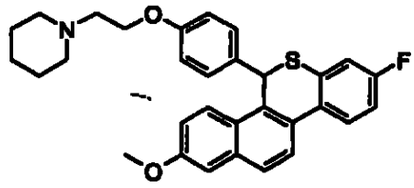
[2-(4-Fluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Charge a flask with trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (580 mg, 1.1 mmol), 2-methylsulfanyl-4-fluoro-benzene boronic acid (400 mg, 2.2 mmol) and cesium fluoride (830 mg, 5.4 mmol) and fluch with nitrogen. In a separate flask, add palladium acetate (24 mg, 0.11 mmol) and tricyclohexylphosphine (62 mg, 0.22 mmol) and suspend in dry degassed acetonitrile (10 mL). Socinate under nitrogen for 10 minutes and add the catalyst solution to the solids and plunge into an 80 °C oil bath for 30 minutes. Cool to room temperature, filter through celite and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (0 to 3% methanol in methylene chloride) to yield 476 mg (83%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 530.2 (M+H).

Example 139

1-{2-[4-(8-Fluoro-2-methoxy-5H-6-thia-chrysen-5-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine



Dissolve [2-(4-fluoro-2-methylsulfanyl-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone (1.2g, 2.2 mmol) in dry THF (20 mL). Add litium aluminum hydride (1M in THF, 2.3 mL, 2.3 mmol) dropwise. After 10 minutes slowly pour the black solution into saturated aqueous ammonium chloride and extract with methylene chloride twice. Dry the combined organic layers with sodium sulfate, filter and concentrate to yield a 2:1 mixture of rotational diastereomers. Dissolve the crude foam in dry THF (15 mL). Add diisopropylethylamine (2.5 mL, 14.4 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.45 mL, 5.8 mmol) and heat to reflux under nitrogen. Add more methanesulfonyl chloride (0.45 mL, 5.8 mmol) after 2 hours to drive the reaction to completion. Pour the reaction into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract twice with methylene chloride. Dry the combined organic layers with sodium sulfate, filter and concentrate. Purify the residue on silica gel (0% to 3% methanol in methylene

chloride) to yield 440 mg (44%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 500.3 (M+H).

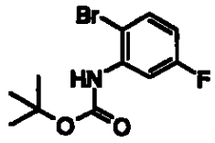
Alternative Preparation of the Compound of Example 100

8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-thia-chrysen-2-ol hydrochloride

Dissolve 1-{2-[4-(8-fluoro-2-methoxy-5H-6-thia-chrysen-5-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine (330 mg, 0.67 mmol) in methylene chloride (6.0 mL) and add 2M HCl in ether (0.67 mL). Concentrate *in vacuo* and dissolve in dry methylene chloride (6.0 mL). Add 2-methyl-2-butene (0.71 mL, 6.7 mmol) and cool to 0 °C under nitrogen. Add boron tribromide (0.25 mL, 2.7 mmol) slowly and stir at 0 °C. for 20 minutes. Pour the reaction into saturated aqueous sodium bicarbonate and extract with methylene chloride/methanol (4:1). Dry organic layer with sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the resultant oil over silica gel (0% to 3% methanol in methylene chloride). Dissolve the resultant oil in methylene chloride (3 mL) and add 2M HCl in ether (0.5 mL). Remove the solvent *in vacuo* and place in a 50 °C vacuum oven overnight to yield 225 mg (65%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 486.3 (M-Cl).

Preparation 15

(2-Bromo-5-fluoro-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

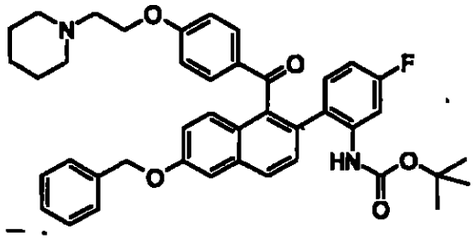


Place 2-bromo-5-fluoroaniline (2.50 g, 13.16 mmol) and dichloromethane (50 mL) in a round bottom flask. Add sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.58 g, 14.47 mmol) and stir this suspension at ambient temperature for 20 minutes. Now add di-*t*-butyl dicarbonate (3.02 g, 13.82 mmol) and stir for 30 minutes at ambient temperature followed by 2 hours at reflux. Cool this solution to ambient temperature and add more sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.58 g, 14.47 mmol) and di-*t*-butyl dicarbonate (0.30 g, 1.38 mmol). Heat this mixture at reflux overnight. Cool the reaction

to ambient temperature and quench with H_2O and saturated aqueous ammonium chloride. Extract the resulting mixture into ethyl acetate. Combine the extracts and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate, H_2O and brine; then dry (sodium sulfate) and concentrate *in vacuo*. Purify the resulting oil by flash chromatography (silica gel; 5% Et_2O /hexanes) to provide the desired product, 3.61 g (95%).

Example 140

(2-{6-Benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl}-5-fluoro-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester



Add (2-bromo-5-fluoro-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.06 g, 3.67 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.03 g, 4.04 mmol), palladium(II) acetate (0.062 g, 0.28 mmol), tricyclohexylphosphine (0.103 g, 0.37 mmol) and acetonitrile (40 mL) to a round bottom flask. Stir at ambient temperature for approximately 5 minutes to dissolve most of the reagents. Add cesium fluoride (2.10 g, 13.82 mmol), place the flask in a 90°C oil bath, and stir for 30-45 minutes. Remove the oil bath and allow the reaction mixture to cool to ambient temperature. To this mixture, add trifluoromethanesulfonic acid 6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (0.75 g, 1.22 mmol), palladium(II) acetate (0.062 g, 0.28 mmol), tricyclohexylphosphine (0.103 g, 0.37 mmol) and place the reaction in a 90°C oil bath. Stir the reaction for 4 hours at 90°C. Cool the reaction to ambient temperature, filter it through a pad of Celite and rinse the pad with ample, hot ethyl acetate. Wash the filtrate with 50% aqueous sodium carbonate, saturated aqueous ammonium chloride, H_2O and brine; then dry (sodium sulfate) and evaporate it *in vacuo*. Load the resulting material onto an SCX column. Wash with dichloromethane, 50% dichloro-methane/methanol, elute with ammonia solution (2N NH_3 in methanol) and remove solvent under vacuum. Purify the resulting residue by flash chromatography (silica gel; 1%-5% methanol gradient in dichloromethane: followed by a

second chromatography 2% of 2N NH_3 in methanol/25% THF/hexanes: followed by purification on a Chromatotron; 2% MeOH/dichloromethane) to provide 0.300 g (36%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 675 (M + H).

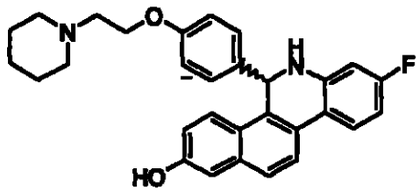
Example 141

(5-Fluoro-2-{6-hydroxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a round bottom flask add (2-{6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl}-5-fluoro-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.075 g, 0.11 mmol), ammonium formate (0.056 g, 0.89 mmol), methanol (5 mL) and a slurry of 10% Pd/C (0.012 g, ~15% by weight) and ethanol (2 mL). Heat the mixture, with stirring, at reflux for 30 minutes. Cool the reaction to ambient temperature and filter it through a pad of Celite, then rinse the Celite with hot methanol. Evaporate the filtrate *in vacuo* and purify the resulting residue by radial chromatography over silica (4-9% MeOH gradient in CH_2Cl_2) to provide the product 61 mg (94%): mass spectrum (ion spray) m/z = 585 (M + H).

Example 142

8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-benzo[i]phenanthridin-2-ol

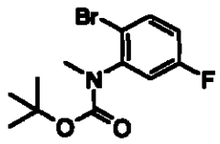


To a round bottom flask add (5-fluoro-2-{6-hydroxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.060 g, 0.103 mmol), dichloromethane (1.25 mL), anisole (0.15 mL, 1.39 mmol) and trifluoroacetic acid (0.25 mL). Stir the reaction for 1.5 hour at ambient temperature. Add trifluoroacetic acid (2.0 mL) and sodium borohydride (0.024 g, 0.62 mmol) and stir the reaction at ambient temperature for 1.5 hours. Add more sodium borohydride (0.024 g, 0.62 mmol) and stir.

the reaction at ambient temperature an additional 2 hours. After aqueous work-up and purification LC/MS showed significant amounts of the (M-2) intermediate, so take this material up in acetic acid (3.0 mL) and to it add sodium cyanoborohydride (0.032 g, 0.51 mmol). Stir this mixture for 1.5 hours at ambient temperature. Add more sodium cyanoborohydride (0.032 g, 0.51 mmol) and stir an additional 1.5 hours at ambient temperature. Quench the reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate. Extract the resulting aqueous mixture into ethyl acetate. Wash the combined extracts with saturated aqueous sodium bicarbonate, H_2O and brine; then dry (sodium sulfate) and evaporate the filtrate *in vacuo*. Purify the resulting residue by radial chromatography over silica (5%-10% methanol gradient in dichloromethane) to provide 17 mg (35%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 469 (M + H).

Preparation 16

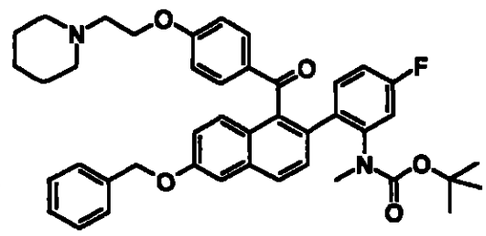
(2-Bromo-5-fluoro-phenyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester



Place (2-bromo-5-fluoro-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (2.00 g, 6.90 mmol) and dimethylformamide (40 mL) in a round bottom flask. Cool the solution to 0°C. add sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.303 g, 7.59 mmol), remove the ice bath and stir this suspension for 25 minutes allowing it to warm slowly towards ambient temperature. Cool the resulting mixture to 0°C once again, and add iodomethane (0.56 mL, 8.96 mmol). Stir the resulting mixture overnight, allowing it to warm to ambient temperature. Quench the reaction with brine and extract the resulting mixture into ethyl acetate. Combine the extracts and wash with brine; then dry (sodium sulfate) and concentrate *in vacuo*. Purify the resulting material by flash chromatography (silica gel; 35%-50% dichloromethane gradient in hexanes) to provide the desired product.

Example 143

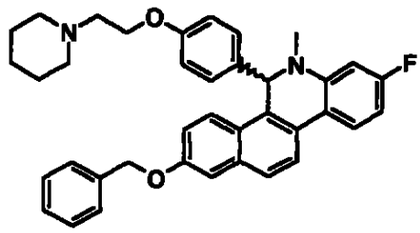
(2-{6-Benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl}-5-fluoro-phenyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester



Add trifluoromethanesulfonic acid 6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (0.73 g, 1.18 mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (0.29 g, 1.30 mmol), bis(tricyclohexylphosphine)palladium(0) (0.16 g, 0.24 mmol) and acetonitrile (14 mL) to a round bottom flask. Stir at ambient temperature for approximately 5 minutes to dissolve most of the reagents. Add cesium fluoride (1.62 g, 10.64 mmol), place the flask in a 90°C oil bath, and stir under nitrogen for 2-3 minutes. Now add a solution of (2-bromo-5-fluoro-phenyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (0.86 g, 2.84 mmol) and acetonitrile (3 mL). Continue stirring the reaction for 2 hours at 90 °C. Cool the reaction to ambient temperature and then filter it through a pad of Celite. Rinse the pad with ample, hot ethyl acetate. Wash the filtrate in a separatory funnel with 50% aqueous sodium carbonate, saturated aqueous ammonium chloride, H_2O and brine; then dry (sodium sulfate) and evaporate it *in vacuo*. Purify the resulting residue by flash chromatography (silica gel; 2% methanol/dichloromethane) to provide 0.320 g (39%) of the title compound: mass spectrum (ion spray) m/z = 689 (M + H).

Example 144

2-Benzyloxy-8-fluoro-6-methyl-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-benzo[i]phenanthridine



To a round bottom flask add (2-{6-benzyloxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl}-5-fluoro-phenyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (0.070 g, 0.10 mmol), dichloromethane (1.25 mL), anisole (0.012 mL, 0.11 mmol) and trifluoroacetic acid (0.25 mL). Stir the reaction for 1 hour at ambient temperature. Add trifluoroacetic acid (1.0 mL) and sodium cyanoborohydride (0.064 g, 1.02 mmol) and stir the reaction at ambient temperature for 1 hour. Add more sodium cyanoborohydride (0.064 g, 1.02 mmol) and trifluoroacetic acid (1.0 mL) and stir the reaction at 50°C for 1 hour. Quench the reaction with saturated aqueous sodium bicarbonate. Extract the resulting aqueous mixture into ethyl acetate. Wash the combined extracts with saturated aqueous sodium bicarbonate, H_2O and brine; then dry (sodium sulfate) and evaporate the filtrate *in vacuo*. Purify the resulting residue by radial chromatography over silica (2%-6% methanol gradient in dichloromethane) to provide the product, 32 mg (55%): mass spectrum (ion spray) m/z = 573 (M + H).

Example 145

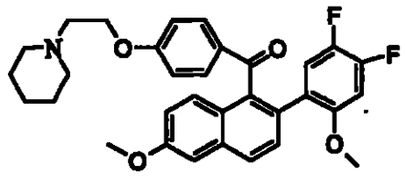
8-Fluoro-6-methyl-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-benzo[i]phenanthridin-2-ol

To a round bottom flask add 2-benzyloxy-8-fluoro-6-methyl-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-benzo[i]phenanthridine (0.030 g, 0.052 mmol), ammonium formate (0.026 g, 0.42 mmol), methanol (5 mL) and a slurry of 10% Pd/C (0.005 g, ~15% by weight) and ethanol (2 mL). Heat the mixture, with stirring, at reflux for 30 minutes. Cool the reaction to ambient temperature and filter it through a pad of

Celite, then rinse the Celite with hot methanol. Evaporate the filtrate *in vacuo* and purify the resulting residue by radial chromatography over silica (5-10% MeOH gradient in CH_2Cl_2) to provide the product 20 mg (80%): mass spectrum (ion spray) m/z = 483 (M + H).

Example 146

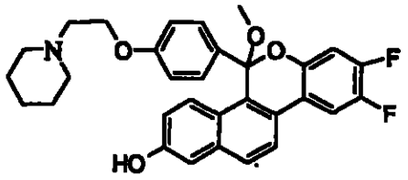
[2-(4,5-Difluoro-2-methoxy-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone



Add trifluoromethanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-naphthalen-2-yl ester (2.3 gm, 4.2 mmoles), bis (pinacolato)diboron (1.3 gm, 5.1 mmoles), palladium II acetate (97 mg, 0.4 mmoles), triphenylphosphine (222 mg, 0.84 mmoles) and cesium fluoride (2.1 gm, 14.1 mmoles) in a 250 ml round bottom flask under nitrogen and add 100 ml of anhydrous acetonitrile. Stir and heat to reflux for 2 hours. Allow the mixture to cool and to this mixture add 2-bromo-4,5-difluoroanisole (2.8 gm, 12.5 mmoles), palladium II acetate (96 mg, 0.43 mmoles) triphenylphosphine (222 mg, 0.84 moles) and cesium fluoride (1.8 gm, 12.2 mmoles). Reflux the mixture for 18 hours and filter through Celite. Evaporate the solvent and pass through an SCX column eluting the product with 2N ammonia/methanol. The product is purified on a silica column eluting with a gradient of 25% THF/hexane to 5% 2N ammonia/methanol in 25 %THF/Hexane. LC/MS gives a peak with the proper mass.

Preparation 17

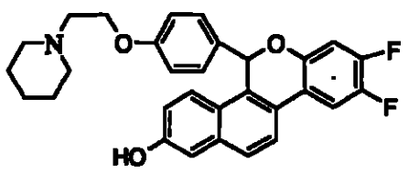
8,9-Difluoro-5-methoxy-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Convert [2-(4,5-Difluoro-2-methoxy-phenyl)-6-methoxy-naphthalen-1-yl]-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanone to the HCl salt and add 1.6 grams of said salt to a 250 ml round bottom flask. Add 100 ml methylene chloride and place under nitrogen. Cool the solution to 0 degrees Celsius and add 3.0 ml of boron tribromide. Allow the reaction to warm to room temperature and stir for one hour. Quench the reaction with methanol and wash with saturated sodium bicarbonate solution. Extract the water with methylene chloride, combine the organic portions and remove the solvent. Purify the residue on an SCX column, eluting the product with 2N ammonia/methanol. Purify the compound further using a silica column eluting with a gradient of 0-5% 2 M ammonia/methanol in methylene chloride (78%).

Example 147

8,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol



Dissolve 8,9-Difluoro-5-methoxy-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol (1.1 gm, 21. mmoles) in 30 ml of methylene chloride and add 2 ml of triethylamine and 2 ml of trifluoroacetic acid. Stir at room temperature for 1 hour, neutralize with sodium bicarbonate solution and separate the organic layer. Wash the water layer with methylene chloride and combine the organic layers. Dry the liquid over sodium sulfate and remove the solvent. Purifiy as described in Preparation 17 to obtain an 18% yield of the racemic. Obain the individual enantiomers by chiral chromatography

using a Chiralpak AD column eluting with ethanol containing 0.2 % dimethylethylamine and monitoring at 225 nm.

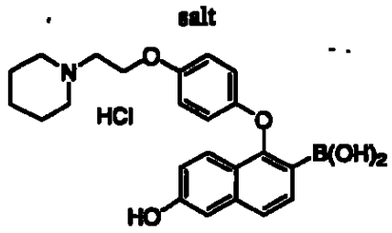
Example 148

5-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-8,9-difluoro-5H-6-oxa-chrysen-2-ol hydrochloride

Dissolve 8,9-Difluoro-5-methoxy-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5H-6-oxa-chrysen-2-ol (1.72g, 3.32mmol) in chloroform (100 mL) and add triethylsilane (1.0mL, 6.26mmol) and trifluoroacetic acid (2.5mL, 32.45mmol). Heat the reaction to reflux for four hours. After cooling to room temperature, pour reaction into ice and 1.0 M sodium hydroxide (200mL). Add saturated sodium bicarbonate solution until basic. Separate the organic and extract the aqueous with 25% isopropanol/chloroform (3x200mL). Combine the organics, dry with sodium sulfate, and remove the solvent. Isolate the product by flash chromatography on silica gel [0-5% (2M ammonia/methanol)/(25% THF/hexanes)]. Wash the resulting solid with ether and collect by filtration. Dissolve solid in 1:1 acetonitrile/1.0M HCl (4mL), freeze at -78°C, and lyophilize for 16 hours to afford 659.0 mg (37.9%) of the title compound: LCMS(5 min): 3.04 min, 488 (M+1).

Preparation 18

6-Boronic acid-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride salt



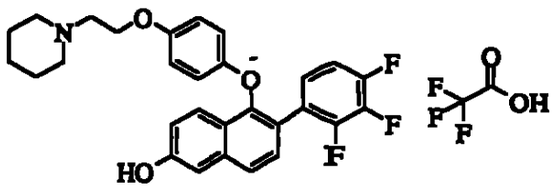
Charge a flask with trifluoro-methanesulfonic acid 6-methoxy-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-yl ester (10.0 g, 19.0 mmol) and dissolve in methylene chloride (100 mL). Add 2M HCl in ether (19 mL, 38 mmol) and remove solvent in vacuo. Redissolve in dry methylene chloride (200 mL) and cool to 0 °C under nitrogen. Add BBr_3 (9.0 mL, 95 mmol) slowly, and stir at 0 °C for 30 minutes. Pour reaction slowly into

saturated aqueous sodium bicarbonate and extract with methylene chloride. Dry over sodium sulfate, filter and concentrate in vacuo. Dissolve crude material in methylene chloride (200 mL) and add N,N-diisopropylethylamine (16.5 mL, 95 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (120 mg, 1.9 mmol) and stir at room temperature. Add acetic anhydride (3.6 mL, 38 mmol). Stir for 20 minutes and pour into saturated aqueous sodium bicarbonate. Extract with methylene chloride. Wash the organic layer with water, dry over sodium sulfate, filter and concentrate in vacuo to yield 10.5 g (100%) of acetic acid 5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-trifluoromethanesulfonyloxy-naphthalen-2-yl ester.

Degas dry acetonitrile (100 mL) with nitrogen bubble for 10 minutes. Add palladium acetate (450 mg, 1.8 mmol), tricyclohexylphosphine (850 mg, 2.7 mmol) and cesium fluoride (11.6 g, 76 mmol) and stir for 20 minutes with degas. Add acetic acid 5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-trifluoromethanesulfonyloxy-naphthalen-2-yl ester (5.6 g, 10.1 mmol) and stir under nitrogen for 3 minutes. Add bis(neopentyl glycolato)diboron (13.7g, 60.6 mmol) and plunge into a 60 °C oil bath and stirred for 1 hr. Cool to room temperature and filter through celite and concentrate in vacuo. Dissolve the resulting solid in ether (100 mL) and add diethanolamine (1.0 g, 10.1 mmol) and stir for 1 hr. Filter the resulting white precipitate. Suspend the precipitate in water and add 1N HCl followed by methanol to dissolve the suspension. Stir for 36 hr. Extract with methylene chloride (x3), dry over sodium sulfate, filter and concentrate in vacuo to yield 2.7 g (66%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z = 408.2 (M + 1 - HCl).

Example 149

5-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-6-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-naphthalen-2-ol trifluoroacetate salt



Add 6-boronic acid-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-naphthalen-2-ol hydrochloride salt (20 mg, 0.05 mmol) and freshly distilled dimethoxyethane and 2M sodium carbonate (9:1, 3 mL total volume) to a Quest210 under nitrogen. Add 2,3,4-

trifluoro-bromobenzene (3 eq) followed by trans-dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (10 mg, 0.01 mmol) and heat to 70 °C overnight under nitrogen. Cool reaction to room temperature and filter into tubes containing ~400 mg TsOH-MP and agitate for 3 hours. Solvent filtered off and washed with DME. Add 3N ammonia in methanol and filter. Wash resin three times with 3N ammonia in methanol. Concentrate in vacuo and purify by reverse phase HPLC.

Preparative HPLC's may be obtained, e.g., on a Mass Guided Waters Preparative System using a 20 x 100 mm C18 Symmetry column. The eluent is a binary system of bottle and bottle A (0.1% trifluoroacetic acid in water) B (0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile). The standard method is a gradient of 10-95% B. MS (IS+) *m/e* 494 (M + 1 - TFA).

Formulation (Pharmaceutical Composition)

Because the free base form of a compound of formula I contains a basic moiety (*i.e.*, amino), said compound may be formulated as a pharmaceutical acid addition salt, *e.g.*, as the hydrochloride salt or as a salt described in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Weinheim, New York: VHCA; Wiley-VCH, 2002.

The present pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the formulations of the present invention, the active ingredient (a formula I compound) will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semisolid or liquid material that acts as a vehicle, excipient or medium for the active ingredient.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propylhydroxybenzoates, talc, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents.

Biological Assays

Ishikawa Cell Proliferation Assay: This assay measures cell proliferation (using an alkaline phosphatase readout) in both an agonist mode in the presence of a compound of the present invention alone, and in an antagonist mode in which the ability of a compound of the present invention to block estradiol stimulation of growth is measured.

Ishikawa human endometrial tumor cells are maintained in MEM (minimum essential medium, with Earle's salts and L-Glutamine, Gibco BRL, Gaithersburg, MD), supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (V/V), (Gibco BRL). One day prior to assay, growth media is changed to assay medium, DMEM/F-12 (3:1) (Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12, 3:1 Mixture, phenol red-free, Gibco BRL) supplemented with 5% dextran coated charcoal stripped fetal bovine serum (DCC-FBS) (Hyclone, Logen, UT), L-Glutamine (2mM), MEM sodium pyruvate (1 mM), HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N' – [2-ethanesulfonic acid] 2 mM) all from Gibco BRL). After an overnight incubation, Ishikawa cells are rinsed with Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (1X) (D-PBS) without Ca^{+2} and Mg^{+2} (Gibco BRL), and trypsinized by a 3 minute incubation with 0.25% Trypsin/EDTA, phenol red-free (Gibco BRL). Cells are resuspended in assay medium and adjusted to 250,000 cells/mL. Approximately 25,000 cells in a 100ul media are added to flat-bottom 96 wells microculture plates (Costar 3596) and incubated at 37°C in a 5% CO_2 humidified incubator for 24 hours. The next day, serial dilutions of compounds are prepared in assay medium (at 6 times the final concentration in the assay). The assay is run in dual mode, agonist and antagonist modes.

For the agonist mode, plates receive 25 µl/well of assay medium followed by 25 µl/well of a diluted compound of the present invention (at 6x the final concentrations). For the antagonist mode, plates receive 25 µl/well of 6 nM E_2 (β-Estradiol, Sigma, St. Louis, MO) followed by 25 µl/well of a diluted compound of the present invention (at 6x the final concentrations). After an additional 48-hour incubation at 37°C in a 5% CO_2 humidified incubator, media is aspirated from wells and 100 µl fresh assay medium is added to each microculture. Serial dilutions of compounds are prepared and added to the cells as described above. After an additional 72 hour incubation at 37°C in a 5% CO_2 humidified incubator, the assay is quenched by removing media and rinsing plates twice in Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (1X) (D-PBS) (Gibco BRL). The plates are

dried for 5 minutes and frozen at -70°C for at least 1 hour. The plates are then removed from the freezer and allowed to thaw at room temperature. To each well, 100 µl of 1-Step™ PNPP (Pierce Chemical Company, Rockford, IL) is added. After a 20-minute incubation, plates are read on a spectophotometer at 405nm.

The data is fitted to a linear interpolation to derive EC50 (for agonist mode) or IC50 (for antagonist mode) values. For the antagonist mode, a % efficacy for each compound is calculated versus E2 (1nM) alone. For the agonist mode, a % efficacy for each compound is calculated versus the response to tamoxifen.

3-Day Rat Uterus Antagonist Assay: This model for uterine antagonism utilizes immature (3 week old) female rats that are highly sensitive to estrogenic stimulation of the uterus given that their circulating estrogen levels are prepubertal. The uteri from immature rats are fully responsive to exogenous estrogen, yet are quiescent in the absence of exogenous estrogen. Administration of exogenous estrogen to immature rats produces a reliable elevation of uterine weight, which can be used to study uterine antagonist effects. The rats are treated with both estradiol and 4 different concentrations of a compound of the present invention for 3 days and then uterine wet weights are measured.

Nineteen to twenty-one day old (or 45-50g) female rats are orally treated with E2 (0.1 mg/kg, a maximal stimulatory estrogenic stimulus for reliably increasing uterine weight) and 10, 1.0, 0.1 and 0.01mg/kg test compound for 3 days, 6 rats per group. Test compounds are dissolved in 20% β-hydroxycyclodextrin and administered by oral gavage in a volume of 0.2 mL daily (15 min. prior to the ethynyl estradiol gavage). A vehicle control, E2 alone and E2 + raloxifene are also done as controls. The animals are fasted overnight following the final dose. On the following morning, the animals are weighed, then euthanized (by carbon dioxide asphyxiation) and the uteri rapidly collected (via a mid-line ventral incision) and weighed.

Uterine weight/body weight ratios (UWR) are calculated for each animal. The percent inhibition of the estrogen-induced response is then calculated by the following formula: percent inhibition = 100 x ($UWR_{estrogen}$ - $UWR_{test\ compound}$/$UWR_{estrogen}$ - $UWR_{control}$). ED_{50} values are derived from a semi-log regression analysis of the linear aspect of the dose response curve. Both the UWR data and the percent inhibition data are statistically analyzed by one way analysis of variance (ANOVA) with post-hoc

testing by Fisher's PLSD when indicated by a $p \leq 0.05$. Statistical analyses are performed using the Statview® 4.0 software package.

Morphine withdrawal, rat hot flash model: Simpkins et al. (1983) first published morphine withdrawal in the rat as a putative model for hot flashes, based on observations highlighting the similarity of symptoms of gonadal steroid withdrawal to those of opioid withdrawal. Although less severe, the signis and symptoms associated with clinical hot flashes, or estrogen deficiency, in the rat parallel those produced by naloxone-precipitated withdrawal in morphine dependent rats, including: 1) an increase in tail skin temperature, 2) a surge in luteinizing hormone and 3) an increase in heart rate. Each of these responses are associated with an increase in sympathetic outflow, which is a current mechanistic hypothesis for hot flashes. As a corollary, morphine addicted humans show a withdrawal pattern suggesting increased sympathetic outflow and symptoms that include hot flashes. A key feature of animal models, is that they mimic the treatment efficacy observed with the human disease. The morphine withdrawal hot flash model, either in its originally described form, or with the modifications described herein, is responsive to agents typically used in the treatment of human hot flashes. This includes various forms of estrogen (Simpkins et al., 1983; LRL data), clonidine (LRL data), tibolone (LRL data), and medroxyprogesterone (LRL data). Furthermore, the model is sensitive to agents known to be associated with the induction of hot flashes in postmenopausal women.

A modification of the original procedure of Simpkins et al. (1983) is used which employs ovariectomized Sprague-Dawley rats. Animals at 60 days of age (or 200-225 grams) are ovariectomized, and allowed a 14-day rest period to insure surgical recovery and clearance of endogenous ovarian hormones. Administration of a compound of the present invention (po or sc) is initiated on day 14 post-ovariectomy in a volume of 1 ml/kg. Once daily adminstration of test compound continues through the end of the experiment. On days 15 and 17 post-ovariectomy, the rats are lightly anesthetized with isoflurane and a single 75 mg morphine (free base) pellet is surgically implanted subcutaneously.

On day 21 post-ovariectomy, animals are given ketamine (80 mg/kg; IM) 2-hours after final administration of the test compound. Following induction of the anesthesia, rats are then placed in individual plexiglass cages and temperature sensitive probes are

applied to the dorsal side of the tail base. Temperature monitoring is initiated 30 minutes after administration of ketamine and is recorded every 15 seconds for a 1-hr period. To induce morphine withdrawal, 1 mg/kg naloxone is given subcutaneously 15 minutes after start of temperature monitoring. A sharp rise in tail skin temperature typically occurs within 5 minutes post-naloxone injection, and two quantitative endpoints are made: 1) tail skin temperature at 15 min post-naloxone, and 2) area under the temperature response curve for the 45-min post-naloxone measurement period. Following the 1-hour temperature collectuion period, the animals are sacrificed by decapitation and trunk blood is collected for assessment of serum LH levels (by ELISA). Uteri are also removed at this time, and wet weight recorded.

Representative compounds of formula I were tested at or below 30 mg/kg PO and caused an attenuation of tail skin temperature increase, as measured by temperature change 15 minutes post naloxone injection or AUC over 45 minutes post naloxone administration.

Utilities

As previously stated, the compound of formula I is useful in the treatment of vasomotor symptoms, particularly hot flashes, in a woman, particularly a post-menopausal woman. Typically, the compounds of the present invention are employed in a woman who has suffered at least one vasomotor symptom event. Thus, the compounds of the present invention are most typically employed to reduce the likelihood that the patient will further incur vasomotor symptoms.

Dose

The specific dose administered is determined by the particular circumstances surrounding each situation. These circumstances include, the route of administration, the prior medical history of the recipient, the symptom being treated, the severity of the symptom being treated, and the age of the recipient. The recipient patient's attending physician should determine the therapeutic dose administered in light of the relevant circumstances.

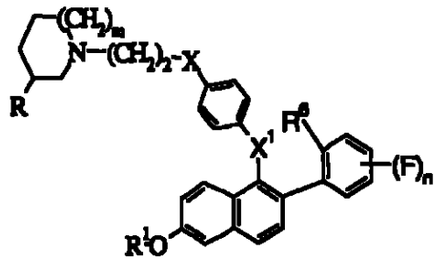
Generally, an effective minimum daily dose of a compound of formula I will exceed about 5 mg. Typically, an effective maximum daily dose will not exceed about

350 mg. The exact dose may be determined, in accordance with the standard practice in the medical arts of "dose titrating" the recipient; that is, initially administering a low dose of the compound, and gradually increasing the dose until the desired therapeutic effect is observed.

5

WE CLAIM:

1. A compound of formula I:



(I);

wherein:

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4 ;

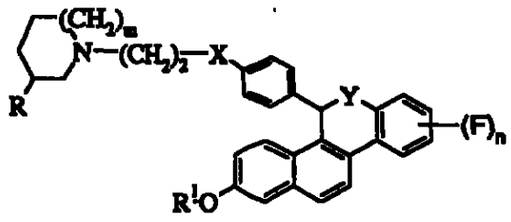
R is H or methyl provided that if m is 1 or 2, then R must be H and that if m is 0, then R must be methyl;

R^1 is H, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl) or COR^2;

X is O or NR^3;

X^1 is O, CH_2 or C=O;

R^6 is H or F or R^6 combines with X^1 to form a moiety of the formula:



wherein Y is O, S, SO or NR^4;

R^2 is C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkoxy; NR^5R^{5a}; phenoxy; or phenyl optionally substituted with halo;

R^3 and R^4 are independently H or C_1-C_6 alkyl; and

R^5 and R^{5a} are independently H, C_1-C_6 alkyl or phenyl; or a pharmaceutical acid addition salt thereof.

2. The compound of claim 1 wherein m is 1 or 2.

3. The compound of claim 1 or claim 2 wherein R^1 is H or COR^2 and R^2 is C_1-C_4 alkyl, $NHCH_3$ or phenyl.

4. The compound of any one of claims 1-3 wherein R^1 is H.

5. The compound of any one of claims 1-4 wherein X is O.

6. The compound of any one of claims 1-5 wherein X^1 is O or CH_2 and Y is O or S.

7. The compound of any one of claims 1-6 wherein m is 1, R^6 is H or F; and X^1 is O.

8. The compound of any one of claims 1-6 wherein m is 1, R^6 combines with X^1 and Y is O.

9. The compound of any one of claims 1-6 wherein m is 1, R^6 combines with X^1 and Y is S.

10. The compound of any one of claims 1-9 wherein the total number of fluorine atoms at n and R is 1, 2 or 3.

11. The compound of any one of claims 1-10 wherein the total number of fluorine atoms at n and R is 1 or 2.

12. The compound of any one of claims 1-11 wherein R^6 is H or combines with X^1, n is 2 and the corresponding fluoro moieties are at the 3- and 5-positions.

13. The compound of any one of claims 1-11 wherein R^6 is H or combines with X^1, n is 1 and the corresponding fluoro moiety is at the 4-position.

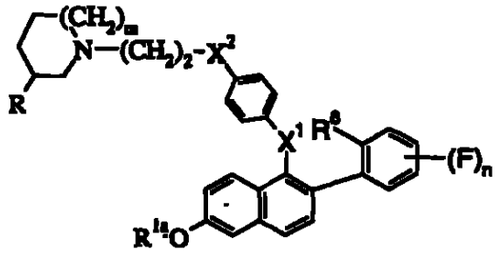
14. The hydrochloride salt of a compound of any one of claims 1-13.

15. A method for treating one or more vasomotor symptoms comprising administering to a woman in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-14.

16. A compound of any one of claims 1-14 for use in treating one or more vasomotor symptoms.

17. The method of claim 15 or the compound of claim 16 wherein one symptom is treated and that symptom is hot flash.

18. A compound of formula II:



II;

wherein:

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4;

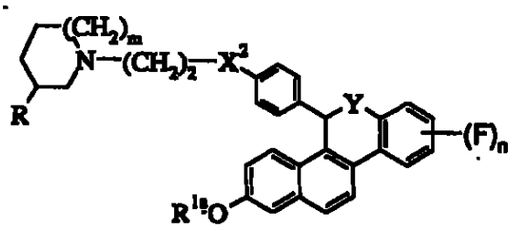
R is H or methyl provided that if m is 1 or 2, then R must be H and that if m is 0, then R must be methyl;

R^{1a} is H, SO_2CH_3, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl), COR^2, C_1-C_6 alkyl or benzyl;

X^1 is O, CH_2 or C=O;

X^2 is O or NR^7;

R^6 is H or F or R^6 combines with X^1 to form a moiety of the formula:



wherein Y is O, S, SO or NR^4;

R^2 is C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkoxy; NR^5R^{5a}; phenoxy; or phenyl optionally substituted with halo;

R^4 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^5 and R^{5a} are independently H, C_1-C_6 alkyl or phenyl;

R^7 is H, C_1-C_6 alkyl or CO_2(C_1-C_6 alkyl); provided that if R^{1a} is H, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl) or COR^2, then X^2 is NR^7 and R^7 is CO_2(C_1-C_6 alkyl); or an acid addition salt thereof.

19. The compound of claim 18 wherein m is 1 or 2 and R^{1a} is SO_2CH_3, benzyl or methyl.

20. The compound of claim 18 or claim 19 wherein X^2 is O.

21. The compound of any one of claims 18-20 wherein X^1 is O or CH_2 and Y is O or S.

22. The compound of any one of claims 18-21 wherein m is 1, R^6 is H or F and X^1 is O.

23. The compound of any one of claims 18-21 wherein m is 1, R^6 combines with X^1 and Y is O.

24. The compound of any one of claims 18-21 wherein m is 1, R^6 combines with X^1 and Y is S.

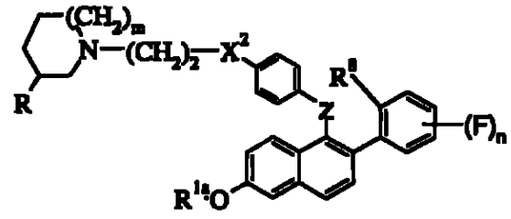
25. The compound of any one of claims 18-24 wherein the total number of fluorine atoms at n and R is 1, 2 or 3.

26. The compound of any one of claims 18-25 wherein the total number of fluorine atoms at n and R is 1 or 2.

27. The compound of any one of claims 18-26 wherein R^6 is H or combines with X^1, n is 2 and the corresponding fluoro moieties are at the 3- and 5-positions.

28. The compound of any one of claims 18-26 wherein R^6 is H or combines with X^1, n is 1 and the corresponding fluoro moiety is at the 4-position.

29. A compound of formula III:



III;

wherein:

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4;

R is H or methyl provided that if m is 1 or 2, then R must be H and that if m is 0, then R must be methyl;

R^{1a} is H, SO_2CH_3, SO_2(n-C_4-C_6 alkyl), COR^2, C_1-C_6 alkyl or benzyl;

R^8 is OH, O(C_1-C_6 alkyl), S(C_1-C_6 alkyl) or NR^4(CO_2(C_1-C_6 alkyl))

X^2 is O or NR^7;

Z is C=O or CHOH;

R^2 is C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkoxy; NR^5R^{5a}; phenoxy; or phenyl optionally substituted with halo;

R^4 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^5 and R^{5a} are independently H, C_1-C_6 alkyl or phenyl; and

R^7 is H, C_1-C_6 alkyl or CO_2(C_1-C_6 alkyl); or an acid addition salt thereof.

30. The compound of claim 29 wherein m is 1 or 2 and R^{1a} is H, SO_2CH_3, benzyl or methyl.

31. The compound of claim 29 or claim 30 wherein X^2 is O and m is 1.

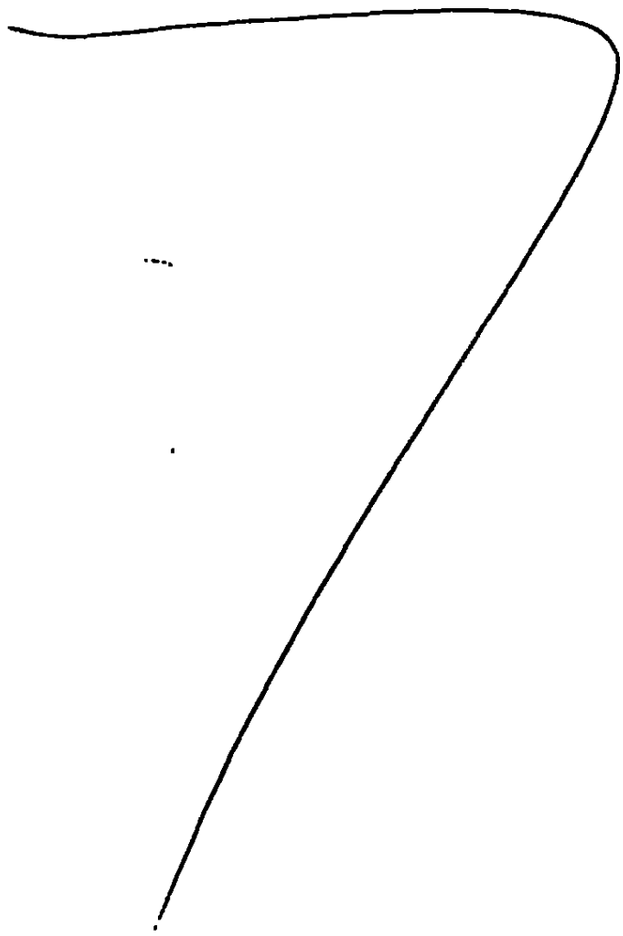
32. The compound of any one of claims 29-31 wherein n is 1, 2 or 3.

33. The compound of any one of claims 29-32 wherein n is 1 or 2.

34. The compound of any one of claims 29-33 wherein n is 2 and the corresponding fluoro moieties are at the 3- and 5-positions.

35. The compound of any one of claims 29-33 wherein n is 1 and the corresponding fluoro moiety is at the 4-position.

36. The compound of any one of claims 29-35 wherein R^8 is OH, $O(CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $S(CH_3)$ or $NR^4(CO_2(t\text{-butyl}))$ and R^4 is H or methyl.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/000020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D295/08 C07D311/78 C07D335/04 C07D221/18 A61K31/4453 A61K31/4523 A61K31/55 A61P15/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/009086 A (ELI LILLY AND COMPANY; DALLY, ROBERT, DEAN; DODGE, JEFFREY, ALAN; FRAN) 29 January 2004 (2004-01-29) page 9; compound IX page 51 preparation 17	1,18,29
X	EP 0 826 679 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4 March 1998 (1998-03-04) claims 1,12	1-36
X	EP 0 761 669 A (ELI LILLY AND COMPANY) 12 March 1997 (1997-03-12) claim 1 page 1, line 8 - line 13 example 15	1-36
	-/-	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 May 2005	31/05/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kollmannsberger, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/US2005/000020

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 895 989 A (ELI LILLY AND COMPANY) 10 February 1999 (1999-02-10) claim 1 page 2, paragraph 9	1-36
Y	US 5 567 712 A (PALKOWITZ ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22) column 1, paragraph 1 examples 4,5	1-36
Y	EP 0 835 868 A (ELI LILLY AND COMPANY) 15 April 1998 (1998-04-15) page 5, line 37 claim 1	1-36
Y	EP 0 835 867 A (ELI LILLY AND COMPANY) 15 April 1998 (1998-04-15) page 1, line 44 - line 45 claim 1 page 6, line 54	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/000020

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004009086 A	29-01-2004	AU 2003253129	A1	09-02-2004
		EP 1530470	A1	18-05-2005
		WO 2004009086	A1	29-01-2004
		WO 2004075894	A1	10-09-2004
EP 0826679 A	04-03-1998	AT 209195	T	15-12-2001
		AU 721467	B2	06-07-2000
		AU 4328497	A	19-03-1998
		BR 9711440	A	24-08-1999
		CA 2264002	A1	05-03-1998
		CN 1228758	A ,C	15-09-1999
		CZ 9900500	A3	14-07-1999
		DE 69708418	D1	03-01-2002
		DE 69708418	T2	11-07-2002
		DK 826679	T3	21-05-2002
		EA 1600	B1	25-06-2001
		EP 1142862	A2	10-10-2001
		EP 0826679	A2	04-03-1998
		ES 2163715	T3	01-02-2002
		HU 0000203	A2	28-04-2001
		ID 19392	A	09-07-1998
		IN 185108	A1	18-11-2000
		IN 184250	A1	15-07-2000
		IN 183070	A1	04-09-1999
		JP 2001505187	T	17-04-2001
		KR 2000035940	A	26-06-2000
		NO 990913	A	25-02-1999
		NZ 334184	A	28-04-2000
		PL 331898	A1	16-08-1999
		PT 826679	T	29-04-2002
		SI 826679	T1	30-04-2002
		TR 9900384	T2	21-05-1999
		TW 407150	B	01-10-2000
		WO 9808797	A1	05-03-1998
		US 6211184	B1	03-04-2001
		US 2004072820	A1	15-04-2004
		US 6593345	B1	15-07-2003
		US 2005054632	A1	10-03-2005
		ZA 9707619	A	25-02-1999
EP 0761669 A	12-03-1997	AT 197712	T	15-12-2000
		AU 705454	B2	20-05-1999
		AU 6959096	A	27-03-1997
		BR 9610356	A	06-07-1999
		CA 2230974	A1	13-03-1997
		CN 1201392	A	09-12-1998
		CZ 9800678	A3	17-06-1998
		DE 69611015	D1	28-12-2000
		DE 69611015	T2	10-05-2001
		DK 761669	T3	11-12-2000
		EA 1649	B1	25-06-2001
		EP 0761669	A2	12-03-1997
		ES 2152496	T3	01-02-2001
		GR 3035253	T3	30-04-2001
		HU 9802213	A2	01-02-1999
		IL 123560	A	10-02-2002
		IL 140162	A	10-02-2002
		JP 11514347	T	07-12-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0761669 A		NO 980936 A	07-05-1998
		NZ 318183 A	24-09-1998
		PL 325479 A1	20-07-1998
		PT 761669 T	30-04-2001
		SI 761669 T1	30-04-2001
		TR 9800387 T1	21-05-1998
		WO 9709044 A1	13-03-1997
		US 6133288 A	17-10-2000
		US 5726186 A	10-03-1998
		US 6004971 A	21-12-1999
EP 0895989 A	10-02-1999	AU 8683398 A	01-03-1999
		CA 2298651 A1	18-02-1999
		EP 0895989 A1	10-02-1999
		JP 2001513501 T	04-09-2001
		WO 9907377 A1	18-02-1999
		US 6509356 B1	21-01-2003
US 5567712 A	22-10-1996	US 5998401 A	07-12-1999
		AT 180776 T	15-06-1999
		AU 694837 B2	30-07-1998
		AU 4573296 A	05-09-1996
		BR 9600821 A	23-12-1997
		CA 2170337 A1	29-08-1996
		CN 1137525 A ,C	11-12-1996
		CN 1261534 A ,C	02-08-2000
		CY 2178 A	23-08-2002
		CZ 9600581 A3	11-09-1996
		DE 69602638 D1	08-07-1999
		DE 69602638 T2	21-10-1999
		DK 729951 T3	23-06-1999
		EP 0729951 A1	04-09-1996
		ES 2132841 T3	16-08-1999
		FI 960889 A	29-08-1996
		GR 3030407 T3	30-09-1999
		IL 117168 A	25-11-2001
		IL 128533 A	01-06-2000
		IN 184030 A1	03-06-2000
		IN 182138 A1	09-01-1999
		JP 8268881 A	15-10-1996
		NO 960772 A	29-08-1996
		NZ 286072 A	28-10-1996
		PL 312829 A1	02-09-1996
		RU 2167849 C2	27-05-2001
		SG 55098 A1	21-12-1998
		TR 960838 A1	21-10-1996
		US 5574190 A	12-11-1996
		US 6268361 B1	31-07-2001
		US 6355632 B1	12-03-2002
	—	ZA 9601291 A	19-08-1997
EP 0835868 A	15-04-1998	AT 204868 T	15-09-2001
		CA 2217810 A1	10-04-1998
		DE 69706386 D1	04-10-2001
		DE 69706386 T2	23-05-2002
		DK 835868 T3	08-10-2001
		EP 0835868 A1	15-04-1998
		ES 2161417 T3	01-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0835868 A		JP	10231292 A	02-09-1998
		PT	835868 T	28-12-2001
EP 0835867 A	15-04-1998	AT	255570 T	15-12-2003
		CA	2217571 A1	10-04-1998
		DE	69726541 D1	15-01-2004
		DE	69726541 T2	30-09-2004
		EP	0835867 A1	15-04-1998
		ES	2212052 T3	16-07-2004
		JP	10204028 A	04-08-1998
		US	5916916 A	29-06-1999

MODULADORES DEL RECEPTOR SELECTIVO DEL ESTRÓGENO PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS VASOMOTORES

Antecedentes de la Invención

Los "síntomas vasomotores", es decir, bochornos, sudor nocturno, secado vaginal, alteraciones del sueño, náuseas y cambios de humor, afectan comúnmente a mujeres cercanas a la menopausia. En efecto, una mayoría de mujeres post-menopáusicas experimentarán síntomas vasomotores con un porcentaje significante de estas mujeres que continúan sufriendo síntomas por más de cinco años (Psychosom. Med. 1965, 27, 266; Med. Gynecol. Soc. 1969, 4, 268). Mujeres quienes se han sometido a ooforectomía bilateral, radioterapia o tratamiento con agonistas GnRH (hormona de liberación de gonadotropina), son particularmente propensas a experimentar bochornos (Br. J. Obstet. Gynaecol. 1977, 84, 769). Los hombres también han sido reportados por experimentar síntomas vasomotores después del tratamiento con un agonista GnRH (N. Engl. J. Med. 1981, 305, 663) o después de la orquidectomía (Urology 1980, 16, 620).

A pesar de ser identificado como un alimento de la menopausia por cientos de años, el mecanismo preciso que fundamenta la causa de síntomas vasomotores no es claro. Sin embargo, un enlace con niveles de estrógeno declinantes (debido a la menopausia natural u otra forma), es ampliamente

aceptado. De manera interesante, mujeres con bajos niveles de estrógeno debido a la disgénesis de ovario, generalmente no sufren de síntomas vasomotores a menos que sea dada primero la terapia de reemplazo de la hormona (HRT) y después tengan que descontinuarla (Clin. Endocrinol. (Oxf) 1985, 22, 293), sugiriendo que el *retiro de estrógeno* puede ser una causa fundamental de inestabilidad vasomotora. La HRT es actualmente un tratamiento estándar preferido para síntomas vasomotores y es efectiva en >80% de mujeres quienes inician tratamiento, lo cual es nuevamente soporte de una función estrogénica en la etiología del mismo.

Los bochornos (rubores) están caracterizados por una sensación de calentamiento que comienza en el pecho y se mueve hacia el cuello y cabeza, están a menudo acompañados por sudor, palpitaciones y rubores cutáneos. El episodio dura de 30 segundos hasta 10 minutos. Los eventos de bochornos mismos, se piensa, están centralmente mediados resultando de una disminución temporal del punto de establecimiento termoregulador en el hipotálamo (para una revisión, véase: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1987, 65, 1312). La regulación del proceso termoregulador puede involucrar catecolaminas, estrógeno, tetosterona, opioides y serotonina, entre otros (para una revisión, véase: Mayo. Clin. Proc. 2002, 77, 1207). En efecto, compuestos que modulan la trayectoria de señalización de cada una de estas hormonas/neurotransmisores,

han sido evaluados para el tratamiento de bochornos. Véase por ejemplo, Ann. Intern. Med. 2000, 132, 788; Br. Med. J. 1974, i, 409; Maturitas, 1978, 1, 21; Med. J. Aust. 1986, 144, 369; Fertil. Steril. 1985, 43, 401; Br. J. Obstet. Gynaecol. 1981, 88, 919; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 58, 578; Clin. Endocrinol. 1985, 22, 293; Maturitas 2000, 36, 155; J. Clin. Oncol 2002, 20, 1583; JAMA 2003, 289, 2827; Lancet 2000, 356, 2059; N. Engl. J. Med. 1994, 331, 347; Obstet. Gynecol. 1984, 63, 1; Obstet. Gynecol. 1999, 94, 225; Br. J. Obstet. Gynecol. 1998, 105, 904; Neurology 2000, 54, 2161; Obstet. Gynecol. 1998, 72, 688; J. Clin. Oncol. 1998, 16, 495; J. Clin. Oncol. 2001, 19, 2739; and J. Nutr. 2001, 131 (11, supl), 3095s.

A pesar del gran número aparente de tratamientos para bochornos, todas las terapias actuales sufren de escasa eficacia, están asociadas con efectos colaterales inaceptables o son contraindicados para ciertas poblaciones de pacientes. Por ejemplo, la HRT no es recomendada para mujeres con un historial de cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de ovario o tromboembolismo venoso. Datos recientes también sugieren que la HRT no puede ser adecuada para mujeres con enfermedad de arteria coronaria. Tratamientos no hormonales de manera general, no son completamente eficaces (por ejemplo, clonidina) y/o causan efectos adversos (por ejemplo, venlafaxina, gabapentina).

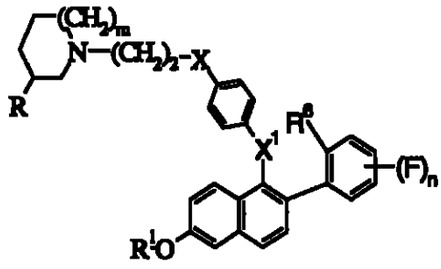
Muchas aplicaciones han aparecido dentro de los últimos diez años, describiendo moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 5,484,795, 5,484,798, 5,510,358, 5,998,401 y documento WO 96/09040. Muchos de estos SERM, hablando de manera general, se han encontrado por tener una actividad agonista de estrógeno benéfica en los sistemas cardiovasculares y óseos con una actividad antagonista de estrógeno benéfica concomitante en la mama. Una subserie particularmente útil, pequeña, de tales compuestos, también se ha encontrado por tener un efecto antagonista de estrógeno o tener un efecto no estrogénico en el útero. Sin embargo, el uso actual de un SERM en el tratamiento de síntomas vasomotores también ha sido obstaculizado por problemas con la eficacia, por ejemplo, durante los estudios clínicos de Fase III de raloxifeno para el tratamiento/prevención de osteoporosis post-menopáusica, el raloxifeno se asoció con una ligera incidencia incrementada de bochornos, comparada con placebo y tamoxifeno conocidos por inducir bochornos en más de 50% de pacientes (Arch. Intern. Med. 1991, 151, 1842).

Aquí, por lo tanto, permanece una necesidad médica no cubierta para terapias de síntomas vasomotores que superan las responsabilidades de tratamientos médicos. En particular, existe una necesidad de una medicación que posea los atributos positivos de SERM previamente descritos tales como

raloxifeno (es decir, efectos positivos en hueso, útero, mama y sistema cardiovascular), pero que también alivie los síntomas vasomotores.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



(I);

en donde:

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2, 3 ó 4;

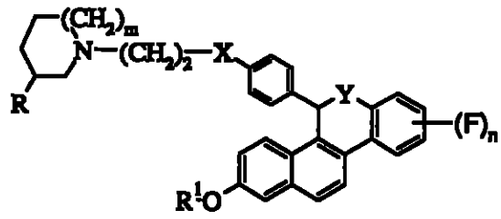
R es H o metilo, siempre que si m es 1 ó 2, entonces R debe ser H y que si m es 0, entonces R debe ser metilo;

R^1 es H, SO_2(n-alquilo C_4-C_6) ó COR^2;

X es O u NR^3;

X^1 es O, CH_2 u C=O;

R^6 es H o F o R^6 se combina con X^1 para formar una porción de la fórmula:



en donde Y es O, S, SO u NR^4;

R^2 es alquilo C_1-C_6; alcoxi C_1-C_6; NR^5R^{5a}; fenoxi, o fenilo opcionalmente sustituido con halo;

R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_1-C_6; y

R^5 y R^{5a} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 o fenilo; o una sal de adición de ácido farmacéutico del mismo.

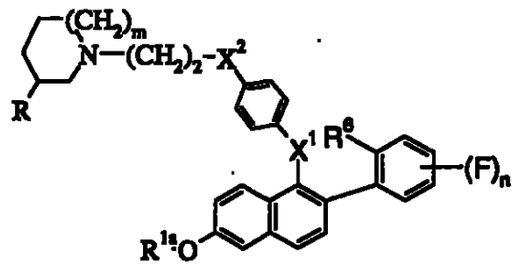
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéutico del mismo, y un portador farmacéutico. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser adaptada para uso en tratar uno o más síntomas vasomotores.

La presente invención también se refiere a métodos para tratar uno o más síntomas vasomotores empleando un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéutico del mismo.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéutico del mismo, para uso en el tratamiento de uno o más síntomas vasomotores. La presente invención además se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal de

adición de ácido farmacéutico del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de uno o más síntomas vasomotores.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula II:

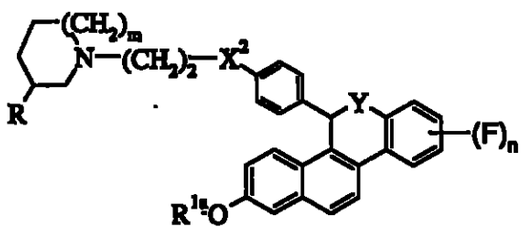


II;

o una sal de adición de ácido del mismo; en donde m, n, R y X^1 son como se definen anteriormente para un compuesto de fórmula I y:

R^{1a} es H, SO_2CH_3, SO_2(n-alquilo C_4-C_6), COR^2, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

R^6 es H o F o R^6 se combina con X^1 para formar una porción de la fórmula:

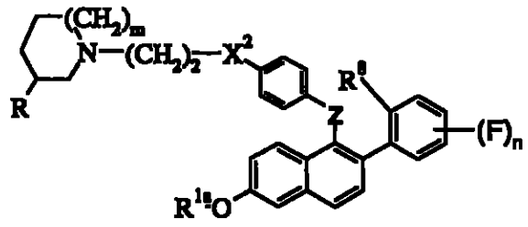


en donde Y es como se define anteriormente para un compuesto de fórmula I;

X^2 es O u NR^7; y

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 ó CO_2(alquilo C_1-C_6); siempre que si R^{1a} es H, SO_2(n-alquilo C_4-C_6), o COR^2, entonces X^2 es NR^7 y R^7 es CO_2(alquilo C_1-C_6); útil como un intermediario para un compuesto de fórmula I.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula III:



III;

o una sal de adición de ácido del mismo, en donde m, n, R y R^{1a} son como se definen anteriormente para un compuesto de fórmula II y en donde:

X^2 es O u NR^7;

R^8 es OH, O(alquilo C_1-C_6), S(alquilo C_1-C_6) o NR^4(CO_2(alquilo C_1-C_6))

Z es C=O u CHOH; y

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 ó CO_2(alquilo C_1-C_6); útil como un intermediario para un compuesto de fórmula I, en donde R^6 se combina con X^1.

Descripción Detallada de la Invención

A menos que se especifique de otro modo, la

referencia posterior a "un compuesto de fórmula I", incluye las sales de adición de ácido farmacéuticas del mismo.

Los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como una consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se originan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como también diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Para propósitos de la presente invención, como se describe y reivindica en este documento, los siguientes términos son definidos abajo.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "alquilo C_1-C_6" representa una porción de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que tiene desde uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo y similares. Porciones tales como ciclobutilmetilenilo y ciclopropilmetileneilo, también están incluidas dentro del alcance de un grupo alquilo C_1-C_6. El término "alquilo C_1-C_4" se refiere específicamente a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo,

isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilo. El término "n-alquilo C_4-C_6" se refiere específicamente a n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Un grupo "alcoxi C_1-C_6" es una porción alquilo C_1-C_6 conectada a través de un enlace oxi.

El término "farmacéutico" cuando se usa en este documento como un adjetivo, significa sustancialmente no perjudicial.

Una "sal de adición de ácido" farmacéutica, es una sal formada por reacción de la forma de base libre de un compuesto de fórmula I con un ácido farmacéutico, tal como se describe en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, editores James Swarbrick y James C. Boylan, Vol 13, 1996 "Preservation of Pharmaceutical Products to Salt Forms of Drugs and Absorption". Formas de sales especificas incluyen, pero no se limitan a: acetato, benzoato, bencensulfonato, 4-clorobencensulfonato; citrato; etansulfonato; fumarato; d-gluconato; d-glucuronato; glutarato; glicolato; hipurato; clorhidrato; 2-hidroxietansulfonato; dl-lactato; maleato; d-maleato; l-maleato; malonato; d-mandelato; l-mandelato; metansulfonato; 1,5-naftalendisulfonato; 2-naftalensulfonato; fosfato; salicilato; succinato; sulfato; d-tartrato; l-tartrato; y p-toluensulfonato.

Los términos "tratamiento" y "tratar" como se usan en este documento, significan aliviar, mejorar, prevenir,

prohibir, restringir, disminuir, detener o invertir el progreso o severidad de una condición patológica, o secuela del mismo, descrito en este documento. El término "prevenir", significa reducir la probabilidad de que el recipiente de un compuesto de fórmula I incurrirá, además incurrirá o desarrollará cualquiera de las condiciones patológicas, o secuencias del mismo, descrito en este documento.

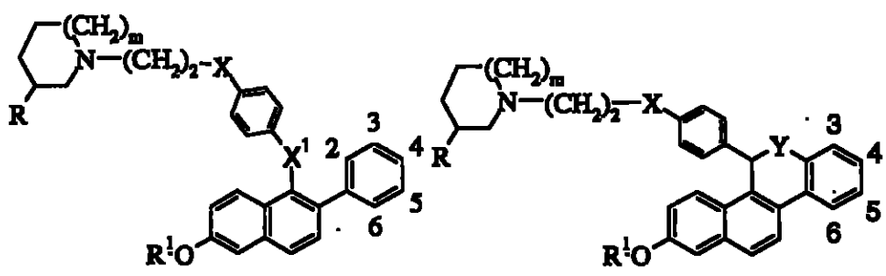
Un "síntoma vasomotor" es una condición seleccionada de la lista de: bochornos, sudores nocturnos, secado vaginal, alteraciones del sueño, náuseas y cambios de humor; en donde dicha condición resulta de un decremento del estrógeno endógeno de circulación que ocurre en una mujer después de la cesación o reducción de la menstruación debida a procesos naturales, quirúrgicos u otros.

El término "mujer en necesidad del mismo", es una mujer que ya sea sufre de la condición patológica reivindicada, o es una mujer con un riesgo reconocido de la misma, como se determina por diagnóstico médico, es decir, como se determina por el especialista que atiende.

Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es capaz de tratar las condiciones descritas en este documento.

Compuestos y Modalidades Preferidas de la Invención

Ciertos compuestos de la invención son particularmente interesantes y son preferidos. La siguiente lista expone varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno de los listados puede ser combinado con los otros listados para crear grupos adicionales de compuestos preferidos. El siguiente sistema de numeración será usado para describir las posiciones preferidas de las porciones de fluoro:



a) m es 1;

b) R^6 es H o F y n es 1, 2 ó 3;

c) n es 1, 2 ó 3;

d) n es 1 ó 2;

e) n es 1;

f) n es 2;

g) R^6 es H o se combina con X^1, n es 1 y la porción fluoro correspondiente está en la posición 4;

h) R^6 es H o se combina con X^1, n es 2 y las porciones fluoro correspondiente está en las

posiciones 3,5;

i) R^1 es H;

j) R^1 es H o COR^2 y R^2 es alquilo C_1-C_6 o fenilo;

k) R^1 es H o COR^2 y R^2 es alquilo C_1-C_4, $NHCH_3$ o fenilo;

l) R^3 es H, metilo o etilo;

m) R^3 es H;

n) X es O;

o) X es NR^3 y R^3 es H o metilo;

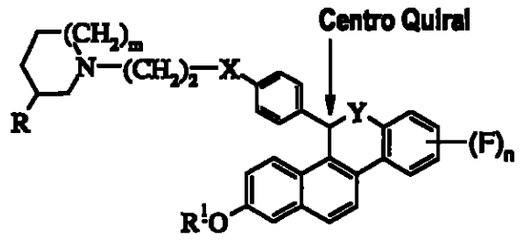
p) X^1 es O;

q) R^6 es H o F;

r) R^6 se combina con X^1;

s) la forma de sal de clorhidrato.

Con respecto al centro quiral designado abajo:



Se prefiere un exceso enantiomérico (ee) mayor de 90%, un ee mayor de 95% es más preferido y un ee de más de 99% es más especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico es fácilmente determinado por uno de habilidad ordinaria en la técnica, usando técnicas y procedimientos estándares, tales como cromatografía líquida de alta

resolución o de gas con una columna quiral (véase por ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981; E.L. Eliel and S.H. Wilen," Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada el 29 de Abril de 1998). Por supuesto, el enantiómero preferido es aquel el cual posee actividad favorable en los ensayos biológicos descritos en este documento. Empleando las técnicas de cromatografía quiral descritas en este documento, el enantiómero preferido (el enantiómero con actividad favorable), típicamente posee el tiempo de retención más lento, es decir, eluye segundo. Para verificar la identidad del enantiómero preferido en cualquier mezcla racémica dada, la actividad de los isómeros individuales debe ser verificada en los ensayos biológicos descritos en este documento.

El compuesto de fórmula I es preferiblemente empleado en el tratamiento de bochornos.

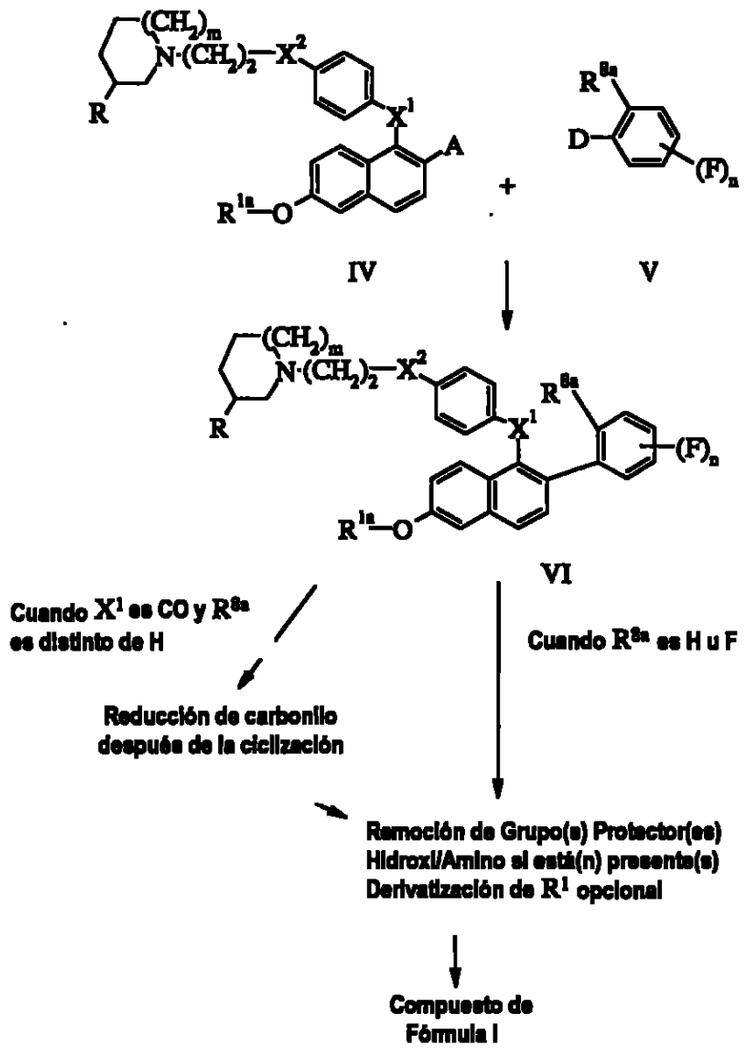
El compuesto de fórmula I es preferiblemente formulado en una forma de dosificación unitaria, es decir, en un vehículo de suministro individual, por ejemplo, una tableta o cápsula, previo a la administración a la mujer recipiente.

El segundo compuesto de fórmula I es preferiblemente administrado oralmente.

Síntesis

El compuesto de fórmula I puede ser preparado como se describe en los siguientes Esquema de Reacción (en donde R^{8a} es R^8, H u F), Preparaciones y Ejemplos.

Esquema de Reacción 1



En el Esquema de Reacción 1, un compuesto de fórmula V se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV bajo condiciones de reacción "Suzuki" o "Stille", es decir, en donde uno de los sustituyentes "A" o "D" es una porción de alquil estanano o ácido/éster borónico y el otro es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonato tal como trifluorometilsulfonato, para proporcionar un compuesto de fórmula VI (en donde R^{8a} es R^8 entonces de fórmula III). Cuando X^1 es CO en el compuesto de fórmula VI, el grupo ceto puede ser reducido bajo condiciones estándares, por ejemplo, empleando borano para proporcionar el correspondiente alcohol bencílico. Este producto reducido puede ser ciclizado bajo condiciones estándares, por ejemplo, cuando R^{8a} es F, la catalización de base con t-butóxido de potasio o cuando R^{8a} es distinto de F, la catalización de ácido con HCl, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula I ó II. Alternativamente, el grupo ceto puede ser reducido bajo condiciones que promueven la reacción de ciclización así realizando ambas etapas en "un crisol" (véase por ejemplo, Ejemplos 96 y 108 abajo).

Cuando R^{1a} es SO_2CH_3, alquilo C_1-C_6 o bencilo (preferiblemente metilo, bencilo o SO_2CH_3), dichos grupos protectores hidroxi pueden ser removidos bajo condiciones estándares (véase por ejemplo, los procedimientos siguientes o la última edición de Greene, Protective Groups in Organic

Synthesis, John Wiley & Sons, New York, N.Y.), para proporcionar el compuesto de fórmula I, en donde R^1 es H. De manera similar, cuando X^2 es NR^7 y R^7 es CO_2(alquilo C_1-C_6), dicho grupo protector amino puede también ser removido como se muestra en Greene. Un compuesto de fórmula I en donde R^1 es H, puede ser además, derivatizado empleando acilación estándar o metodología de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula I, en donde R^1 es COR^2 ó SO_2(n-alquilo C_4-C_6).

Los compuestos de fórmula IV pueden ser preparados como se muestra abajo o por procedimientos análogos a aquellos encontrados en la técnica. Los compuestos de fórmula V son, en general, comercialmente disponibles o pueden ser preparados por procedimientos fácilmente disponibles al ordinariamente experto en química orgánica sintética o como se muestra abajo.

Preparaciones y Ejemplos

Condiciones de Separación Quiral:

Todas las condiciones de preparación usan columnas Chiralpak AD.

Condiciones A: 3:2 heptano/IPA p/0.2% dimetiletilamina (DMEA), 8x30 cm 365 nm, 350 ml/min.

Condiciones B: 3:2 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 365 nm, 350 ml/min.

Condiciones C: 80/10/10 heptano/3A/MeOH p/0.2% DMEA, 8x34 cm, 260 nm, 375 ml/min.

Condiciones D: 75/15/10 heptano/IPA/MeOH p/0.2% DMEA, 8x34 cm, 260 nm, 375 ml/min

Condiciones E: 70/30 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x34 cm, 260 nm, 375 ml/min.

Condiciones F: 4:1 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 350 nm, 350 ml/min.

Condiciones G: 3:1 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x33 cm, 340 nm, 375 ml/min.

Condiciones H: 3:1 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x33 cm, 340 nm, 375 ml/min.

Condiciones I: 3:1 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x33 cm, 360 nm, 375 ml/min.

Condiciones J: 4:1 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.

Condiciones K: 70/30 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x34 cm, 320 nm, 350 ml/min.

Condiciones L: 100% 3A p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 300 ml/min.

Condiciones M: 70/30 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.

Condiciones N: 70/30 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.

Condiciones O: 65/35 3A/heptano p/0.2% DMEA, 8x30

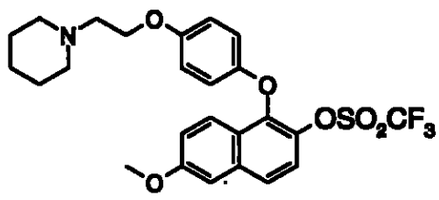
cm, 260 nm, 350 ml/min.

Condiciones P: 100% 3A p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.

Condiciones Q: 70/30 heptano/IPA p/0.2% DMEA, 8x30 cm, 260 nm, 350 ml/min.

Preparación 1

Éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico



Se 6-metoxinaftalen-2-ol (20 g, 114.8 mmol) a dimetilformamida (DMF, 250 ml) a temperatura ambiente, seguido por *N*-bromosuccinimida (NBS, 21.5 g, 120 mmol) durante un periodo de 30 minutos. Después de 45 minutos, se diluyó con agua (800 ml), se colectó y secó lo precipitado para proporcionar 25.5 g (87%) de 1-bromo-6-metoxi-naftalen-2-ol.

Se agregó 1-bromo-6-metoxi-naftalen-2-ol (66.7 g, 264 mmol), carbonato de potasio (K_2CO_3, 40.0 g, 290 mmol) y bromuro de bencilo (49.6 g, 290 mmol) a DMF (800 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó agua (400 ml) para precipitar el producto. Lo precipitado se

colectó y se lavó la pasta de filtro con heptano (3X 125 ml) después se secó para proporcionar 83.7 g de 2-benciloxi-1-bromo-6-metoxi-naftaleno (86.2%).

Se combinó tolueno (200 ml), 2-benciloxi-1-bromo-6-metoxi-naftaleno (30 g, 87.4 mmol), 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenol (23.2 g, 105 mmol) y carbonato de cesio (34.4 g, 105 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo. Se removió una porción del tolueno (100 ml). Se agregó acetato de etilo (390 mg, 4.37 mmol) y complejo de bencen triflato de cobre (2.20 g, 4.37 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó por 5 minutos. El solvente se removió por destilación y el residuo resultante se calentó a 174°C por 1.5 horas. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y HCl acuoso (1N, 90 ml). Los orgánicos se separaron y concentraron a un residuo. El residuo se cromatografió en columna para dar 12.4 g de 1-{2-[4-(2-benciloxi-6-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenoxi]-etil}-piperidina (30%).

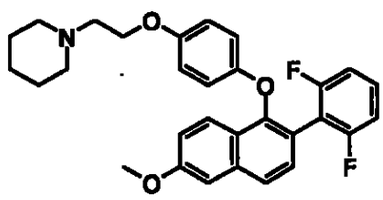
Se agregó 1-{2-[4-(2-benciloxi-6-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenoxi]-etil}-piperidina (12.4 g, 25.5 mmol) a una mezcla de metanol/acetato de etilo (1:1, 490 ml) y se calentó para formar una solución. Se removió el calor y se agregó formiato de amonio (4.83 g, 76.6 mmol) y $Pd(OH)_2$ en carbono (20% pp, 1.58 g, 1.12 mmol). Se sometió a reflujo por 50 minutos después se filtró la mezcla. Lo filtrado se concentró para dar 9.9 g de 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-

fenoxi]-naftalen-2-ol (98.5%).

Se enfrió diclorometano (290 ml), trietilamina (3.08 g, 30.4 mmol) y 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol (9.2 g, 23.4 g) a -50°C y se agregó anhídrido de ácido trifluorometan sulfónico (7.26 g, 25.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a -50°C por 2 horas y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitar por una hora adicional. Se agregó salmuera (150 ml) y se separaron los orgánicos. Los orgánicos se separaron con N_2HCO_3, después se secaron antes de concentrarse a un residuo. El residuo se cristalizó con éter dietílico-hexanos para proporcionar 11.2 g del compuesto del título (90.9%).

Ejemplo 1

1-(2-{4-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.0 g, 1.9 mmoles) en 20 ml de DMF. A esta solución, se agregó ácido 2,6-difluorofenilborónico

(0.6 g, 3.8 mmoles), fosfato de potasio (2.42 g, 11.4 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.44 g, 0.38 mmoles) y se calentó a 100°C por 18 horas. La mezcla se enfrió y filtró y purificó en una columna SCX, eluyendo las impurezas con metanol, después eluyendo el producto con amoníaco/metanol 2N. Se purificó además en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de cloruro de metileno/hexano que contiene isopropilamina al 1% para dar 300 mg (32%) del compuesto del título.

Ejemplo 2

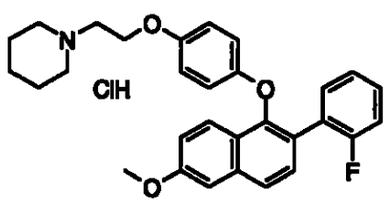
Clorhidrato de 6-(2,6-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(2,6-difluorofenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (300 mg, 0.61 mmoles) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. A esto se agregó 2.0 ml de tribromuro de boro con mezclado y se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta mezcla se vertió en una mezcla de dos fases que consiste de bicarbonato de sodio saturado y una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se purificó además usando cromatografía de fase inversa para dar 138 mg del compuesto del título (48%). Se convirtió a la sal de clorhidrato y se liofilizó. 1H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.92

(d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.20-7.17 (m, 2H); 7.03 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H); 6.85-6.80 (m, 2H); 6.52 (s, 4H); 3.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H); 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.52-2.52 (m, 4H); 1.64-1.59 (m, 4H); 1.46-1.44 (m, 2H).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se cargó un matraz de bola de 100 ml secado en horno, con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (300 mg, 0.57 mmol) y se colocó bajo nitrógeno. Se disolvió el sólido en acetonitrilo (10 ml) y se agregó ácido 2-fluorofenilborónico (240 mg, 1.71 mmol), triciclohexilfosfina (48 mg, 0.17 mmol), acetato de paladio (38 mg, 0.17 mmol) y fluoruro de cesio (780 mg, 5.14 mmol). La solución se llevó a 85°C y se agitó por 1 hora. La solución se filtró sobre una almohadilla de celite, se enjuagó con acetonitrilo y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial para dar 295 mg (110%) de la base libre

del compuesto del título. La base libre se disolvió en 3 ml de éster y se agregó 0.8 ml de HCl 1N. Se secó inmediatamente para dar 305 mg del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 472 (M-Cl).

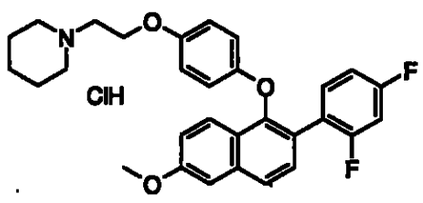
Ejemplo 4

Clorhidrato de 6-(2-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se cargó un matraz de bola de 100 ml con clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi-{etil)-piperidina (290 mg, 0.57 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó 2.90 ml (2.90 mmol) de una solución 1M de CH_2Cl_2 de BBr_3 y se monitoreó la reacción por ES-MS. Después de agitar por 1 hora, la reacción se vertió en una solución saturada fría de bicarbonato de sodio acuoso y cloruro de metileno (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial eluyendo con MeOH/CH_2Cl_2 al 8% para dar 137 mg (52%) de la base libre del compuesto del título. La sal de clorhidrato se preparó agregando 0.8 ml de HCl 1N en solución de Et_2O: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 458 (M-Cl).

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se combinó éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.99 g, 5.70 mmol), ácido 2,4-difluoro-bencenborónico (2.70 g, 17.09 mmol), paladio(II)acetato (0.13 g, 0.57 mmol), triciclohexilfosfina (240 mg, 0.85 mmol), fluoruro de cesio (7.79 g, 51.25 mmol) y acetonitrilo (70 ml) y se calentó a 90°C. Después de 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, filtró y removió el solvente bajo vacío. Se disolvió en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N, bicarbonato de sodio acuoso saturado, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio, filtró y el solvente se removió bajo vacío. Se cromatografió en gel de sílice con mezclas de diclorometano/metanol y se agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter (10 ml) para dar 3.0 g (100%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 488 (M-Cl).

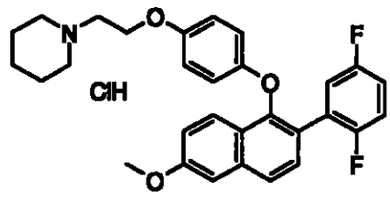
Ejemplo 6

Clorhidrato de 6-(2,4-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se disolvió clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (3.00 g, 5.70 mmol) en diclorometano 890 ml) y se enfrió en un baño helado. Se agregó tribromuro de boro (1M en diclorometano, 18.0 ml, 18.0 mmol) y se agitó por 2.5 horas. Se agregó metanol (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y el solvente se removió bajo vacío. Se disolvió en diclorometano con un mínimo de metanol y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el solvente se removió bajo vacío. Se cristalizó con acetato de etilo/diclorometano, el sólido se filtró para dar la base libre del compuesto del título. La base libre se disolvió en diclorometano/metanol, se agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter (10 ml) y el solvente se removió bajo vacío para dar 2.68 g (92%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 476 (M-Cl).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se combinó éter 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (154 mg, 0.29 mmol), ácido 2,5-difluorofenilborónico (139 mg, 0.88 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), con diclorometano (1:1) (239 mg, 0.29 mmol), fluoruro de cesio (400 mg, 2.63 mmol) y acetonitrilo (6 ml), se agitó y calentó a 90°C. Después de 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se suspendió y sonicó en éter etílico, filtró y el solvente se removió bajo vacío. La mezcla cruda se cromatografió en gel de sílice con mezclas de diclorometano/metanol, las fracciones que contienen el producto se combinaron, se agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter (1 ml) y el solvente se removió bajo vacío para dar 140 mg del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 490 (M-Cl).

Ejemplo 8

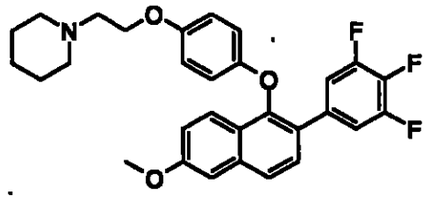
Clorhidrato de 6-(2,5-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se disolvió clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (133 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (5 ml), se enfrió en un baño de hielo y se agregó tribromuro de bromo (1M en diclorometano, 0.76 ml; 0.76 mmol). Se dejó calentar

lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas, se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, filtró y cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de diclorometano/metanol. Se combinaron las fracciones que contienen el producto, se agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter (1 ml) y el solvente se removió bajo vacío para dar 108 mg (83%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 476 (M-Cl).

Ejemplo 9

1-(2-{4-[6-metoxi-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (800 mg, 1.52 mmol), ácido 3,4,5-trifluorobencen borónico (804 mg, 4.57 mmol) y fluoruro de cesio (1.1 g, 7.6 mmol) y se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se cargó paladio(II)acetato (34 mg, 0.15 mmol) y triciclohexilfosfina (64 mg, 0.23 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se agregó acetonitrilo desgasificado y se

sonicó bajo nitrógeno por 10 minutos. Se agregó la solución de catalizador a los sólidos y se sumergió en un baño de aceite a 80°C por 10 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se concentró y redisolvió en cloruro de metileno. Se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se separó, secó, filtró y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 5% de metanol en cloruro de metileno, para dar 720 mg (93%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) 508.3 (M+H).

Ejemplo 10

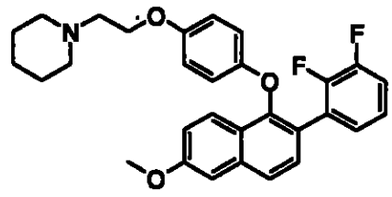
Clorhidrato de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[6-metoxi-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (720 mg, 1.4 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Se agregó 2M de HCl en éter (1.4 ml, 2.8 mmol) y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y se agregó tribromuro de boro (0.53 ml, 5.6 mmol) por goteo a 0°C bajo nitrógeno. Se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado frío después de 45 minutos y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 12% de metanol en cloruro de metileno, para dar 554 mg (80%) de la base

libre del compuesto del título. Se disolvió la base libre (554 mg, 1.1 mmol) en acetato de etilo (6 ml) y éter (12 ml). Se agregó HCl 2M en éter (1.1 ml, 2.2 mmol) y se colectó lo precipitado. Se secó en un horno a vacío a 50°C durante la noche para dar 467 mg (79%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 494.3 (M-Cl).

Ejemplo 11

1-(2-{4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Usa el procedimiento demostrado en el Ejemplo 9, se hizo reaccionar éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (800 mg, 1.52 mmol), ácido 2,3-difluorobencenborónico (720 mg, 4.57 mmol), fluoruro de cesio (2.1 g, 13.7 mmol), paladio(II)acetato (34 mg, 0.15 mmol) y triciclohexilfosfina (64 mg, 0.23 mmol) para obtener 622 mg (84%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) 490.4 (M+H).

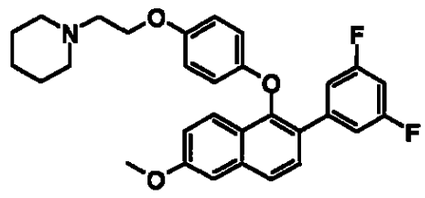
Ejemplo 12

Clorhidrato de 6-(2,3-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 10, se hizo reaccionar 1-(2-{4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (622 mg, 1.27 mmol), HCl 1M en éter (1.3 ml, 2.6 mmol) y tribromuro de boro (0.60 ml, 6.4 mmol) para dar 309 mg (48%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) 476.4 (M-Cl).

Ejemplo 13

1-(2-{4-[2-(3,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Usando el procedimiento demostrado en el Ejemplo 9, se hizo reaccionar éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (3.5 g, 6.67 mmol), ácido 3,5-difluorobencen borónico (3.1 g, 19.6 mmol), fluoruro de cesio (9.2 g, 60.4 mmol), paladio(II)acetato (145 mg, 0.64 mmol) y triciclohexilfosfina (290 mg, 1.03 mmol) para obtener 3.3 g (100%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío

iónico) 490.3 (M+H).

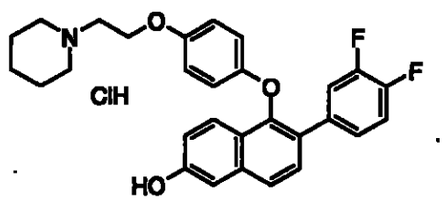
Ejemplo 14

Clorhidrato de 6-(3,5-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Usando el mismo procedimiento como para la sal de clorhidrato de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol; se hizo reaccionar 1-(2-{4-[2-(3,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (3.8 g, 7.9 mmol), HCl 2M en éter (7.9 ml, 15.8 mmol) y tribromuro de boro (3.7 ml, 39.2 mmol) para dar 2.6 g (64%) del compuesto del título después de la cromatografía en gel de sílice: espectro de masa (rocío iónico) 476.3 (M-Cl).

Ejemplo 15

Clorhidrato de 6-(3,4-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

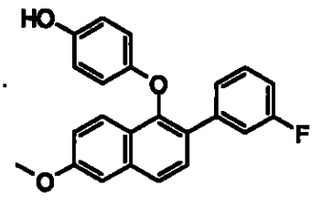


Se preparó clorhidrato de 6-(3,4-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol en una manera similar a los Ejemplos 7 y 8 para proporcionar 1.79 g

del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico): m/z = 476 (M-Cl).

Preparación 2

4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenol



Se cargó un matraz de bola de 250 ml secado en horno, con 6-metoxi-1-tetralona (3.0 g, 17.0 mmol) y se colocó bajo nitrógeno. Se disolvió el sólido en tolueno (30 ml) y se agregó 1-bromo-3-fluorobenceno (4.7 ml, 42.6 mmol), t-butóxido de sodio (6.5 g, 68.1 mmol), acetato de paladio (76 mg, 0.34 mmol) y BINAP racémico (212 mg, 0.34 mmol). La solución se calentó a 115°C y se agitó por 18 horas. La solución se diluyó con HCl 5N frío (50 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró sobre una almohadilla de celite y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial para dar 3.4 g (74%) del compuesto del título. Este material se usó sin purificación adicional: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 267 (M-H).

Se disolvió 2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ol (3.36 g, 12.5 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) (10

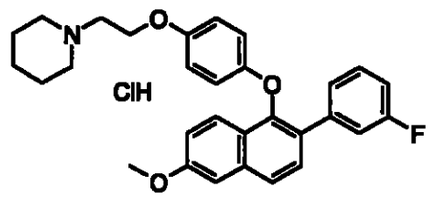
ml) y se agregó hidruro de sodio (500 mg, 60% de dispersión en aceite, 12.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 hora, esta solución es agregada a una solución de 4-fluorobenzaldehído (2.4 ml, 22.5 mmol) en NMP (10 ml) que ha sido calentada a 185°C. Se continuó la agitación por 2.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó amortiguador a pH 7 (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y se filtraron a través de un obturador de gel de sílice. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial dando 2.50 g (54%) del compuesto del título y se usó sin purificación adicional: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 371 (M-H).

Se cargó un matraz de bola de 100 ml con 4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-benzaldehído (2.5 g, 6.71 mmol) y acetato de etilo (5 ml). A temperatura ambiente, se agregó 2 ml de peróxido de hidrógeno al 35%. A esta solución se agregó lentamente 2 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a aproximadamente 40°C y se regresó a temperatura ambiente en donde se agitó por 2 horas. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial eluyendo con CH_2Cl_2 para dar 540 mg (22%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico)

m/z = 359 (M-H).

Ejemplo 16

Clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



A 4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenol (180 mg, 0.50 mmol) en 10 ml de DMF anhidro, se agrega hidruro de sodio (60 mg, 60% de dispersión en aceite, 1.50 mmol) y la solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (138 mg, 0.75 mmol) y la reacción se agitó por 3 días. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), salmuera (1x), se extrajo los orgánicos y se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial eluyendo con MeOH/CH_2Cl_2 al 4% para dar 243 mg (99%) de la base libre del compuesto del título. Se formó el clorhidrato agregando 0.8 ml de HCl 1N en solución Et_2O: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 472 (M-Cl).

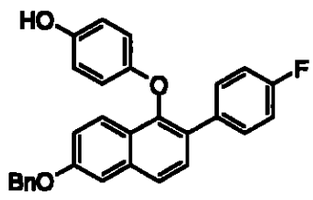
Ejemplo 17

Clorhidrato de 6-(3-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se cargó un matraz de bola de 100 ml con clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (245 mg, 0.48 mmol) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó 1.45 ml de una solución de CH_2Cl_2 1M de BBr_3 y la reacción se monitoreó por ES-MS. Después de agitar por 1 hora, la reacción se vertió en una solución saturada fría de bicarbonato de sodio acuoso y cloruro de metileno (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó usando cromatografía radial eluyendo con MeOH/CH_2 al 4% para dar 139 mg (63%) de la base libre del compuesto del título. Se formó la sal de clorhidrato agregando 0.8 ml de una solución de HCl 1N en Et_2O: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 458 (M-Cl).

Preparación 3

4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenol



Se agregó bromo (107 ml, 2.08 mol) en una solución

de 6-benciloxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (250 g, 0.99 mol) en cloroformo (2 L) a 5°C durante 1.5 horas. Se agregó solución de tiosulfato de sodio (250 ml) para apagar la reacción a 0°C. Se agregó acetato de etilo (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Se secaron con sulfato de sodio y concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró agregando acetato de etilo al 10% en hexano (600 ml) para obtener un sólido. El sólido se filtró y secó para dar 405 g (100%) de 6-benciloxi-2,2-dibromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona.

Se agregó metóxido de sodio 1M (215 ml, 0.99 mol) en una solución de 6-benciloxi-2,2-dibromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (205 g, 0.5 mol) en metanol (1.3 l). La suspensión se calentó a disolución. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó HCl 1N (540 ml). Se agregó H_2O (3 l) y se enfrió a 3°C para obtener un sólido. El sólido se filtró y secó para obtener 152 g (92%) de 6-benciloxi-2-bromo-naftalen-1-ol.

Se agregó hidruro de sodio (24 g, 0.6 mmol) por porciones a una solución de 6-benciloxi-2-bromo-naftalen-1-ol (179 g, 0.54 mol) en THF (3.0 l) a 0°C. Se agregó cloruro de metansulfonilo (47 ml, 0.61 mol) durante 45 minutos y la reacción se agitó por 1.5 horas a 10°C. Se agregó solución de

bicarbonato de sodio (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (200 ml). Se secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró agregando acetato de etilo al 20% en hexano (1 l) para obtener un sólido. Se filtró, el sólido se lavó con tolueno (200 ml x 2) y se secó el sólido para dar 176 g (80%) de éster 6-benciloxi-2-bromo-naftalen-1-ilo del ácido metansulfónico.

El éster 6-benciloxi-2-bromo-naftalen-1-ilo del ácido metansulfónico (10.0 g, 24.4 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (10.2 g, 72.9 mmol), carbonato de sodio (7.8 g, 73.6 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (2.8 g, 2.4 mmol) en una mezcla de tolueno (300 ml), etanol (60 ml) y agua (40 ml). La mezcla se calentó a 100°C por 12 horas. L suspensión se enfrió y filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se lavó con solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó con sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%), para obtener 10.1 g (98%) de éster 6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-ilo del ácido metansulfónico.

Se disolvió éster 6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-

naftalen-1-ilo del ácido metansulfónico (5.2 g, 12.3 mmol) en hidróxido de sodio 5M (12 ml, 60 mmol), THF (86 ml) y MeOH (86 ml). Se calentó a 50°C por 1 hora. Se enfrió y agrego acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó con sulfato de magnesio y concentró *in vacuo* para obtener 3.4 g (89%) de 6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-ol.

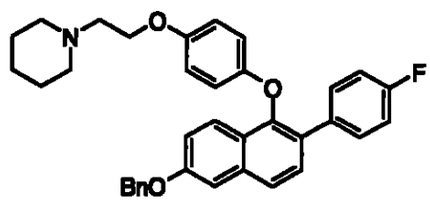
Se agregó hidruro de sodio (400 mg, 10 mmol) en una solución de 6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-ol en NMP (40 ml). Se agregó la suspensión de alcóxido anterior en una solución de 4-fluorobenzaldehído (2 ml, 19 mmol) en NMP 830 ml) a 165°C. Se calentó a 165°C por 1 hora. Se enfrió y agregó solución amortiguadora (pH = 7, 10 ml). Se agregó éter dietílico (1 l). Las capas se separaron y se lavó la capa acuosa con éter dietílico (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y concentraron *in vacuo*. El residuo se cromatografió en una columna biotage eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%) para obtener 2.9 g (70%) de 4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-benzaldehído.

Se agregó H_2SO_4 18M (1 ml, 16.8 mmol) en forma de gota en una solución de H_2O_2 (1 ml, 9.7 mmol) y 4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-benzaldehído a

0°C y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se agregó H_2O (20 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml). Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, secaron con sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* para obtener 1.88 g (73%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 435.1 (M-H).

Ejemplo 18

1-(2-{4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió 4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenol (5.20 g, 11.91 mmol) en DMF (60 ml) bajo N_2 y se agregó NaH (1.43 g, 35.74 mmol, 60% en peso). La solución se agitó por 0.5 horas a temperatura ambiente después se agregó sal de HCl de 1-(2-cloro-etil)-piperidina, (3.29 g, 17.87 mmol). La solución se continuó agitando y después se agregó agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x300 ml) y después las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, después se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna

instantánea (gel de sílice, MeOH-NH_4OH al 0-4% (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) para dar 6.5 g (99%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 548.3 (M+H).

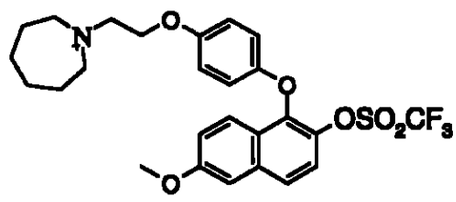
Ejemplo 19

Clorhidrato de 6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina (6.5 g, 11.87 mmol) en MeOH/THF (200 ml, v/v=1/1) bajo N_2. Se agregó Pd/C (0.65 g, 10%) y se intercambió el N_2 por H_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó por dos horas después se filtró el Pd/C. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH-NH4OH 2-8% (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) para dar 2.93 g (54%) de la base libre del compuesto del título. La base libre se disolvió (2.93 g, 6.41 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) y se enfrió a -78°C. Se agregó HCl (10 ml, 2.0 M en Et_2O), y la solución se agitó por 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida y a 40°C, durante la noche *in vacuo*, para dar 3.17 g (100%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 458.2 (M-Cl).

Preparación 4

Éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico



Se agregó hidruro de sodio (18 g, 0.45 mol) en una solución de 4-benciloxifenol (41 g, 0.20 mol) y clorhidrato de cloruro de 2-(hexametilenimino)etilo (44 g, 0.22 mmol) en THF (600 ml) y DMF (100 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a 60°C por 30 minutos. La solución se vertió en hielo y agua. Se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El aceite se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y metanol (500 ml). Se agregó formiato de amonio (100 g, 1.59 mol) y paladio en carbono (10 g, 9.4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 30 minutos. Se agregó formiato de amonio (100 g, 1.59 mmol) y paladio en carbono (10 g, 9.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó por 30 minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se eluyó con acetato de etilo (500 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua (100 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y

las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó el solvente bajo presión reducida para dar 31 g (64%) de 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenol.

Se combinó 2-benciloxi-1-bromo-6-metoxi-naftaleno (31 g, 90 mmol), 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenol (31 g, 132 mmol), bronce (12 g, 189 mmol), carbonato de potasio (25 g, 181 mmol) y piridina (400 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 85 horas. El residuo se enfrió y filtró con celite y eluyó con metanol y cloruro de metileno (500 ml, V/V = 1:5). El solvente se evaporó bajo presión reducida y se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%) para dar 19 g (43%) de 1-{2-[4-(2-benciloxi-6-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenoxi]-etil}-azepan.

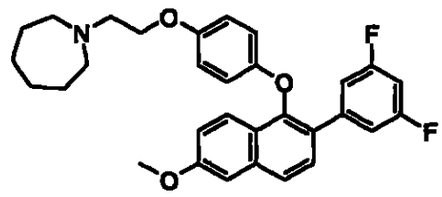
Se disolvió 1-{2-[4-(2-benciloxi-6-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenoxi]-etil}-azepan (19g, 38 mmol) en acetato de etilo (500 ml) y metanol (600 ml). La mezcla se calentó para obtener una solución clara. Se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó formiato de amonio (30 g, 476 mmol) y paladio en carbono (2 g, 1.9 mmol). Se calentó a reflujo por 30 minutos. Se agregó formiato de amonio (7g, 111 mmol) y paladio en carbono (0.7 g, 0.7 mmol). Se calentó a reflujo por 30

minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se eluyó con acetato de etilo (500 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua (100 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 15.1 g (97%) de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ol.

Se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (7 ml, 42 mmol) en una solución de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ol (15 g, 37 mmol), trietilamina (20 ml) y cloruro de metileno (500 ml) a -50°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora a tal temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó salmuera (20 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente. La capa se separó y la capa orgánica se separó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%) para dar 20 g (99%) de éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ilo del ácido trifluoro-metansulfónico.

Ejemplo 20

1-(2-{4-[2-(3,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (435 mg, 0.80 mmol), fluoruro de cesio (864 mg, 5.7 mmol) y ácido 1,3-difluoro-bencen borónico (383 m, 2.4 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) y se agitó por 10 minutos. En un matraz separado se suspendió acetato de paladio (18 mg, 0.08 mmol), y triciclohexilfosfina (33 mg, 0.12 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml) y se sonicó bajo nitrógeno por 10 minutos. Los contenidos se combinaron de ambos matraces y la reacción se calentó a 60°C por 15 minutos. La reacción se enfrió y filtró a través de celite y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 1-3% de metanol en diclorometano para dar 400 mg (98%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 504.2 (M+H).

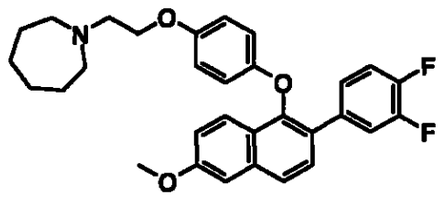
Ejemplo 21

Clorhidrato de 5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-(3,5-difluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(3,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan (583 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (100 ml). Se enfrió a 0°C, se agregó HCl 2M (1.2 ml, 2.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se concentró *in vacuo*. La sal se redisolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (972 mg, 3.5 mmol) por goteo y se llevó a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 1.5 horas y la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y metanol (10 ml). Se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con agua y bicarbonato de sodio saturado. Se secaron con sulfato de sodio, filtraron y concentraron *in vacuo*. Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 1-4% de metanol en diclorometano para dar 366 mg (65%) de la base libre del compuesto del título. Se disolvió la base libre en 10 ml de diclorometano y se agregó HCl 2M (0.8 ml) se agitó por 10 minutos y se concentró *in vacuo* para dar 343 mg (88%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 490.3 M-Cl).

Ejemplo 22

1-(2-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan



Se combinó acetato de paladio (33 mg, 0.15 mmol), triciclohexilfosfina (61 mg, 0.22 mmol) y acetonitrilo (6 ml). Se sonicó la mezcla por 5 minutos. Se combinó éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (787 mg, 1.46 mmol), fluoruro de cesio (2.00 g, 13.2 mmol), ácido 3,4-difluorofenilborónico (692 mg, 4.38 mmol) y acetonitrilo (16 ml). Se agregó la suspensión sonicada de Pd/Pcy_3 al recipiente de reacción y se calentó a 90°C por 30 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con $MgSO_4$, filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió en una columna de SiO_2 eluyendo el material con metanol en diclorometano (0 a 5%) para dar 630 mg (86%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 504.2 (M+H).

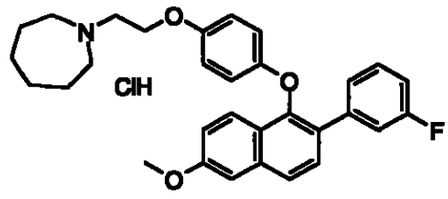
Ejemplo 23

Clorhidrato de 5-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-(3,4-difluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(3,4-difluorofenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan (630 mg, 1.25 mmol) en diclorometano (20 ml). Se agregó 2 M de HCl en éter dietílico (1 ml, 2.0 mmol). Se agitó por 5 minutos. La suspensión se concentró y se secó *in vacuo*. El residuo se diluyó en diclorometano (20 ml) y se colocó un manto con nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C con baño helado externo. Se agregó BBr_3 (0.4 ml, 4.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se agregó la mezcla de reacción en $NaHCO_3$ saturado acuoso (20 ml), hielo (5 g) y metanol (5 ml). Se diluyó con diclorometano (20 ml), las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con $MgSO_4$, filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió en una columna de SiO_2 eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 5%) para dar la base libre del compuesto del titulo. La base libre se disolvió en éter dietílico (5.0 ml), acetato de etilo (6.0 ml) y metanol (1.0 ml) y se agregó HCl 2M (1 ml, 2.0 mmol) en éter dietílico. Lo precipitado se colectó en papel filtro, se enjuagó con éter dietílico y se secó *in vacuo* (<2mm de Hg) para dar 310 mg (47%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 490.3 (M-Cl).

Ejemplo 24

Clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan



Se preparó este compuesto siguiendo el procedimiento para elaborar 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-piperidina anterior, usando clorhidrato de cloruro de 2-(hexametilenimino)-etilo, para dar un rendimiento de 100% de la base libre del compuesto del título después de cromatografía radial. La sal de clorhidrato se forma agregando 0.8 ml de HCl 1M en solución de Et_2O: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 486 (M-Cl).

Ejemplo 25

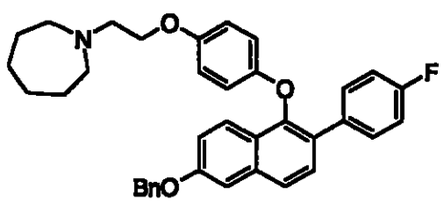
Clorhidrato de 5-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-(3-fluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se preparó este compuesto siguiendo el procedimiento para elaborar clorhidrato de 6-(3-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol anterior, partiendo con clorhidrato de 1-(2-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan, para dar un rendimiento de 52% de la base libre del compuesto del

título después de la cromatografía radial. La sal de clorhidrato se forma agregando 0.8 ml de HCl 1M en solución de Et_2O: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 472 (M-Cl).

Ejemplo 26

1-(2-{4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan



Se agregó hidruro de sodio (324 mg, 8.0 mmol) en una solución de 4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenol (1.18 g, 2.7 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de hidrógeno de cloruro de 2-(hexametilenimino)etilo (1.07 g, 5.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se agregó H2O (10 ml) y éter dietílico (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0% hasta 10%), para obtener 1.0 g del compuesto del título (66%): espectro de masas (rocío iónico) m/z = 562.3 (M+H).

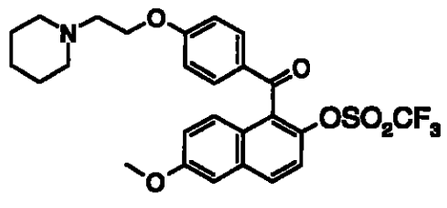
Ejemplo 27

Clorhidrato de 5-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-(4-fluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se agregó formiato de amonio (614 mg, 9.7 mmol) y paladio en carbono (10% mol) en una solución de 1-(2-{4-[6-benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-naftalen-1-iloxi]-fenoxi}-etil)-azepan (709 mg, 1.26 mmol) en MeOH (20 ml) y acetato de etilo (12 ml). Se calentó a reflujo por 1 hora. Se enfrió y filtró la suspensión a través de una almohadilla de celite. El solvente se evaporó, diluyó con CH_2Cl_2 y lavó con H_2O (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo* para obtener la base libre del compuesto del título. La base libre se disolvió en acetato de etilo (2 ml), éter dietílico (2 ml) y MeOH (0.1 ml). Se agregó HCl 2M (1 ml, 20 mmol), la suspensión se concentró y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (270 mg, 50% de rendimiento): espectro de masas (rocío iónico) m/z = 472.3 (M-Cl).

Preparación 5

Éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico



En un matraz de bola, seco, equipado con una barra agitadora, sonda de temperatura y línea de N_2, se disolvió 2,6-dimetoxinaftaleno (1.0 eq.) en CH_2Cl_2 (5 equivalentes de volumen) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C con un baño helado, y se agregó cloruro de 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoilo (1.1 eq.). Se agregó cloruro de aluminio (2.0 eq.). Una vez que la reacción se determinó por ser completa, la reacción se apagó lentamente con NaOH 1N y se diluyó con agua adicional y CH_2Cl_2. La capa acuosa se lavó con (1 x 20 ml) de CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera y secaron (Na_2SO_4). El producto crudo se recristalizó de metanol para dar (2,6-dimetoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (rendimiento promediado 68%).

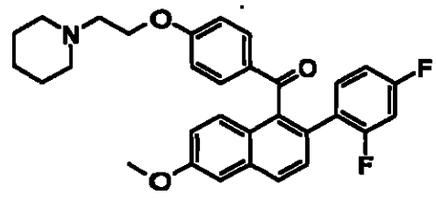
Se disolvió (2,6-dimetoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona en CH_2Cl_2 (10 equivalentes de volumen) en un matraz de bola de 3 cuellos, equipado con un embudo de adición de presión igualada, barra agitadora y fuente de N_2. El matraz se enfrió en un baño de hielo/salmuera y se agregó solución de BCl_3 1.0M en CH_2Cl_2 (1.2 equivalentes) por goteo. La solución de reacción se volvió rojo oscuro y la temperatura se incrementó inicialmente a 5°C. Dentro de una hora, todo el material de partida se ha consumido, como se determina por CCD (1:1, éter: éter de petróleo). La reacción se apagó con metanol (5

equivalentes) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución orgánica se diluyó con CH_2Cl_2 (un equivalente de volumen) y se agregó a una solución de $NaHCO_3$ 1.0 M (5 equivalentes de volumen) y se agitó por una hora. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (un volumen), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4. El producto se purificó vía cromatografía en columna (gel de sílice 50/1) eluyendo con CH_2Cl_2/hexanos (3/1) para dar (2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (rendimiento típico 87%).

Se disolvió (2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona en CH_2Cl_2 (10 volúmenes) en un matraz de bola de tres cuellos, equipado con una barra agitadora y una fuente de N_2, se enfrió a 0°C en un baño de hielo/salmuera. Se agregó piridina (1.3 equivalentes). Se agregó cloruro de trifluorometansulfonilo (1.2 equivalentes) vía jeringa durante 15 minutos. Después de 15 minutos, se apagó la reacción con H_2O (10 volúmenes), se lavó con HCl 1N (5 volúmenes), se lavó con $NaHCO_3$ 1.0N y se secó sobre Na_2SO_4. Se concentró para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo. El producto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 28

[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (12.4 g, 23.0 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (7.0 g, 46.0 mmol) en dimetoxietano desgasificado (620 ml). Se agregó carbonato de sodio acuoso 2M (73 ml, 145 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 5 minutos. Se agregó paladio(II)acetato (520 mg, 2.3 mmol) y trifenilfosfina (1.2 g, 4.6 mmol) y se sumerge en un baño de aceite a 85°C. Se agitó por 40 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, filtraron y concentraron *in vacuo*. El aceite resultante se purificó con columnas SCX (cargadas en metanol, eluyendo con 2M NH_3/MeOH) para dar 10.8 g (93%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 502.3 (M+H).

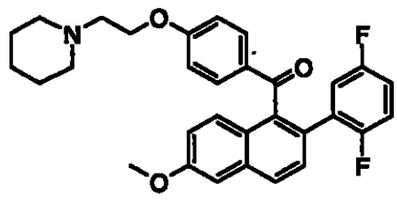
Ejemplo 29

Clorhidrato de [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (10.8 g, 21.5 mmol) en cloruro de metileno (200 ml). Se agregó HCl 2M en éter (21.5 ml, 43 mmol) y se concentró *in vacuo*. La espuma se redisolvió en cloruro de metileno (200 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó lentamente tribromuro de boro (10.1 ml, 107 mmol) y se agitó a 0°C por 30 minutos. Se vertió lentamente en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con IPA al 20% en cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para dar 10.5 g (100%) de la base libre del compuesto del título: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7.72 (d7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (bs, 4H), 1.63 (bs, 4H), 1.45 (m, 2H). La base libre se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:agua 1:1. Se agregó una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 5M y se liofilizó la mezcla para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 30

[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (4.51 g, 8.4 mmol) en acetonitrilo (140 ml). Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.28 g, 1.3 mmol), triciclohexilfosfina (0.59 g, 2.1 mmol), fluoruro de cesio (11.4 g, 75.6 mmol) y ácido 2,5-difluorobencenborónico (2.56 g, 16.2 mmol). El matraz se chorreó con nitrógeno después se calentó la mezcla de reacción a 90°C. La mezcla de reacción se calentó por una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agrego agua (400 ml) y se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno (3 x 400 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía en columna instantánea (0-4% de MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) para dar 2.42 g (68%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 502.3 (M+H).

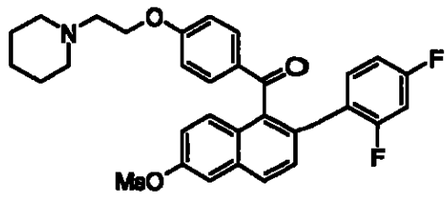
Ejemplo 31

Clorhidrato de [2-(2,5-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se desmetiló [2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (2.42 g, 4.82 mmol) con BBr3 en un procedimiento similar a la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 1.96 g (83%) de la base libre del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 488.3 (M+H). La base libre se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:agua 1:1. Se agregó una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 5M y la mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 32

Éster 6-(2,4-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido metansulfónico

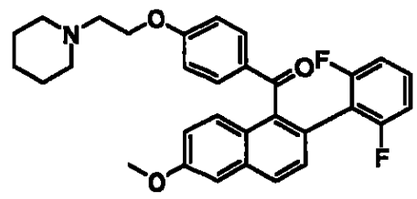


Se disolvió [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (540 mg, 1.11 mmoles), y cloruro de metansulfonilo (254 mg, 2.22 mmoles) en 10 ml de acetonitrilo y se agregó

trietilamina (224 mg, 2.22 mmol). La mezcla se agitó por 5 días a temperatura ambiente. Se agregaron cantidades equivalentes del cloruro de sulfonilo y trietilamina y se agitó por 30 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol y se pasó a través de una columna de SCX. La columna se lavó con metanol y se eluyó el producto con 2N de amoníaco/metanol para dar 433 mg (69%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 566 (M+H).

Ejemplo 33

[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.0 g, 3.7 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (1.17 g, 7.4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (855 mg, 0.74 mmol) y fosfato de potasio (4.7 g, 22.2 mmol), se agregaron 100 ml de DMF seco y se calentó bajo nitrógeno a 100°C por dos horas. La reacción se enfrió y filtró. Se purificó en una columna SCX eluyendo con 2N de amoníaco/metanol. Después se purificó

sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 1.5 g (81%). 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H); 6.74 (s, 2H); 4.11-4.08 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 2.49-2.49 (m, 4H); 1.63-1.58 (m, 4H); 1.47-1.44 (m, 2H).

Ejemplo 34

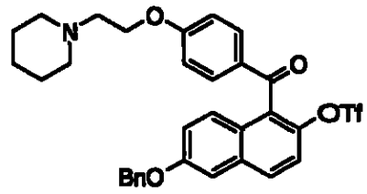
[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [2-(2,6-difluorofenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil]-metanona (1.5 g, 3.0 mmoles) en 500 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. A esta solución se agregó tribromuro de boro (6.0 ml, 63 mmoles) en porciones con mezclado entre adiciones. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por una hora. Se vertió en un sistema de dos fases que consiste de una capa orgánica de 3/1 cloroformo/isopropanol y una capa acuosa de bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó usando tamices moleculares 3Å. Se purificó en columna de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10%. El rendimiento del producto es 60 mg (44%): 1H-RMN (CD_3OD, 400

MHz) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.27-7.25 (m, 1H); 7.23-7.21 (m, 1H); 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H); 6.86-6.79 (m, 4H); 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.53-2.53 (m, 4H); 1.65-1.59 (m, 4H); 1.50-1.46 (m, 2H).

Preparación 6

Éster 6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico

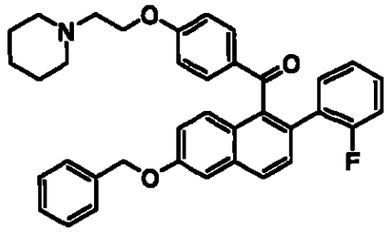


Se disolvió éster 6-hidroxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (9.00 g, 17.2 mmol) en THF (540 ml). La solución se agitó a 0°C bajo N_2 y se agregó alcohol bencílico (2.78 g, 25.8 mmol), polímero-PPh_3 (8.60 g, 25.9 mmol) y DIAD (5.21 g, 25.8 mmol). La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó agua (1000 ml) y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron con Na_2SO_4, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-4% MeOH-NH_4OH

(10/1, v/v=/CH_2Cl_2 (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron con Na_2SO_4, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-4% MeOH-NH_4OH (10/1, v/v=/CH_2Cl_2) para dar 10.0 g (96%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 614.1 (M+H).

Ejemplo 35

[6-benciloxi-2-(2-fluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se disolvió éster 6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.00 g, 1.63 mmoles) en 20 ml de acetonitrilo y se agregó ácido 2-fluorobencenborónico (0.46 g, 3.26 mmol), trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladioII (0.23 g, 0.33 mmoles) y se sonicó brevemente. Después, se agregó fluoruro de cesio (2.23 g, 14.67 mmol) y se calentó a 75°C por una hora. Se agregó celite y se filtró. El solvente se concentró bajo vacío, se disolvió en metanol y se purificó en un cartucho de SCX, eluyendo con 2N de amoníaco/metanol. Se purificó además sobre una columna de gel de sílice

eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno para aislar 550 mg del compuesto del título (60%).

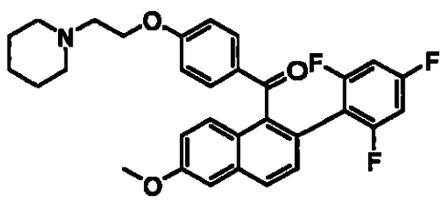
Ejemplo 36

Clorhidrato de [2-(2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [6-benciloxi-2-(2-fluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (0.55 g, 0.98 mmoles) en 25 ml de etanol y después de una purga de nitrógeno se agregó paladio en carbono al 10% (60 mg) e hidrógeno (1 atm.). Después de 12 horas, se filtró sobre celite y se concentró el solvente bajo vacío, se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno 0-10% para aislar 350 mg del compuesto del título (76%). Se convirtió a la sal de clorhidrato para dar el compuesto del título.

Ejemplo 37

[6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-

etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (752 mg, 1.4 mmol), ácido 2,4,6-trifluorofenilborónico (493 mg, 2.8 mmol), fosfato de potasio (1.8 g, 8.4 mmol)) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (324 mg, 0.3 mmol) en DMF seco (25 ml) y se calentó a 100°C por 20 minutos. La reacción se purificó sobre una columna SCX para dar 674 mg (93%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 520.2 (M+H).

Ejemplo 38

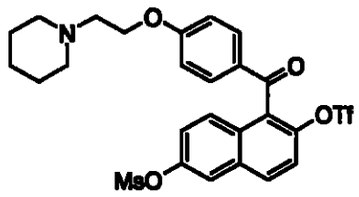
[6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (670 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (10 ml). Se enfrió a 0°C, se agregó HCl 2M (1.3 ml, 2.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se concentró *in vacuo*. La sal se redisolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (1.1 g, 3.9 mmol) por goteo y se llevó a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 1.5 horas y se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, bicarbonato de sodio saturado (10 ml), y metanol. Se extrajo con diclorometano, los extractos se combinaron y lavaron con agua y bicarbonato de sodio saturado. Se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron *in vacuo*. Se

purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 1-3% de metanol en diclorometano para dar 454 mg (70%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 506.3 (M+H).

Preparación 7

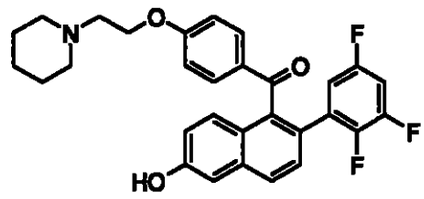
Éster 6-metansulfoniloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico



Se suspendió éster 6-hidroxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (12.5 g, 24 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). Se agregó diisopropiletilamina (8.3 ml, 48 mmol). Se agregó lentamente cloruro de metansulfonilo (2.7 ml, 36 mmol). La reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado después de 20 minutos y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró *in vacuo* para dar 14.2 g (99%) del compuesto del título.

Ejemplo 39

[6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

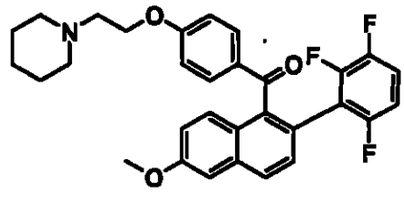


Se disolvió éster 6-metansulfoniloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (7.0 g, 11.6 mmol) en acetonitrilo desgasificado (100 ml). Se agregó fluoruro de cesio (9.1 g, 58 mmol) y bis(acetato)bis(trifenilfosfina)paladio (0.87 g, 1.2 mmol), seguido por bis(neopentilglicolato)diboro (3.1 g, 13.9 mmol) y se sumergió en un baño de aceite a 75°C bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se agregó 1-bromo-2,3,5-trifluorobenceno (4.9 g, 23.2 mmol) a la reacción y bis(acetato)bis(trifenilfosfina)paladio (200 mg) y se agitó a 75°C por 2.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Lo filtrado se concentró *in vacuo* y se redisolvió el residuo en metanol 8100 ml). Se agregó KOH (5 g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió sobre cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó sobre gel de sílice (0% hasta

6% de metanol en cloruro de metileno), para obtener 3.7 g (64%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 506.3 (M+H).

Ejemplo 40

[6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se acopló éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.81 g, 3.37 mmol) con 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benceno (1.42 g, 6.75 mmol) en un procedimiento similar a la preparación de 6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 0.79 g (45%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z =520.3 (M+H).

Ejemplo 41

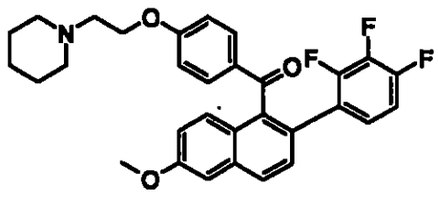
[6-hidroxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se desmetiló [6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

(0.79 g, 1.52 mmol) con BBr_3 en un procedimiento similar a la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 0.67 g (88%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 506.3 (M+H).

Ejemplo 42

[6-metoxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.13 g, 4.0 mmol), ácido 2,3,4-trifluorofenilborónico (1.0 g, 5.7 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio II, (561 mg, 0.8 mmol) y fluoruro de cesio (5.5 g, 36 mmol) y se agregó 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C por 4 horas. La mezcla se enfrió y filtró y purificó sobre una columna SCX, eluyendo con amoníaco/metanol 2N. Se purificó además sobre una columna de sílice eluyendo con amoníaco/metanol/cloruro de metileno 2N al 2% para dar 880 mg (43%) del compuesto del título: 1H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H); 7.50

(d, J = 8.4 Hz, 3H); 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.07 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H); 6.96-6.87 (m, 2H); 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 2H); 4.10-4.07 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 2.72-2.69 (t, 2H); 2.48-2.48 (m, 4H); 1.61-1.55 (m, 4H); 1.46-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 43

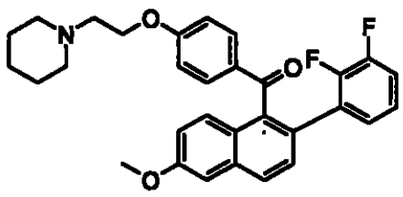
[6-metoxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [6-metoxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (880 mg, 1.69 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. Se agregó 4.0 ml de tribromuro de boro puro con mezclado y se agitó en el baño helado por 30 minutos. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora adicional. La mezcla se vertió cuidadosamente n un sistema de dos fases que consiste de solución de bicarbonato de sodio saturado y una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se separó, se secó sobre tamices moleculares 3Å y se evaporó para dar 800 mg de producto ligeramente impuro. Se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 3% para dar 635 mg (74%) del compuesto del título: 1H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.69-7.42 (m, 4H); 7.45-7.42 (m, 1H); 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz,

1H); 7.02-6.87 (m, 3H); 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.59-2.59 (m, 4H); 1.71-1.65 (m, 4H); 1.56-1.53 (m, 2H).

Ejemplo 44

[2-(2,3-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.0 g, 3.7 mmol), ácido 2,3-difluorofenilborónico (1.17 g, 7.4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (518 mg, 0.74 mmol) y fluoruro de cesio (5.06 g, 33.3 mmol) y se agregó 250 ml de acetonitrilo desgasificado. La mezcla se desgasificó. La mezcla se calentó a 85°C por dos horas, la reacción se enfrió y filtró cualquiera de los sólidos. Se purificó sobre una columna SCX eluyendo con amoníaco/metanol 2N. Se purificó además sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10% para dar 1.3 g (70%) del compuesto del título: 1H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.54 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 3H); 7.43 (dd, J =

8.4, 1.6 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.09 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H); 7.05-6.92 (m, 3H); 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 2.50-2.50 (m, 4H); 1.62-1.57 (m, 4H); 1.48-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 45

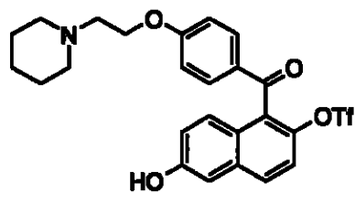
[2-(2,3-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se cargó un matraz con [2-(2,3-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (1.3 g, 2.6 mmol) y se agregó 200 ml de cloruro de metileno seguido por 25 ml de HCl/éter y se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y la solución se enfrió en hielo. Esta solución se agregó a tribromuro de boro (4.0 ml, 42.4 mmol) con mezclado. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, punto en el cual todo el material de partida se ha perdido. Esto se vertió en una mezcla de dos fases que consiste de fase acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una mezcla 3/1 de fase orgánica de cloroformo/isopropanol y se extrajo un embudo separador. La fase orgánica se separó y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se purificó sobre una columna de sílice eluyendo con metanol/cloruro de metileno 0-10%, se colectó la primera fracción que contiene el producto para dar 400 mg

(32%) del compuesto del título: 1H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.40 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.10-7.03 (m, 2H); 6.99-6.95 (m, 2H); 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 2.76-2.73 (m, 2H); 2.58-2.52 (m, 4H); 1.64-1.58 (m, 4H); 1.49-1.45 (m, 2H).

Preparación 8

Éster 6-hidroxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo

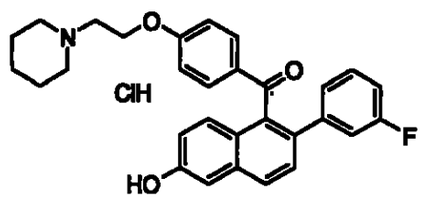


Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (240 g, 430 mmol) en diclorometano (1.5 l). Se enfrió a 0°C. Se burbujeó cloruro de hidrógeno (36 g, 1 mol) en la reacción. El tricloruro de boro se condensó (250 g, 2.1 mmol) en un embudo de adición enchaquetado y se agregó por goteo en la reacción. Se agitó 48-72°C. La reacción se agregó cuidadosamente a una mezcla de hidróxido de sodio 5M (700 ml), agua (500 ml) y diclorometano (1 l) a 0°C. El pH se ajustó a 7 con hidróxido de sodio acuoso al 50%. Se diluyó con bicarbonato de sodio 1M (1.7 l)

y diclorometano (500 ml). Lo orgánico se separó. Lo acuoso se lavó con diclorometano (1 l). Los orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron *in vacuo*. El material se suspendió en diclorometano (200 ml) y se obtuvo 196.2 g del compuesto del título (87%).

Ejemplo 46

Clorhidrato de [2-(3-fluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

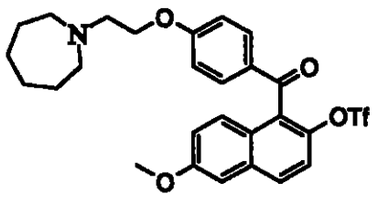


Se cargó un matraz con éster 6-hidroxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (500 mg, 0.96 mmol) y se agregó 10 ml de agua junto con 2 ml de 1,2-dimetoxietano. A esto se agregó ácido 3-fluorofenilborónico (270 mg, 1.91 mmol), transdiclorobis(trifenilfosfina)paladio II (130 mg, 0.19 mmol) y carbonato de sodio (920 mg, 8.64 mmol). La mezcla se calentó a 80°C y se mantuvo por una hora. La mezcla se enfrió y filtró y purificó sobre una columna SCX, eluyendo con 2N de amoníaco/metanol. Se concentró y purificó sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de amoníaco 2N 0-10% en metanol/cloruro de metileno. Se concentró y convirtió a la

sal de HCl: 1H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.52-7.41 (m, 5H); 7.21-6.96 (m, 4H); 6.89-6.86 (m, 1H); 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 4.09-4.05 (t, 2H); 2.78-2.78 (m, 2H); 2.56 (s, 4H); 1.67-1.63 (m, 4H); 1.48-1.46 (m, 2H).

Preparación 9

Éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico



Se disolvió cloruro de 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoilo (79.4 g, 249 mmol) y 2,6-dimetoxinaftaleno (37.8 g, 201 mmol) en diclorometano (800 ml). Se enfrió a -5°C y se agregó tricloruro de aluminio (134 g, 1 mmol). Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó agua enfriada (1.5 l) y se agitó vigorosamente por 1 hora. La mezcla se decantó separada del residuo y lo orgánico se separó. La capa acuosa se lavó con diclorometano (500 ml). Se combinó con el residuo a partir del recipiente de reacción y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 l). Lo orgánico se separó después de agitación prolongada (2 horas) y la capa acuosa se lavó con diclorometano (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se agregó Darco (30 g), gel

de sílice (30 g), y sulfato de magnesio. Se filtró y concentró *in vacuo* para dar 72.4 g de [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-(2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-il)-metanona (73%).

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-(2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-il)-metanona (41.0 g, 88.0 mmol) y trietilamina (28.8 g, 284 mmol) en diclorometano (400 ml). Se enfrió a -60°C y se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (39.8 g, 141 mmol) en diclorometano (100 ml). Se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) y se separó lo orgánico. Lo acuoso se lavó con diclorometano (200 ml). Los orgánicos se combinaron y lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal que comienza con diclorometano y termina con 30:1 diclorometano:metanol para dar 48.6 g del compuesto del título (96%).

Síntesis Alternativa de Éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido Trifluorometansulfónico

Se agregó hidruro de sodio (18 g, 0.45 mmol) en una solución de 4-benziloxifenol (41 g, 0.20 mmol) y clorhidrato

de cloruro de 2-(hexametilenimino)etilo (44 g, 0.22 mmol) en THF (600 ml) y DMF (100 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a 60°C por 30 minutos. La solución se vertió sobre hielo y agua. Se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para dar aceite marrón. El aceite se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y metanol (500 ml). Se agregó formiato de amonio (100 g, 1.59 mol) y paladio en carbono (10 g, 9.4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 30 minutos. Se agregó formiato de amonio (100 g, 1.59 mmol) y paladio en carbono (10 g, 9.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó por 30 minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se eluyó con acetato de etilo (500 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua (100 ml). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 31 g (64%) de 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenol.

Se combinó 2-benciloxi-1-bromo-6-metoxi-naftalen (31 g, 90 mmol), 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil (31 g, 132 mmol), cobre (12 g, 180 mmol), carbonato de potasio (25 g, 181 mmol) y piridina (400 ml). La mezcla de reacción se

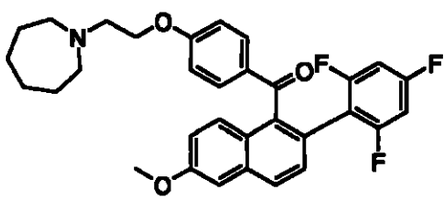
calentó a reflujo por 85 horas. El residuo se enfrió y filtró con celite y eluyó con metanol y cloruro de metileno (500 ml, V/V = 1:5). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%) para dar 19 g (43%) de 1-{2-[4-(2-benciloxi-6-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenoxi]-etil}-azepan.

Se disolvió 1-{2-[4-(2-benciloxi-6-metoxi-naftalen-1-iloxi)-fenoxi]-etil}-azepan (19 g, 38 mmol) en acetato de etilo (500 ml) y metanol (600 ml). La mezcla se calentó para obtener una solución clara. Se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó formiato de amonio (30 g, 467 mmol) y paladio en carbono (2 g, 1.9 mmol). Se calentó a reflujo por 30 minutos. Se agregó formiato de amonio (7 g, 111 mmol) y paladio en carbono (0.7 g, 0.7 mmol). Se calentó a reflujo por 30 minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se eluyó con acetato de etilo (500 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua (100 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml), se secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó el solvente bajo presión reducida para dar 15.1 g (97%) de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ol.

Se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (7 ml, 42 mmol) en una solución de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ol (15 g, 37 mmol), trietilamina (20 ml) y cloruro de metileno (500 ml) a -50°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora a tal temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó salmuera (20 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente. La capa se separó y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%) para dar 20 g (99%) de éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-metoxi-naftalen-2-ilo del ácido trifluoro-metansulfónico.

Ejemplo 47

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-

benzoil]-6-metoxi-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (990 mg, 1.8 mmol), ácido 2,4,6-trifluorofenilborónico (634 mg, 3.6 mmol), fosfato de potasio (2.2 g, 10.8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (416 mg, 0.4 mmol) en DMF seco (25 ml) y se calentó a 100°C por 3 horas. La reacción se purificó por columna SCX y por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 1-3% de metanol en diclorometano para dar 320 mg (35%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 534 (M+H).

Ejemplo 48

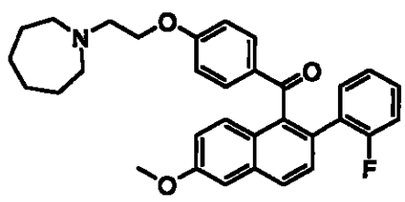
[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (634 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (10 ml). Se enfrió a 0°C, se agregó HCl (2M en éter, 1.2 ml, 2.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se concentró *in vacuo*. La sal se redisolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (949 mg, 3.6 mmol) por goteo y se llevó a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 1.5 horas y la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y metanol (20 ml). Se extrajo con diclorometano, los extractos se combinaron y lavaron con agua y bicarbonato de sodio saturado. Se secó con

sulfato de sodio, filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 1-3% de metanol en diclorometano para dar 350 mg (57%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 520 (M+H).

Ejemplo 49

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.68 g, 3.05 mmol) en 30 ml de acetonitrilo y se agregó ácido 2-fluorobencenborónico (0.85 g, 6.10 mmol), trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladio II (0.43 g, 0.61 mmol) y se sonicó brevemente. Después se agregó fluoruro de cesio (4.17 g, 27.45 mmol) y se calentó a 75°C por 1 hora. Se agregó celite y se filtró. El solvente se concentró bajo vacío, se disolvió en metanol y se purificó sobre un cartucho SCX, eluyendo con amoníaco/metanol 2N. Se purificó además sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno 0-10% para aislar 1.10 g del compuesto del título (72%).

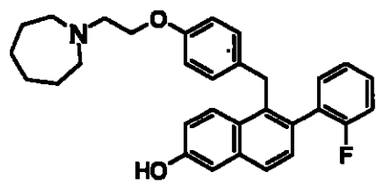
Ejemplo 50

Clorhidrato de [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (550 mg, 1.11 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfrió en un baño helado. Se agregó tribromuro de boro (1.5 ml) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en una solución de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre tamices 3Å. El solvente se evaporó y purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno 0-10% para aislar 268 mg de la base libre del compuesto del título (50%). La base libre se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:agua 1:1. Se agregó una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 5M y la mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 51

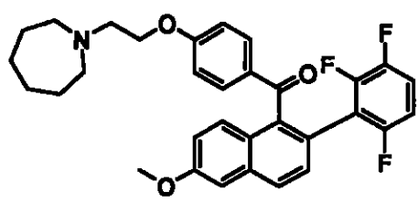
Clorhidrato de 5-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-(2-fluoro-fenil)-naftalen-2-ol



Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona (223 mg, 0.48 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se agregó trietilborohidruro de litio 5 ml (1M de solución en tetrahidrofurano). La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo se disolvió (el producto de alcohol) en 20 ml de cloruro de metileno y se agregó trietilsilano (0.06 ml, 0.40 mmol) y 1.5 ml de ácido trifluoroacético. Esta reacción se concentró y se purificó sobre una columna de gel eluyendo con gradiente de metanol/cloruro de metileno 0-10% para dar 70 mg (31%) de la base libre del compuesto del título. La base libre se disolvió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:agua. Se agregó una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 5M y la mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 52

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-[6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona



Se acopló éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido

trifluorometansulfónico (1.48 g, 2.67 mmol) con 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benceno (1.13 g, 5.35 mmol) en un procedimiento similar a la preparación de [6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 0.66 g (46%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 534.4 (M+H).

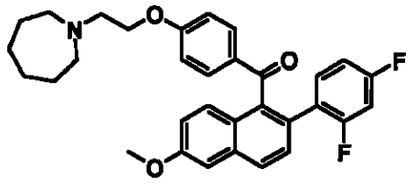
Ejemplo 53

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona

Se desmetiló [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (0.66 g, 1.24 mmol) con BBr3 en un procedimiento similar a la preparación de [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona para dar 0.53 g (82%) del compuesto del título. Los datos analíticos obtenidos para la sal de HCl correspondiente: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 520.3 (M-Cl).

Ejemplo 54

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenoxi]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se acopló éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.4 g, 2.5 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (1.2 g, 7.6 mmol) por el procedimiento descrito para la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 1.1 g (85%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 516.3 (M+H).

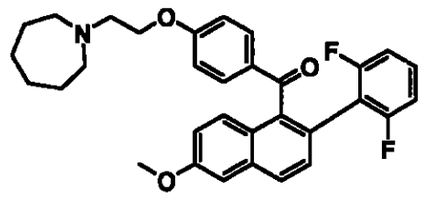
Ejemplo 55

Clorhidrato de [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona

Se desmetiló [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (1.1 g, 2.1 mmol) con BBr3 (1.0 ml, 10.5 mmol), por el procedimiento descrito para la preparación de [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona. Se purificó sobre gel de sílice (0% hasta 5% de metanol en cloruro de metileno) para dar 790 mg (75%) de la base libre del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 502.3 (M+H). Se convirtió a la sal de clorhidrato.

Ejemplo 56

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se cargó un matraz con éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (3.9 g, 7.06 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (2.23 g, 14.12 mmol), fosfato de potasio (9.0 g, 42.20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.63 g, 1.40 mmol), seguido por 125 ml de DMF seco. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C por 90 minutos. Se enfrió, filtró, y el solvente se evaporó y purificó sobre un cartucho SCX, eluyendo con amoníaco/metanol 2N. Se purificó además sobre una columna de sílice eluyendo con cloruro de metanol/metileno al 0-10%. El rendimiento es 2.5 g (70%): 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.66-7.61 (m, 3H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23-7.22 (m, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.79-6.74 (m, 4H); 4.08-4.05 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.96-2.89 (t, 2H); 2.78-2.75 (m, 4H); 1.66-1.59 (m, 8H).

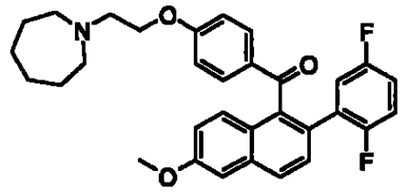
Ejemplo 57

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona

Se convirtió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (2.5 g, 4.8 mmol) en la sal de clorhidrato y se cargó el matraz con la sal sólida. El material se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. Se agregó a esta mezcla tribromuro de boro (5.0 ml, 53.0 mmol) mientras se mezcló. La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y se vertió en un sistema de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y una capa orgánica que consiste de una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. Se sacudió para extraer el producto, la capa orgánica se separó, se secó sobre tamices moleculares 3Å y el solvente se evaporó bajo vacío. Se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno de 0-10% para dar 1.3 g (54%) del compuesto del título: 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79-7.74 (d, 1H); 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.33-7.30 (d, 1H); 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.16-7.08 (m, 1H); 6.99-6.95 (dd, 1H); 6.77-6.73 (m, 2H); 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 3.05-2.99 (t, 2H); 2.90-2.84 (m, 4H); 1.71-1.71 (m, 4H); 1.63-1.60 (m, 4H).

Ejemplo 58

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.00 g, 3.63 mmol) en 5 ml de acetonitrilo desgasificado y se agregó ácido 2,5-difluorofenilborónico (1.15 g, 7.26 mmol), trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladio II (0.51 g, 0.73 mmol) y se sonicó brevemente. Después se agregó fluoruro de cesio (4.96 g, 32.76 mmol) y se calentó a 75°C por una hora. Se agregó celite y se filtró. El solvente se concentró bajo vacío, se disolvió en metanol y se purificó sobre un cartucho SCX, eluyendo con amoníaco/metanol 2N para dar 1.74 g (93%) del compuesto del título.

Ejemplo 59

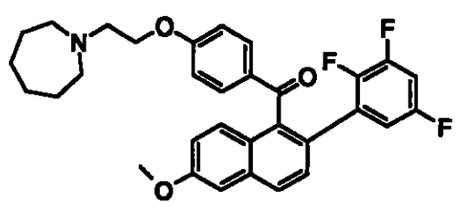
[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (1.74 g,

3.37 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. Se agregó a esta solución 2.0 ml de tribromuro de boro (5.3 g, 21.2 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en una solución de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre tamices 3A. El solvente se evaporó y purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10%. El solvente se evaporó para dar 780 mg (46%) del compuesto del título.

Ejemplo 60

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.60 g, 6.53 mmol) en 200 ml de acetonitrilo y se agregó a este bis(pinacolato)diboro (1.5 g, 7.96 mmol), bis(triciclohexilfosfina)paladio(0) (0.72 g, 1.50 mmol) y fluoruro de cesio (7.33 g, 67.0 mmol). La reacción se calentó a 100°C hasta que la CL/EM indica que todo el

material de partida se ha consumido. Se agregó a esta mezcla, 1-bromo-2,3,5-trifluorobenceno (2.00 g, 13.06 mmol) y otros 720 mg de catalizador de paladio y se calentó a 80°C por 24 horas. La reacción se filtró, concentró y purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10% para dar 1.85 g (53%) del compuesto del título.

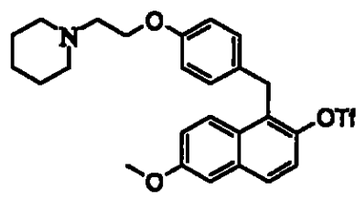
Ejemplo 61

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,5-trifluorofenil)-naftalen-1-il]-metanona (2.85 g, 5.34 mmol) en cloruro de metileno 50 ml y se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (3.0 ml, 31.7 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en un sistema de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y cloroformo/isopropanol 3/1. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se concentró para dar 2.63 g (95%) del compuesto del título.

Preparación 10

Éster 1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico



Se disolvió (2,6-dimetoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (56.0 g, 123 mmol) en cloroformo (50 ml). Se enfrió a 0°C. Se agregó tricloruro de boro (150 ml, 150 mmol, 1M de solución en diclorometano) y se agitó 2 horas. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 horas. Se agregó tricloruro de boro adicional (50 ml, 50 mmol) después de enfriamiento a 0°C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó cuidadosamente hielo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Lo orgánico se separó y lo acuoso se lavó tres veces con una mezcla de diclorometano:isopropanol 3:1. Se concentró *in vacuo* y se disolvió en diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio, decantó y concentró *in vacuo*. Se suspendió en éter y se filtró, se enjuagó con hexanos para dar 49.4 g de (2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (99%).

Se disolvió (2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-il)-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (12 g, 29.6 mmol) en

tetrahidrofurano (200 ml). Se agregó hidruro de aluminio y litio (3.0 g, 78.0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó hielo. Se ajustó el pH de la mezcla a 7 con ácido clorhídrico 5M. Se diluyó con agua (500 ml). La mezcla se lavó cuatro veces con diclorometano (500 ml cada lavado). Los orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron *in vacuo* para dar 1-(hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil)-6-metoxi-naftalen-2-ol.

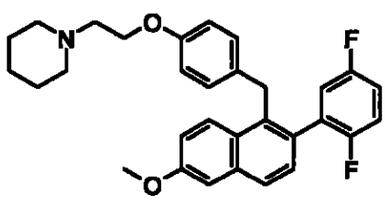
Se redisolvió en cloroformo y se agregó ácido trifluoroacético (5.0 ml, 64.9 mmol) y trietilsilano (10.0 ml, 62.6 mmol). La reacción se calentó a reflujo por 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml). Se extrajo lo orgánico y se lavó lo acuoso dos veces con diclorometano (300 ml cada lavado). Los orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron *in vacuo*. Se aisló un residuo que contiene 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-il. El residuo se purificó sobre una columna SCX, eluyendo las impurezas con metanol, después eluyendo el producto con amoníaco/metanol 2N.

Se disolvió 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol en dicloroetano (300 ml) y se agregó N-fenilbis(trifluorometansulfonimida (15.0 g, 42.0 mmol). Se agregó trietilamina (20 ml, 143.5 mmol) y se calentó a

reflujo por 6 horas. Se concentró *in vacuo* y se purificó el residuo por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal que comienza con diclorometano y termina con diclorometano:metanol 20:1 para dar 13.6 g del compuesto del título (88%).

Ejemplo 62

1-(2-{4-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il-metil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.0 g, 1.91 mmol) y se agregó 20 ml de acetonitrilo desgasificado. A esta solución se agregó ácido 2,5-difluorofenilborónico (0.6 g, 3.82 mmol), transdiclorobis(trifenilfosfina)paladio II, (270 mg, 0.38 mmol) y fluoruro de cesio (2.61 g, 17.2 mmol). La mezcla se sonicó brevemente y se calentó a 75°C. Después de 3 horas, se agregó una pequeña cantidad adicional del ácido, el catalizador y el fluoruro de cesio y se calentó durante la noche. En la mañana, la mezcla se filtró y se corrió a través de una columna SCX eluyendo con amoníaco 2N en metanol. Se

purificó además en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10%. Se concentró para dar 430 mg (46%) del compuesto del título: 1H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 7.11-6.89 (m, 4H); 6.86-6.82 (m, 2H); 6.73-6.69 (m, 2H); 4.34-4.19 (d, H); 4.04-3.99 (t, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 2.47 (t, J = 5.1 Hz, 4H); 1.58 (qui, J = 5.4 Hz, 4H); 1.46-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 63

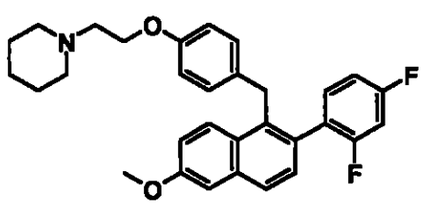
Clorhidrato de 6-(2,5-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina en 20 ml de acetonitrilo y se enfrió en un baño helado. Se agregó 1.5 ml de tribromuro de boro con mezclado y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se vertió esta mezcla en una mezcla de dos fases de solución saturada de bicarbonato de sodio y una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre tamices moleculares 3Å. La capa orgánica se concentró y purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno del 0-10%. El solvente se evaporó y convirtió el compuesto a la sal con

HCl para dar 369 mg (82%) del compuesto del título: 1H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.28-7.25 (m, 1H); 7.11-6.94 (m, 4H); 6.89-6.83 (m, 1H); 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 6.57-6.54 (m, 2H); 4.31-4.10 (d, 2H); 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.80-2.80 (m, 2H); 2.59-2.59 (m, 4H); 1.68-1.65 (m, 4H); 1.48-1.46 (m, 2H).

Ejemplo 64

1-(2-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.00 g, 1.91 mmol) en 20 ml de acetonitrilo desgasificado y se agregó ácido 2,4-difluorofenilborónico (0.60 g, 3.82 mmol), trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladio II (0.27 g, 0.38 mmol) y se sonicó brevemente. Después se agregó fluoruro de cesio (2.61 g, 17.19 mmol) y se calentó a 75°C por una hora. Se agregó celite y se filtró. El solvente se concentró bajo vacío, se disolvió en metanol y se purificó

sobre un cartucho SCX, eluyendo con amoníaco/metanol 2N para aislar el compuesto del título.

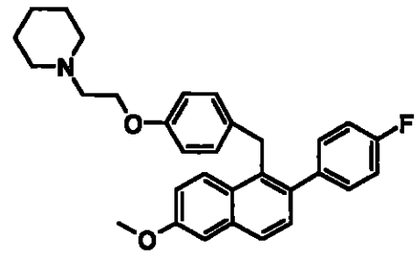
Ejemplo 65

Clorhidrato de 6-(2,4-difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina (0.72 g, 1.48 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. A esta solución se agregó 2.0 ml de tribromuro de boro (21.2 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en una solución de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y cloroformo/isopropanol 3/1. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre tamices 3Å. El solvente se evaporó y purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10%. El solvente se evaporó para dar 300 mg (43%) de la base libre del compuesto del título. La base libre se disolvió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:agua. Se agregó una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 5M y se liofilizó la mezcla para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 66

1-(2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.0 g, 1.91 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (3.8 g, 3.8 mmol), trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladio II (266 mg, 0.38 mmol) y fluoruro de cesio (2.6 g, 17.1 mmol) en 125 ml de acetonitrilo desgasificado y se calentó a 85°C por 8 horas. Se enfrió y filtró y purificó sobre una columna SCX y se eluyó con 2N de amoníaco/metanol. Se evaporó a un aceite y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10%:espectro de masa (rocío iónico) m/z = 470 (M+H).

Ejemplo 67

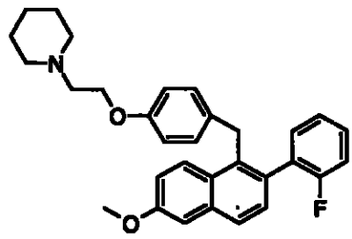
Clorhidrato de 6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-

naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina (500 mg, 1.06 mmol) en 250 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. A esto se agregó 1.0 ml de tribromuro de boro con mezclado y se dejó la mezcla llegar a temperatura ambiente. Después de una hora, se agregaron otros 1.0 ml del tribromuro de boro, después de 30 minutos, se agregaron otros 0.5 ml del bromuro y se agitó por otros 30 minutos. Se vertió la reacción en un sistema de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y una capa orgánica que consiste de una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. Se sacudió en un embudo separador, la capa orgánica se separó y se secó sobre tamices moleculares 3Å. El solvente se evaporó y purificó sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno de 0-10%, para dar 300 mg de la base libre del compuesto del título (62%). La base libre se convirtió a la sal disolviendo en acetonitrilo y agregando ácido clorhídrico y liofilizando la solución resultante.

Ejemplo 68

1-(2-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (1.0 g, 1.0 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (532 mg, 3.8 mmol), trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladio II (266 mg, 0.38 mmol) y fluoruro de cesio (2.6 g, 17.1 mmol) en 150 ml de acetonitrilo desgasificado y se calentó a 85°C por 2 horas. La reacción se enfrió, filtró y purificó sobre una columna SCX, eluyendo con 2N de amoníaco/metanol. Se concentró y purificó sobre una columna SCX, eluyendo con 2N de amoníaco/metanol. Se concentró y purificó sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente 0-10% de metanol/cloruro de metileno para dar 560 mg (63%) del compuesto del título: espectro de masas (rocío iónico) m/z = 470 (M+H).

Ejemplo 69

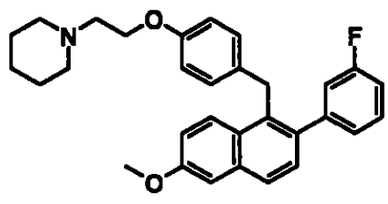
Clorhidrato de 6-(2-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-

naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina (560 mg, 1.2 mmol) en 250 ml de acetonitrilo y se enfrió en hielo. Se agregó 2.0 ml de tribromuro de boro con mezclado, se agitó una hora y se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en un sistema de dos fases que consiste de bicarbonato de sodio saturado y una capa orgánica de una mezcla 3/1 de cloroformo/metanol. Se sacudió en un embudo separado, se separó la capa orgánica y se secó sobre tamices moleculares. El solvente se evaporó y purificó sobre una columna SCX, eluyendo con amoníaco/metanol 2N. El solvente se evaporó a un aceite y se purificó sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno 0-10% para dar 220 mg de la base libre del compuesto del título (48%). Se convirtió a la sal HCl disolviendo en acetonitrilo y agregando ácido clorhídrico y liofilizando.

Ejemplo 70

1-(2-{4-[2-(3-fluorofenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ilo del ácido trifluorometansulfónico (2.0 g, 3.82 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (1.07 g, 7.64 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (536 mg, 0.76 mmol) y fluoruro de cesio (5.2 g, 34.4 mmol), junto con 100 ml de acetonitrilo desgasificado y se calentó a 85°C por 4 horas o hasta que todo el triflato de partida es consumido. La reacción se enfrió, filtró y purificó sobre una columna SCX eluyendo con amoníaco/metanol 2N. El rendimiento del producto crudo es 1.5 g (83%). Se purificó además el material crudo sobre una columna de sílice, eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 3% para dar 1.1 g del compuesto del título (63%): 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.28-7.25 (m, 1H); 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.11-7.06 (m, 2H); 7.04-7.01 (m, 2H); 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 6.75 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H); 4.34 (s, 2H); 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.57-2.57 (m, 4H); 1.67-1.61 (m, 4H); 1.48-1.46 (m, 2H).

Ejemplo 71

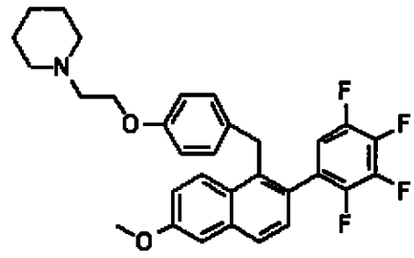
Clorhidrato de 6-(3-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Se cargó un matraz con 1-(2-{4-[2-(3-fluorofenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina (1.1 g, 2.3 mmol) se disolvió en 250 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. Se agregó 6.0 ml de tribromuro de boro puro en porciones con agitación y la reacción se agitó en hielo por una hora después a temperatura ambiente por 2 horas. Se vertió la reacción en una mezcla de dos fases que consiste de bicarbonato de sodio saturado y una fase orgánica de cloroformo/isopropanol 3/1. El compuesto se extrajo en la fase orgánica usando un embudo separador, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se evaporó y purificó sobre una columna de sílice eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 3%. Se convirtió a la sal de clorhidrato y liofilizó para dar 650 mg (57%) del compuesto del título.

1H-RMN (datos reportados para la base libre) ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.32-7.30 (m, 1H); 7.28-7.24 (m, H); 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.04-6.94 (m, 4H); 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.62-6.59 (m, 2H); 4.28 (s, 2H); 4.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.92-2.92 (m, 2H); 2.72-2.64 (m, 4H); 1.74 (d, J = 4.8 Hz, 4H); 1.51-1.51 (m, 2H).

Ejemplo 72

1-(2-{4-[6-Metoxi-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenil)-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (259 mg, 0.49 mmol), bis(pinacolato)diboro (151 mg, 0.59 mmol), bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (75 mg, 0.11 mmol) y fluoruro de cesio (764 mg, 5.03 mmol) en 20 ml de acetonitrilo desgasificado y se calentó a 100 °C bajo nitrógeno en un vial sellado. La reacción se terminó en 10 minutos. Se enfrió y agregó 1-bromo-2,3,4,5-tetrafluorobenceno (224 mg, 0.99 mmol) a lo largo con 10 ml de acetonitrilo, el vial sellado se purgó con nitrógeno y se calentó a 80°C por 2 horas. Se enfrió, filtró y purificó en una columna SCX eluyendo con 2N de amoniaco/metanol. El solvente se evaporó y purificó el aceite resultante en una columna de sílice eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 3% para dar 188 mg del compuesto del título (73%).

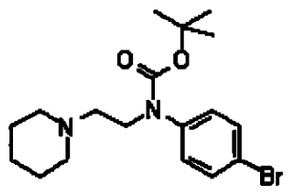
Ejemplo 73

Clorhidrato de 5-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[6-metoxi-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenil)-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina (180 mg, 0.34 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno y se refrigeró en hielo. Se agregó 2.0 ml de tribromuro de boro y se agitó en hielo por 1 hora. Esta mezcla se vertió en una mezcla de dos fases que consiste de bicarbonato de sodio saturado y una capa orgánica de cloroformo/isopropanol 3/1 se agitó en un embudo separador, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre tamices moleculares. El solvente se evaporó y purificó en una columna de sílice eluyendo primero con cloruro de metileno puro, después con cloruro de metileno/metano al 3%. La purificación se repitió para dar 45 mg de la base libre del compuesto del título (26%). Se convirtió la base libre a la sal de clorhidrato disuelta en acetonitrilo, y se agregó HCl y se liofilizó: espectro de masa (rocío iónico) m/z= 510 (M-Cl).

Preparación 11

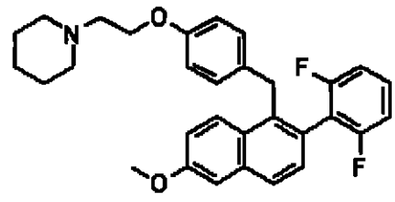
Éster terc-butílico del ácido (4-Bromo-fenil)-(2-piperidin-1-il-etil)-carbámico



Se disolvió éster terc-butílico del ácido (4-bromo-fenil)-carbámico (3.0 g, 11.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). Se agregó hidruro de sodio (1.1 g, 27.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó monoclorhidrato de 1-(2-cloroetilpiperidina) (3.0 g, 16.5 mmol). Se agitó a temperatura ambiente y después durante la noche a 60°C. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y lo acuoso se lavó con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron y se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado. Se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal iniciando con diclorometano y eluyendo con diclorometano:metanol 9:1 para dar 1.2 g del compuesto del título.

Ejemplo 74

1-(2-{4-[2-(2,6-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (1.50 g, 2.86 mmol) en 50 ml de acetonitrilo y se agregó ácido 2,6-difluorofenilborónico (0.90 g, 5.73 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.66 g, 0.57 mmol). Después se agregó fosfato de potasio (3.64 g, 17.16 mmol) y se calentó a 80°C por una hora. Se agregó Celite y se filtró. El solvente se concentró bajo vacío a un aceite oscuro, se disolvió en metanol y se purificó en un cartucho SCX, eluyendo con 2N de amoniaco/metanol. Se purificó adicionalmente en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente metanol/cloruro de metileno al 0-10%. El solvente se evaporó para proporcionar 800 mg (58%) del compuesto del título.

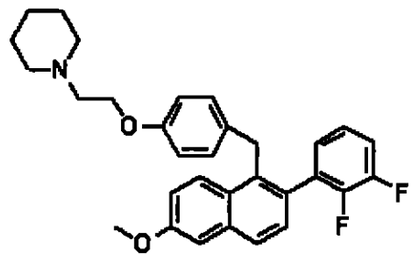
Ejemplo 75

Clorhidrato de 6-(2,6-Difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Se disolvió 1-(2-{4-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina (800 mg, 1.64 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfrió en un baño helado. A está solución se agregó 2.0 ml de tribromuro de boro (21.2 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en una solución de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y cloroformo/isopropanol 3/1. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre tamices 3Å. El solvente se evaporó y purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10% para dar 670 mg (86%) de la base libre del compuesto del título. La base libre se disolvió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo:agua. Se agregó una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 5 M y la mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 76

1-(2-{4-[2-(2,3-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina



Usando el método descrito en la preparación de 1-(2-{4-[6-metoxi-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenil)-naftalen-1-ilmetil]-fenoxi}-etil)-piperidina, se preparó el compuesto del título en 49% de rendimiento: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 488 (M+H).

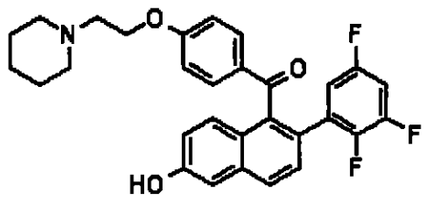
Ejemplo 77

Clorhidrato de 6-(2,3-Difluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol

Usando el método descrito en la preparación de clorhidrato de 5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-6-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenil)-naftalen-2-ol, se obtuvo el compuesto del título en 39% de rendimiento: espectro de masa (rocío iónico)m/z = 474 (M+H).

Ejemplo 78

[6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se disolvió éster 6-metansulfoniloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (10.0 g, 16.6 mmol) en acetonitril desgasificado (100 ml). Se agregó fluoruro de cesio (13.0 g, 83 mmol) y bis(acetato)bis(trifenilfosfina)paladio (1.2 g, 1.7 mmol) seguido por bis(neopentilglicolato)dibromo (4.5, 19.9 mmol) y se sumergió en un baño de aceite a 75°C bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se agregó 1-bromo-2,3,5-trifluorobenceno (7.0 g, 33.2 mmol) a la reacción y bis(acetato)bis(trifenilfosfina)paladio (500 mg) y se agitó a 75°C por 2.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Lo filtrado se concentró *in vacuo* y se disolvió nuevamente en metanol (100 ml). Se agregó KOH (4 g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó en columnas 5 SCX (se cargó con metanol y eluyendo con 2 M de NH_3 en metanol) para obtener 8.4 g (100%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico); m/z = 506.4 (M+H).

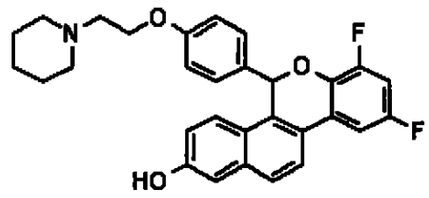
Ejemplo 79

5-{Hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-6-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se cargó un matraz purgado con nitrógeno con (R)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (630 mg, 2.49 mmol), disuelto en 1M de BH_3·tetrahidrofurano (THF) (66 ml, 66 mmol) y se calentó a 45 °C bajo nitrógeno. Se disolvió [6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (8.3 g, 16.6 mmol) en THF (75 ml) y se agregó por goteo vía una bomba de jeringa, la solución de borano durante 2.5 horas. Se agregó etanolamina (20 ml, 332 mmol) lentamente y se calentó a 45°C por 2 horas. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se dejó precipitar lentamente. Lo precipitado se colectó para producir 4.3 g (51%) del compuesto del título en >99% ee. El licor madre se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 1 a 6% de metanol en cloruro de metileno) para producir 2.0 g (75% de rendimiento total) del compuesto del título en 91% ee. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 508.3 (M+H).

Ejemplo 80

7,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol



Se disolvió 5-(hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil)-6-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol (4.3 g, 3.0 mmol) en THF seco (85 ml). Se agregó KOtBu (2.4 g, 21.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para producir 3.7 g (90%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 488.2 (M+H). La mezcla se purificó por cromatografía quiral (condiciones P). Los dos isómeros se eluyeron con tiempos de retención de 6.9 y 8.6 minutos.

Ejemplo 81

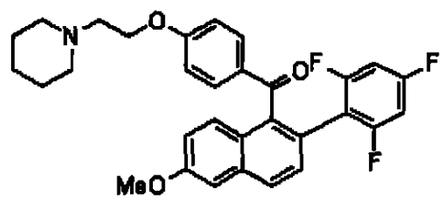
Sal de clorhidrato de 7,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

Se disolvió 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol (1.6 g, 3.3 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). Se agregó 2M de HCl en éter (3.3

ml, 6.6 mmol) y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se agregó por goteo a éter vigorosamente agitado (30 ml). Lo precipitado se filtró y se secó en un horno a vacío a 50°C durante la noche para obtener 1.5 g (87%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 488.3 (M+H+HCl).

Ejemplo 82

[6-Metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (752 mg, 1.4 mmol), ácido 2,4,6-trifluorofenilborónico (493 mg, 2.8 mmol), fosfato de potasio (1.8 g, 8.4 mmol)) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (324 mg, 0.3 mmol) en dimetilformamida seca (DMF, 25 ml) y se calentó a 100 °C por 20 minutes. La reacción se purificó en una columna SCX para producir 674 mg (93%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 520.2 (M+H).

De forma alternativa, se combinaron éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del

ácido trifluorometansulfónico (1.93 g, 3.60 mmol), fluoruro de cesio (5.0 g, 33 mmol), bis(neopentil glicolato)diboron (1.0 g, 4.4 mmol), bis(triciclohexilfosfina)paladio (0.50 g, 0.75 mmol) y acetonitrilo (50 ml). La mezcla se calentó a 90°C por 20 minutos para obtener una solución color oscura. Se agregó 2-bromo-1,3,5-trifluoro-benceno (5 g, 23.7 mmol) y se calentó a 90°C por 2 horas. Se agregó bis(triciclohexilfosfina)paladio (0.50 g, 0.75 mmol) y 2-bromo-1,3,5-trifluoro-benceno (5.0 g, 23 mmol) y se calentó a 90°C por 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó el solvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo el material con metanol en diclorometano (0 a 5%), para dar 1.30 g (67%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 520.2 (M+H).

Ejemplo 83

[6-Hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen 1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (670 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (10 ml). Se enfrió a 0 °C, se agregó 2M de HCl (1.3 ml, 2.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se concentró *in vacuo*. La sal se disolvió nuevamente en diclorometano (10 ml) y se

enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (1.1 g, 3.9 mmol) por goteo y se llevó a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 1.5 horas y la mezcla de reacción se vertió en hielo, bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y metanol (10 ml). Se extrajo con diclorometano, los extractos se combinaron y se lavaron con agua y bicarbonato de sodio saturado. Se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 1-3% de metanol en diclorometano para producir 454 mg (70%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 506.3 (M+H).

De forma alternativa, se disolvió [6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (1.90 g, 3.67 mmol) en diclorometano (10 ml). Se agregó 2 M de HCl en éter dietílico (4.0 ml, 80 mmol). La suspensión se concentró y se seco *in vacuo*. El residuo se diluyó en diclorometano (30 ml) y se cubrió con nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C con un baño frió externo. Se agregó tribromuro de boro (1 ml, 11 mmol). Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (20 g), metanol (10 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml). Se extrajo con diclorometano (100 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se

purificó sobre gel de sílice, eluyendo con el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%), para dar 1.6 g (87%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 506.2 (M+H).

Ejemplo 84

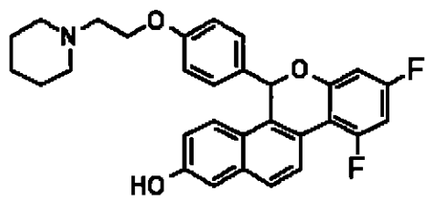
Clorhidrato de 5-{Hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-6-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se disolvió [6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen 1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (728 mg, 1.4 mmol) en THF (85 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó 1 M de hidruro de aluminio en THF (5.8 mmol) y se llevó a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo por 30 minutos. La reacción se enfrió y se vertió en hielo/cloroformo para formar una suspensión. Se agregó 6 N de HCl por goteo para obtener un pH de 1. Se extrajo con 20% de alcohol isopropílico en cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y se concentró *in vacuo* para producir 730 mg (100%) del compuesto del título. CLAR Rt (0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: agua es una fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acetonitrilo es fase móvil B; gradiente: 5 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 2.41 (100%); espectro de masa (rocío iónico): m/z = 508.3 (M+H).

De forma alternativa, se agregó (R)-(+)-α,α,-difenilprolinol (83 mg, 0.33 mmol) a una mezcla de 1 M de borano en THF (8 ml, 8 mmol) y THF (8 ml) a 45°C. Se disolvió [6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (0.83 g, 1.6 mmol) en THF (5 ml) y se agregó a la mezcla de reacción durante 3 horas vía una bomba de jeringa a 45°C. Se enfrió a 0°C y se agregó 2-amino-etanol (1.0 ml, 16 mmol) por goteo. Se calentó a 45°C por 30 minutos. La mezcla se lavó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera. Se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 a 10%), para dar 804 mg (97%) del compuesto del título enantioméricamente enriquecido: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 508.2 (M+H).

Ejemplo 85

8,10-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol



Se disolvió clorhidrato de 5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-6-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol (730 mg, 1.4 mmol) y terc-butóxido de potasio (5.36 mg, 4.8 mmol) en DMF seco (25 ml) y se calentó a 50°C por 10 minutos. La reacción se enfrió y vertió en hielo/acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de litio acuoso al 10%. Se secó, filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó por cromatografía de gel de sílice usando gradiente al 1-6% de metanol en diclorometano para producir 532 mg (76%) del compuesto del título.

De forma alternativa, se disolvió 5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-6-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol (804 mg, 1.59 mmol) en DMF (10 ml). Se agregó *terc*-butóxido de potasio (532 mg, 4.75 mmol). Se calentó a 50°C por 2 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo (5 g). Se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de litio acuoso al 10% (20 ml x 2). Se secó con sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo*. La purificación del residuo sobre gel de sílice, eluyendo el material con una etapa gradiente de metanol/diclorometano (0 al 10%), para dar el compuesto del título enantioméricamente enriquecida.

Ejemplo 86

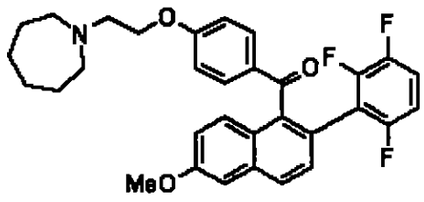
Sal de clorhidrato de 8,10-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

Se disolvió 8,10-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol (532 mg, 1.1 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agregó 2M de HCl (1.1 ml, 2.2 mmol) y se agitó por 10 minutos. Se concentró *in vacuo* para producir 536 mg (100%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 488 (M+H-HCl). El racemato se separó en sus enantiómeros constituyentes por cromatografía quiral. Condiciones: Columna: Chiracel OD 4.6 x 150 mm; Eluyente: 0.2% de DMEA, 5% de MeOH, 10% de alcohol 3A en Hepatano.

De forma alternativa, se disolvió la base libre enantioméricamente enriquecida en éter dietílico (4 ml), acetato de etilo (1 ml) y metanol (0.5 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó 2 M de HCl en éter dietílico (2 ml, 20 mmol). La suspensión se concentró y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título enantioméricamente enriquecido (480 mg, rendimiento al 58%): espectro de masa (rocío iónico) m/z = 488.3 (M-Cl).

Ejemplo 87

[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona



Se acopló éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (1.48 g, 2.67 mmol) con 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benceno (1.13 g, 5.35 mmol) en un procedimiento similar para la preparación de [6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 660 mg (46%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico): m/z = 534.4 (M+H).

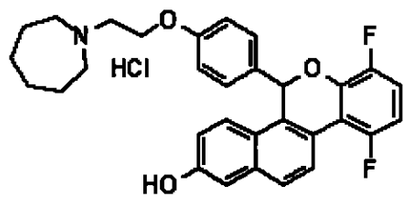
Ejemplo 88

[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona

Se desmetiló [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (0.66 g, 1.24 mmol) con BBr_3 en un procedimiento similar a la preparación de [6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 530 mg (82%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 520.3 (M+H-HCl).

Ejemplo 89

Sal de clorhidrato de 5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-7,10-difluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol

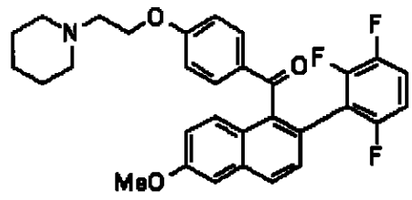


Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (529 mg, 1.02 mmol) en dioxano (205 ml). Se llenó un matraz con N_2, después se agregó $LiBHEt_3$ (4.1 ml, 4.1 mmol, 1.0 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente por una hora después la reacción se calentó a 100°C. La reacción se continúo calentando por 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NH4Cl saturada (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron con Na_2SO_4, se filtraron y purificaron por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 2-8% de metanol (MeOH)-NH_4OH (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) para dar 401 mg (79%) del producto. Se disolvió el producto anterior (401 mg, 0.80 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml), y se enfrió a -78°C. Se agregó HCl (0.8 ml, 2.0 M en Et_2O), y la solución se agitó por 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida. Lo sólido resultante se secó a 40°C, durante la noche, *in vacuo* para dar 432 mg (100%) del

compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 502.3 (M+H-HCl).

Ejemplo 90

[6-Metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se acopló éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (1.81 g, 3.37 mmol) con 2-bromo-1,3,4-trifluoro-benceno (1.42 g, 6.75 mmol) en un procedimiento similar a la preparación de [6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 0.79 g (45%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico): m/z = 520.3 (M+1).

Ejemplo 91

6-Hidroxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se desmetiló [6-metoxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

(0.79 g, 1.52 mmol) con BBr_3 en un procedimiento similar a la preparación de [6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar 0.67 g (88%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico): m/z = 506.3 (M+H).

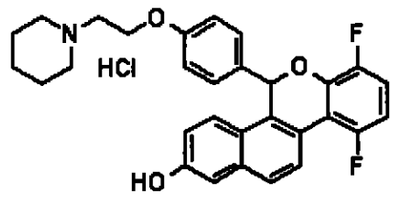
Ejemplo 92

5-{Hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-6-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se agregó (R)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (0.06 g, 0.24 mmol) a una solución de BH_3·THF (6.0 ml, 6.0 mmol, 1.0 M en THF) en THF (10 ml) bajo una purga de N_2 lenta con agitación. La solución se calentó a 45 °C. Se agregó por goteo una solución de [6-hidroxi-2-(2,3,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (0.60 g, 1.20 mmol) en THF seco (25 ml) con bomba de jeringa durante 1.5 horas a 45°C. La reacción se continúo calentando por otra hora a 45°C, después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó etanolamina (0.66 g, 10.8 mmol), y la mezcla se continúo agitando durante la noche. Se agregó agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 2-8% de MeOH-NH_4OH (10/1, v/v)/CH_2Cl_2) para dar 0.58 g (96%) del compuesto del título.

Ejemplo 93

Clorhidrato de 7,10-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

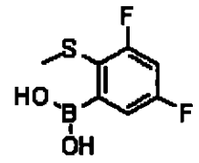


Se disolvió 5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-6-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol (0.58 g, 1.14 mmol) en DMF seco (20 ml). Se agregó t-BuOK (0.39 g, 3.43 mmol) con agitación. Se llenó el matraz con N_2, después la mezcla de reacción se calentó a 50°C. La mezcla de reacción se continúo calentando por 20 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NH_4Cl saturada (100 ml), y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 2-8% de MeOH-NH_4OH (10/1, v/)/CH_2Cl_2) para dar 0.56 g (99%) de la base libre del compuesto del título. Se disolvió la base libre (0.56 g, 1.14 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), y se enfrió a -78°C. Se agregó HCl (1.20 ml, 2.0 M en Et_2O), y la solución se agitó por 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida. Lo sólido se secó a 40°C, durante la noche, *in vacuo* para dar 0.60 g (100%) del compuesto del título:

espectro de masa (rocío iónico) m/z = 488.2 (M-Cl).

Preparación 12

Ácido 3,5-Difluoro-2-metilsulfanil-bencen borónico



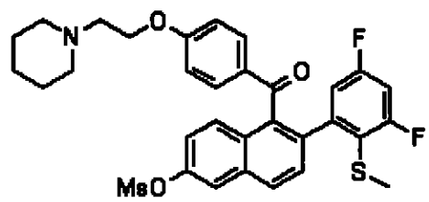
Se disolvió 2-bromo-4,6-difluoroanilina (40 g, 192 mmol) en disulfuro de metilo (250 ml) y se calentó a 75°C bajo nitrógeno. Se agregó nitrito de isoamilo (67 ml, 500 mmol) por goteo vía un embudo de adición a través de n condensador a reflujo (~1 gota/seg). El exoterma grande puede originarse si la adición es también rápida. Después que la reacción se completó, la reacción se calentó a 95°C por 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo marrón oscuro se purificó vía cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos para proporcionar 30.3 g de 1-bromo-3,5-difluoro-2-metilsulfanil-benceno (66%).

Se cargó un matraz con cloruro de isopropil magnesio (145 ml, 2 M en THF, 290 mmol) y se diluyó con tetrahidrofurano (150 ml) y se calentó a 40°C bajo nitrógeno. Se agregó 1-bromo-3,5-difluoro-2-metilsulfanil-benceno (28 g, 117 mmol) lentamente durante 5 minutos. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a 0°C y se agregó trimetilborano (46 ml, 410 mmol) se diluyó con

tetrahidrofurano (100 ml) vía un embudo de adición sobre 5 minutos. La mezcla gelatinosa resultante se dividió entre cloruro de metileno y 1N de HCl. La capa acuosa se acidificó a pH ~1 (si en necesario) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La capa orgánica se separó. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. Se trituró con hexanos y se filtró para producir 14.7 g (61%) del compuesto del título.

Ejemplo 94

Éster 6-(3,5-difluoro-2-metilsulfanil-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido metansulfónico



Se cargó un matraz con éster 6-metansulfoniloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (8.8 g, 14.6 mmol) y 3,5-difluoro-2-metilsulfanil-bencen borónico (9.0 g, 42 mmol) y se llenó con nitrógeno. Los sólidos se disolvieron en dioxano desgasificado (240 ml). Se agregó 2M de carbonato de sodio (120 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (6.7 g, 5.9 mmol). Se sumergió en un baño de aceite a 110°C y se agitó vigorosamente. Después de 30

minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. Lo filtrado se dividió entre agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 2% de metanol en cloruro de metileno, para producir 8.0 g (90%) del compuesto del título. CLEM R_t (0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: agua es fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acenonitrilo es fase móvil B; método de gradiente 25 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 3.18 min (99%); espectro de masa (rocío iónico): m/z = 612.3 (M+H).

Ejemplo 95

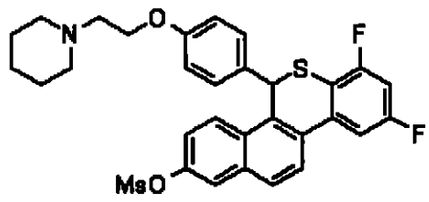
Éster 6-(3,5-difluoro-2-metilsulfanil-fenil)-5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-naftalen-2-ílico del ácido metansulfónico

Se cargó un matraz con (S)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (253 mg, 1.0 mmol) y el matraz se purgó con nitrógeno. Se diluyó con 1M de borano en THF (43 ml, 43 mmol) y se calentó a 45°C bajo nitrógeno. Se disolvió éster 6-(3,5-difluoro-2-metilsulfanil-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido metansulfónico (6.5g, 10.6 mmol) en THF (40 ml) y se agregó a la solución del catalizador vía bomba de jeringa durante 2 horas. Después

que se completó la adición, se agregó etanolamina (12.8 ml, 212 mmol) lentamente y se calentó a 45°C por 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. Se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 3% de metanol en cloruro de metileno para proporcionar 7.4 g (93%) del compuesto del título (60:40 de mezcla de diastereómeros). CLAR R_t (0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acetonitrilo es la fase móvil B; método de gradiente 25 a 95% B, Pureza @ 245 nm) = 2.91 y 2.94 min (100%); espectro de masa (rocío iónico) m/z = 614.2 (M+H).

Ejemplo 96

Éster 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ilo del ácido metansulfónico



Se disolvió éster 6-(3,5-difluoro-2-metilsulfanil-fenil)-5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-naftalen-2-ilo del ácido metansulfónico (7.4 g, 12 mmol) en cloruro de metileno seco (200 ml) y se purgó con nitrógeno. Se agregó trietilamina (8.3 ml, 60 mmol), seguido por cloruro

de metansulfonilo (4.6 ml, 60 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 3% de metanol en cloruro de metileno, para dar 5.2 g (74%) del compuesto del título. EMCL R_t (0.01% de ácido heptafluorobutírico:1.0% de isopropilalcohol:agua es la fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de isopropilalcohol:acetonitrilo es la fase móvil B; método gradiente 25 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 3.34 min (100%); espectro de masa (rocío iónico); m/z = 582.2 (M+H).

Ejemplo 97

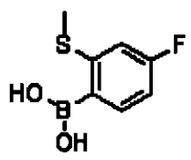
Sal de clorhidrato de 7,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ol

Se disolvió éster 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ílico del ácido metansulfónico (5.2 g, 9.0 mmol) en metanol (150 ml). Se agregó hidróxido de potasio (5.0 g, 90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (90 ml) y se agregó 2M de HCl en éter (9 ml, 18 mmol). Se concentró *in vacuo* para producir 4.8 g (99%) del compuesto

del título. CLAR R_t (=.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: agua es fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acetonitrilo es fase móvil B; método de gradiente 15 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 3.21 min (100%): espectro de masa (rocío iónico): m/z = 504.3 (M+H). CLAR quiral: 87%.

Preparación 13

Ácido 2-Metilsulfanil-4-fluoro-bencen borónico



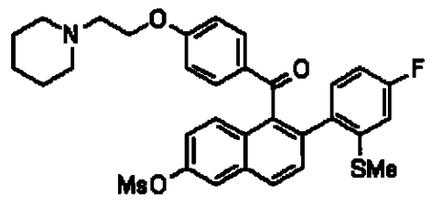
Se disolvió 2-bromo-5-fluoroanilina (25 g, 131 mmol) en disulfuro de metilo (220 ml) y se calentó a 75°C bajo nitrógeno. Se agregó nitrito de isoamilo (46 ml, 342 mmol) por goteo vía un embudo de adición a través de un condensador a reflujo (~1 gota/seg). El exoterma largo puede ocurrir si la adición es también rápida. Después que la adición se completó, la reacción se calentó a 95°C por 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces vía cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexanos para producir 22 g de 1-bromo-4-fluoro-2-metilsulfanil-benceno (76%).

Se disolvió 1-bromo-4-fluoro-2-metilsulfanil-benceno (22 g, 99.6 mmol) en THF seco (500 ml) y se enfrió a

-78°C bajo nitrógeno. Se agregó butil litio (2.5M en hexanos, 48 ml, 120 mmol) lentamente y se agitó por 10 minutos después que la adición se completó. Se agregó borato de trimetilo (22 ml, 200 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Se vertió en 0.1 M de NaOH y se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. Se extrajo con éter, la capa orgánica se formó en suspensión con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para producir 15.4 g (83%) del compuesto del título.

Ejemplo 98

Éster 6-(4-fluoro-2-metilsulfanil-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido metansulfónico

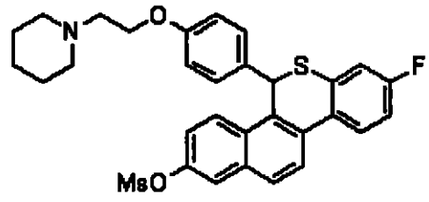


Se cargó un matraz con éster 6-metansulfoniloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (10.0 g, 16.6 mmol), ácido 2-metilsulfanil-4-fluoro-bencen borónico (7.7 g, 41.6 mmol), acetato de paladio (371 mg, 1.66 mmol), triciclohexilfosfina (700 mg, 2.5 mmol) y fluoruro de cesio (13 g, 83 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se diluyó con acetonitrilo desgasificado (150 ml) y se purgó en un baño de aceite a 80°C. Se enfrió a

temperatura ambiente después de 1.5 horas y se filtró a través de celite y se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se purificó sobre una columna del gel de sílice, eluyendo con 2% de metanol en cloruro de metileno, para producir 9.0 g (92%) del compuesto del título. CLAR R_t (0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: agua es fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acetonitrilo es fase móvil B; método de gradiente 25 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 2.92 min (95%); espectro de masa (rocío iónico): m/z = 594.3 (M+H).

Ejemplo 99

Éster 8-fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ílico del ácido metansulfónico



Se cargó un matraz con (s)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (380 mg, 1.5 mmol), disuelto con 1M de borano en THF (60 ml, 60 mmol), se purgó con nitrógeno y se calentó a 45°C. Se disolvió éster 6-(4-fluoro-2-

metilsulfanil-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido metansulfónico (9.0 g, 15.1 mmol) en THF seco (80 ml) y se agregó a una solución de borano vía bomba de jeringa durante 2 horas. Después que la adición se completó, se agregó etanolamina (18.2 ml, 300 mmol) y se agitó a 45°C por 3 horas. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a una espuma beige. La espuma cruda se disolvió en THF seco (150 ml). Se agregó trietilamina (12.4 ml, 90 mmol) y cloruro de metansulfonilo (7.0 ml, 90 mmol) y se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Se agregó más cloruro de metansulfonilo (0.45 ml, 5.8 mmol) después de 2 horas para dirigir la reacción a terminación. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (0% a 4% de metanol en cloruro de metileno) para producir 7.5 g (88%) del compuesto del título. CLAR R_t (0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: agua es fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acetonitrilo es fase móvil B; método gradiente 25 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 2.96 min (100%); espectro de masa (rocío iónico): m/z = 564.3 (M+H).

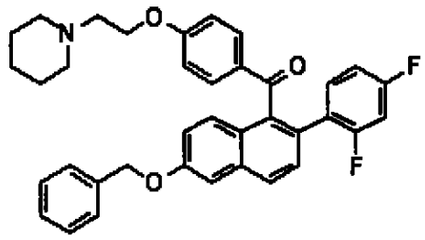
Ejemplo 100

Clorhidrato de 8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ol

Se disolvió éster 8-fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ílico del ácido metansulfónico (7.5 g, 13.3 mmol) en metanol (130 ml), se agregó hidróxido de potasio (7.5 g, 133 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en cloruro amonio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y se agregó 2 M de HCl en éter (10 ml). El solvente se removió *in vacuo* y se disolvió nuevamente en cloruro de metileno (10 ml). Se agregó lentamente a éter agitado de forma vigorosa. Lo precipitado resultante se colectó y se colocó en un horno a vacío a 50°C durante la noche para producir 5.7 g (82%) del compuesto del título. CLAR R_t (0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: agua es fase móvil A y 0.01% de ácido heptafluorobutírico: 1.0% de alcohol isopropílico: acetonitrilo es fase móvil B; método gradiente 30 a 95% B, Pureza @ 254 nm) = 2.06 min (100%); espectro de masa (rocío iónico): m/z = 486.3 (M-Cl). CLAR quiral: 84% ee.

Ejemplo 101

[6-Benciloxi-2-(2,4-difluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se agregó éster 6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (0.45 g, 0.73 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (0.18 g, 0.81 mmol), bis(triciclohexilfosfina)paladio(0) (0.098 g, 0.15 mmol) y acetonitrilo (7.5 ml) a un matraz de fondo redondo. Se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos para disolver más los reactivos. Se agregó fluoruro de cesio (1.00 g, 6.61 mmol), se colocó el matraz en un baño de aceite a 90°C, y se agitó bajo nitrógeno por 2-3 minutos. Ahora se agregó 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0.174 ml, 1.54 mmol) y se agitó por 20 minutos. En este tiempo se agregó más 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0.06 ml, 0.53 mmol) y la reacción se continúo agitando por 2 horas a 90°C. En este tiempo se agregó más 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0.05 ml, 0.44 mmol) y la agitación continúo por otras 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de

una almohadilla de Celite. La almohadilla se enjuagó con acetato de etilo caliente y abundante. Lo filtrado se lavó en un embudo separador con 50% de carbonato de sodio acuoso, cloruro de amonio acuoso saturado, H_2O y salmuera; después se secó (sulfato de sodio) y se evaporó *in vacuo*. El material resultante se cargó en una columna SCX, se lavó con diclorometano, 50% de diclorometano/metanol, se eluyó con una solución de amoniaco (2 N de NH_3 en metanol) y el solvente se removió bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; 1.5%-3% de gradiente de metanol en diclorometano) para proporcionar 0.245 g (58%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 578 (M+H).

Ejemplo 102

[2-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (12.4 g, 23.0 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilbóronico (7.0 g, 46.0 mmol) en dimetoxietano desgasificado (620 ml). Se agregó 2 M de carbonate de sodio acuoso (73 ml, 145 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 5 minutos. Se agregó acetato de paladio(II) (520 mg, 2.3 mmol) y trifenilfosfina (1.2 g, 4.6

mmol) y se sumergió en un baño de aceite a 85°C. Se agitó por 40 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El aceite resultante se purificó con columnas SCX (se cargó en metanol, se eluyó con 2 M de NH_3/MeOH) para producir 10.8 g (93%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 502.3 (M+H).

Ejemplo 103

[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxinaftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (10.8 g, 21.5 mmol) en cloruro de metileno (200 ml). Se agregó 2M de HCl en éter (21.5 ml, 43 mmol) y se concentró *in vacuo*. La espuma se disolvió nuevamente en cloruro de metileno (200 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó lentamente tribromuro de boro (10.1 ml, 107 mmol) y se agitó a 0°C por 30 minutos. Se vertió lentamente en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 20% de IPA en cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para producir 10.5 g (100%) del compuesto del título.

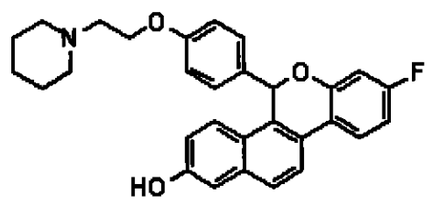
Ejemplo 104

6-(2,4-difluoro-fenil)-5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-naftalen-2-ol

Se disolvió [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (3.3 g, 6.8 mmol) en THF seco (100 ml) y se agitó bajo nitrógeno. Se agregó lentamente hidruro de aluminio y litio (0.9 g, 24 mmol) y se calentó a reflujo. Se enfrió a temperatura ambiente después de 30 minutos y se apagó con $LiAlH_4$ en exceso con adición lenta de hielo. Se diluyó con agua y se ajustó a pH 7 con 1M de HCl. Se extrajo cinco veces con 20% de IPA en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para producir 3.4 g (100%) del compuesto del título.

Ejemplo 105

8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

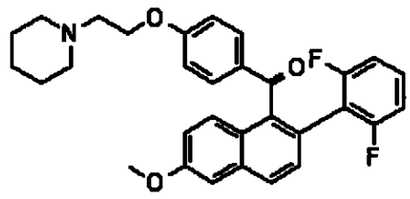


Se disolvió 6-(2,4-difluoro-fenil)-5-{hidroxi-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil}-naftalen-2-ol (3.4 g, 7.0 mmol) en DMF seco (70 ml). Se agregó lentamente hidruro

de sodio (440 mg, 18 mmol) y se sumergió en un baño de aceite de 140°C por 30 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El pH se ajustó a 7 y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. Se lavaron con éter para producir 2.2 g (69%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 470.3 (M+H).

Ejemplo 106

[2-(2,6-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.0 g, 3.7 mmol), ácido 2,6-difluorofenil borónico (1.17 g, 7.4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (855 mg, 0.74 mmol) y fosfato de potasio (4.7 g, 22.2 mmol) se agregó 100 ml de DMF seco y se calentó bajo nitrógeno caliente a 100°C por dos horas. La reacción se enfrió y filtró. Se purificó en una columna SCX eluyendo con 2N de amoniaco/metanol. Se purificó

adicionalmente en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 1.5 g (81%). 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.18-7.08 (m, 2H); 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H); 6.74 (s, 2H); 4.11-4.08 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 2.49-2.49 (m, 4H); 1.63-1.58 (m, 4H); 1.47-1.44 (m, 2H)

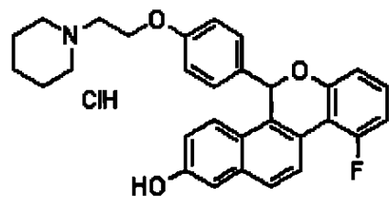
Ejemplo 107

[2-(2,6-Difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [2-(2,6-difluorofenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil]-metanona (1.5 g, 3.0 mmol) en 500 ml de cloruro de metileno y enfrió en hielo. A esta solución se agregó tribromuro de boro (6.0 ml, 63 mmol) en porciones con mezclado entre adiciones. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por una hora. Se vertió en un sistema de dos fases que consiste de una capa orgánica de 3/1 de cloroformo/isopropanol y una capa acuosa de bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó usando tamices moleculares 3Å. Se purificó en una columna de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/cloruro de metileno al 0-10% para dar 600 mg (44%) del compuesto del título.

Ejemplo 108

Clorhidrato de 10-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

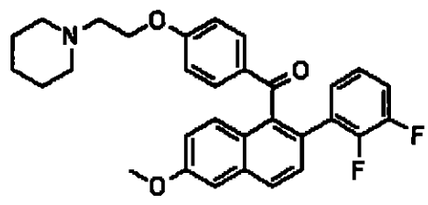


Se cargó un matraz con 100 ml de dioxano y se agregó 1M de borano-THF (5.0 ml, 5.0 mmol) bajo nitrógeno seguido por reactivo R-metilo CBS (51 mg, 0.18 mmol) y la mezcla se calentó a 45°C. Se preparó una solución de [2-(2,6-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (580 mg, 1.19 mmol) en 200 ml de dioxano y se agregó a esta mezcla de reacción por goteo durante una hora. La reacción se monitoreo por CL/EM y se continúo calentando hasta la terminación (aproximadamente dos horas). Se agregó a esta reacción 20 ml de 1.0 M de trietilborohidruro de litio y se calentó a 95°C por 24 horas o hasta que la reacción se completó por CL/EM. La reacción se enfrió y se apagó con isopropanol. El solvente se evaporó y se dividió entre una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente metanol/cloruro de metileno al 0-10%. El rendimiento es 460

mg (82%). Se convirtió a sal de HCl: 1H-RMN (base libre CD_3OD, 400 MHz) δ 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.02-6.89 (m, 5H); 6.67-6.57 (m, 4H); 3.84-3.79 (t, 2H); 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.36-2.36 (m, 4H); 1.52-1.46 (m, 4H); 1.37-1.35 (m, 2H).

Ejemplo 109

[2-(2,3-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se cargó en un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.0 g, 3.7 mmol), ácido 2,3-difluorofenil borónico (1.17 g, 7.4 mmol), dicloruro bis(trifenilfosfina) de paladio (518 mg, 0.74 mmol) y fluoruro de cesio (5.06 g, 33.3 mmol) y se agregó 250 ml de acetonitrilo desgasificado. La mezcla se calentó a 85°C por dos horas, la reacción se enfrió y se filtró cualquiera de los sólidos. Se purificó en una columna SCX eluyendo con 2N de amoniaco/metanol. Se purificó adicionalmente en una

columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente metanol/cloruro de metileno al 0-10% para dar 1.3 g (70%) del compuesto del título: 1H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.54 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 3H); 7.43 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.09 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H); 7.05-6.92 (m, 3H); 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 2.50-2.50 (m, 4H); 1.62-1.57 (m, 4H); 1.48-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 110

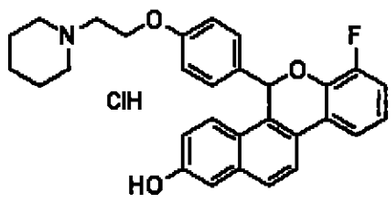
[2-(2,3-Difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se cargó un matraz con [2-(2,3-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (1.3 g, 2.6 mmol) y se agregó 200 ml de cloruro de metileno seguido por 25 ml de HCl en éter (1 M) y se evaporó a sequedad. Lo sólido se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y la solución se enfrió en hielo. Se agregó a esta solución tribromuro de boro (4.0 ml, 42.4 mmol) con mezclado. La solución oscura se agitó a temperatura ambiente por 1 hora en el punto en el cual todo el material de partida es agotado. Esto se vertió en una mezcla de dos fases que consiste de fase acuosa de bicarbonato de sodio saturado y una mezcla 3/1 de fase orgánica cloroformo/isopropanol y se

extrajo usando un embudo separador. La fase orgánica se separó y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se purificó en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/cloruro de metileno, se colectó la primera fracción que contiene el producto para dar 400 mg del compuesto del título (32%).

Ejemplo 111

Clorhidrato de 7-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

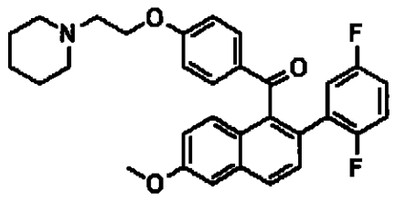


Se cargó un matraz con reactivo R-metilo CBS (50 m, 0.18 mmol) disuelto en 100 ml de dioxano y se calentó a 45°C. Se disolvió [2-(2,3-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (400 mg, 0.82 mmol) en 100 ml de dioxano y se agregó por goteo a la mezcla de reacción durante un periodo de dos horas. El calentamiento se continúo a 45°C bajo nitrógeno durante la noche y se agregó trietilborohidruro de litio (15 ml de 1.0 M de una solución en THF, 15 mmol) y la reacción se calentó a 100°C por 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó 25 ml de isopropanol a la reacción apagada. La reacción se evaporó a un aceite y se agregó bicarbonato de sodio saturado

y una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. Se extrajo en un embudo separador y la capa orgánica se removió. La capa orgánica se secó sobre tamices moleculares 3Å, se evaporó a una pasta y se purificó en una columna eluyendo con 0-10% de metanol/cloruro de metileno. El producto aislado se convirtió a la sal de HCl usando HCl en éter para dar 145 mg (35%) del compuesto del título. Los dos enantiómeros se separaron usando cromatografía quiral (Condiciones D). Se eluyó el segundo isómero preferido con un tiempo de retención de 16.5 minutos (98 mg).

Ejemplo 112

[2-(2,5-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se agregó éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (552 mg, 1.0 mmol), ácido 2,6-difluorofenil borónico (320 mg, 2.0 mmol), trans diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (70 mg, 0.1 mmol) y fluoruro de cesio (1.3 g, 8.6 mmol) a un vial de 20 ml a lo largo con 8.0 ml de acetonitrilo desgasificado. El vial se

selló con un septo y se purgó con gas de nitrógeno. La mezcla se calentó con agitación a 80°C por tres horas. Se enfrió, filtró y purificó en una columna SCX, eluyendo con 2 N de amoniaco/metanol. El compuesto es purificado adicionalmente en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-5% al 2N de amoniaco en un gradiente de metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 260 mg (50%).

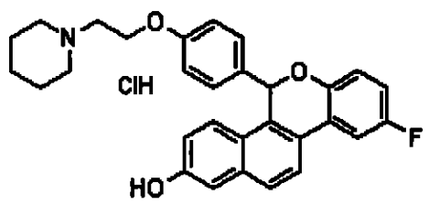
Ejemplo 113

[2-(2,5-Difluorofenil)-6-hidroxinaftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se convirtió [2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (1.8 g, 3.5 mmol) a la sal de clorhidrato y se disolvió en 300 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfrió en hielo y lentamente se agregó tribromuro de boro (5.0 ml, 53.0 mmol) con mezclado. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por dos horas. Se agregó a esta mezcla acetonitrilo (15 ml) lentamente y con agitación lo cual produjo un precipitado naranja. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado con agitación, la capa orgánica se separó y se secó con tamices moleculares para dar 1.5 g del compuesto del título (86%).

Ejemplo 114

Clorhidrato de 9-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

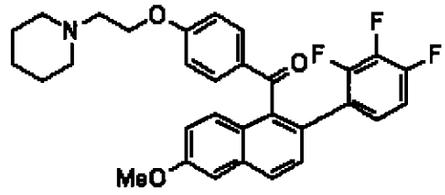


Se cargó un matraz con (R)-(+)-α,α,difenilprolinol (76.2 mg, 0.3 mmol) disuelto en una mezcla de 24 ml de una solución 1.0 M de borano/THF y 500 ml de THF y se calentó a 45°C. Se agregó a esto, vía bomba de jeringa durante 8 horas, una solución de [2-(2,5-difluorofenil)-6-hidroxinaftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (1.5 g, 3.0 mmol) disuelto en 100 ml de THF. Se continúo el calentamiento por dos horas después que se completó la adición y se agregó 6.0 gramos de t-butóxido de potasio, y el calentamiento se continúo por dos horas, después se aumentó la temperatura a 60°C y se calentó por otras cinco horas. La reacción se apagó agregando cuidadosamente una solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se evaporó más bajo vacío y se agregó una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol y se extrajo en un embudo separador. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre tamices moleculares 3Å. El solvente se evaporó para producir 1.0 g del producto impuro. Se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 1.5% al 2N de

amoniaco/metanol/cloruro de metileno para dar 620 mg (43%) de una mezcla del producto que contiene ambos enantiómeros. Los enantiómeros se purificaron adicionalmente y se separaron en una columna quiral usando una columna ChiralPak AD, 4.6 X 250 mm usando un eluyente de 100% de etanol que contiene 0.2% de dimetiletilamina y una relación de flujo de 1.0 ml/min. El isómero preferido (el 2do para eluir) se convirtió a la sal de HCl proporcionando 330 mg del producto final (23%).

Ejemplo 115

[6-Metoxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se cargó un matraz de fondo redondo con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.13 g, 4.0 mmol), ácido 2,3,4-trifluorofenil borónico (1.0 g, 5.7 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio II, (561 mg, 0.8 mmol) y fluoruro de cesio (5.5 g, 36 mmol) y se agregó 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C por 4 horas. La mezcla se enfrió y se filtró y se purificó en una columna SCX, eluyendo con 2N de amoniaco/metanol. Se purificó

adicionalmente en una columna de sílice eluyendo con 2% al 2N de amoniaco/metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 880 mg (43%): 1H-RMN (CD3OD, 400 MHz) δ 7.93 (d, J = 8.8Hz, 1H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 3H); 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.07 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H); 6.96-6.87 (m, 2H); 6.80 (d, J = 9.6 Hz, 2H); 4.10-4.07 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 2.72-2.69 (t, 2H); 2.48-2.48 (m, 4H); 1.61-1.55 (m, 4H); 1.46-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 116

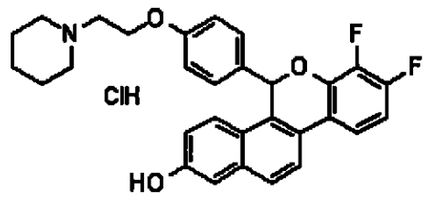
[6-hidroxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se disolvió [6-metoxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (880 mg, 1.69 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. Se agregó 4.0 ml de tribromuro de boro limpio con mezclado y agitación en el baño de helado por 30 minutos. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora adicional. La mezcla se vertió cuidadosamente en un sistema de dos fases que consiste de solución de bicarbonato de sodio saturado y una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se separó, se secó sobre tamices moleculares 3Å y se evaporó para dar 800 mg de un producto ligeramente impuro. Se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 3% de metanol/cloruro de metileno

para dar 635 mg (74%) del compuesto del título.

Ejemplo 117

Clorhidrato de 7,8-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

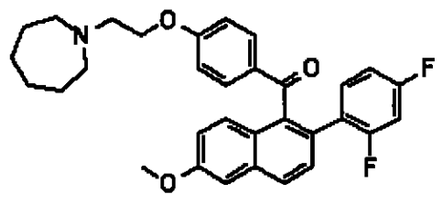


Se cargó un matraz con [6-hidroxi-2-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (620 mg, 1.23 mmol) y se agregó 250 ml de dioxano. Se agitó inicialmente y se agregó a esto 20 ml de una solución 1.0 M de trietilborohidruro de litio en THF a temperatura ambiente. El matraz se tapó y se agitó por una hora. El matraz se calentó a 90°C bajo nitrógeno y la reacción se dejó continuar por CL/EM. La reacción se calentó por un total de 18 horas. La reacción se vertió en 300 ml de una mezcla de 3/1 de cloroformo/isopropanol y 300 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se evaporó a sequedad y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 3% de metanol/cloruro de metileno. Se evaporó y convirtió a la sal de clorhidrato usando acetonitrilo/agua con 1N de HCl y se liofilizó. El rendimiento es 295 mg (46%).

1H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.90-7.87 (m, 1H); 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.59-7.55 (m, 1H); 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.11-7.05 (m, 3H); 6.88-6.83 (m, 1H); 6.81-6.75 (m, 2H); 4.10-4.07 (m, 2H); 2.93-2.91 (m, 2H); 2.71-2.71 (m, 4H); 1.67-1.63 (m, 4H); 1.51-1.50 (m, 2H). El compuesto racémico se purificó usando cromatografía quiral usando cromatografía quiral (condiciones O). Los dos isómeros se eluyeron con tiempos de retención de 5.2 y 7.4 minutos.

Ejemplo 118

[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se acopló éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (1.4 g, 2.5 mmol) y ácido 2,4-difluorofenil borónico (1.2 g, 7.6 mmol) por el procedimiento usado para preparar [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona para dar rendimientos de 1.1 g (85%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 516.3 (M+H).

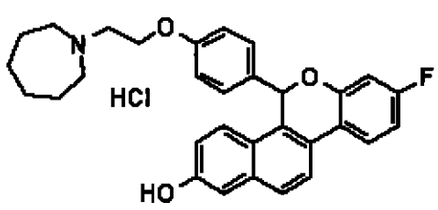
Ejemplo 119

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona

Por el procedimiento de desmetilación estándar encontrado en la preparación de [2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona, [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (1.1 g, 2.1 mmol) se desmetiló con BBr_3 (1.0 ml, 10.5 mmol) para proporcionar producto crudo. Se purificó en gel de sílice (0% a 5% de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar 790 mg (75%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 502.3 (M+H).

Ejemplo 120

Clorhidrato de 5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-8-fluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol

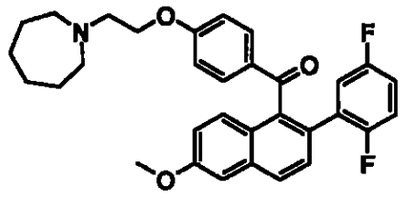


Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona (760 mg, 1.5 mmol) en dioxano (30 ml) y se agregó $LiBEt_3H$ (1M en THF, 4.5 ml, 4.5 mmol) por goteo. Se agitó a temperatura

ambiente por 30 minutos después se sumergió en un baño de aceite al 100° por 5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó lentamente metanol (5 ml) y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera. Se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice (0% a 3% de metanol en cloruro de metileno), se concentró y se suspendió en metanol/cloroformo. Se agregó 2M de HCl en éter. El residuo se secó en un horno a vacío durante la noche a 50°C para proporcionar 499 mg (46%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 484.3 (M-Cl).

Ejemplo 121

[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.00 g, 3.63 mmol) en 5 ml de acetonitrilo desgasificado y se agregó ácido 2,5-difluorofenilborónico (1.15 g, 7.26 mmol),

trans[diclorobis(trifenilfosfina)]paladio II (0.51 g, 0.73 mmol) y brevemente se sometió a sonicación. Se agregó fluoruro de cesio adicional (4.96 g, 32.76 mmol) y se calentó a 75°C por una hora. Se agregó celite y se filtró. El solvente se concentró bajo vacío, se disolvió en metanol y se purificó en un cartucho SCX, eluyendo con 2N de amoniaco/metanol para dar 1.74 g (93%) del compuesto del título.

Ejemplo 122

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-difluorofenil)-6-hidroxinaftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (1.74 g, 3.37 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfrió en hielo. Se agregó a esta solución 2.0 ml de tribromuro de boro (5.3 g, 21.2 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en una solución de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica separada, se lavó con agua y se secó sobre tamices 3Å. El solvente se evaporó y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de un gradiente de metanol/cloruro de metileno. El solvente se evaporó para proporcionar 780 mg (46%) del compuesto del título.

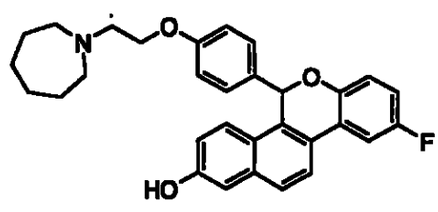
Ejemplo 123

5-{[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-hidroximetil}-6-(2,5-difluorofenil)-naftalen-2-ol

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,5-difluorofenil)-6-hidroxinaftalen-1-il]-metanona (770 mg, 1.54 mmol) en 10 ml de THF y se agregó 5.0 ml (5.0 mmol) de trietilborohidruro de litio (1.0 M de solución en THF). Después de una hora a temperatura ambiente, se agregó otros 4.0 ml de trietilborohidruro de litio, se calentó despacio la solución con disparo de calor. Después de ½ hora la reacción se completó. La reacción se apagó con agua y se vertió en un sistema de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó con tamices 3Å y se evaporaron para dar el compuesto del título a ser recuperado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 124

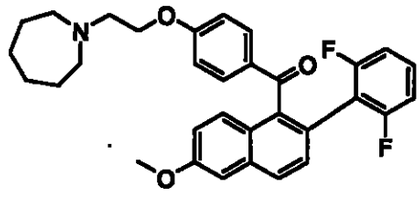
5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-9-fluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol



Se disolvió 5-{[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-hidroximetil}-6-(2,5-difluorofenil)-naftalen-2-ol (770 mg, 1.54 mmol) en 20 ml de DMF seco y se agregó t-butóxido de sodio (1.18 g, 12.32 mmol). La mezcla se calentó a 50°C por dos horas. Se diluyó con agua y se extrajo múltiples veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de un gradiente metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 370 mg (50%): 1H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.76 (dd, J = 12.6, 8.4 Hz, 2H); 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.43-7.40 (m, 1H); 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.05-7.01 (m, 3H); 6.89 (s, 1H); 6.83-6.80 (m, 2H); 6.66-6.63 (m, 2H); 4.00-3.98 (m, 2H); 2.92-2.92 (m, 2H); 2.78-2.78 (m, 4H); 1.66-1.59 (m, 8H). El compuesto racémico se purificó usando cromatografía quiral (condiciones P). Los dos isómeros se eluyeron con tiempos de retención de 9.9 y 13.5 minutos.

Ejemplo 125

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona



Se cargó un matraz con éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (3.9 g, 7.06 mmol), ácido 2,6-difluorofenil borónico (2.23 g, 14.12 mmol), fosfato de potasio (9.0 g, 42.20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.63 g, 1.40 mmol) seguido por 125 ml DMF seco. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C por 90 minutos. El solvente se enfrió, filtró, evaporó y se purificó en un cartucho SCX, eluyendo con 2N de amoniaco/metanol. Se purificó adicionalmente en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 2.5 g (70%): 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.66-7.61 (m, 3H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.23-7.22 (m, 1H); 7.18-7.08 (m,2H); 6.79-6.74 (m, 4H); 4.08-4.05 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 2.96-2.89 (t, 2H); 2.78-2.75 (m, 4H); 1.66-1.59 (m, 8H).

Ejemplo 126

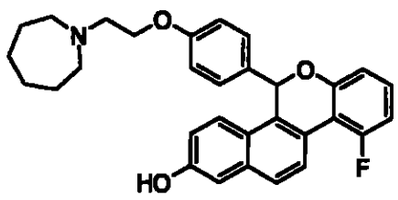
[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona

Se convirtió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-metanona (2.5 g, 4.8 mmol) en la sal de clorhidrato y se cargó en un matraz con la sal sólida. El material se disolvió en 200 ml de cloruro de etileno y se enfrió en hielo. Se agregó a esta

mezcla tribromuro de boro (5.0 ml, 53.0 mmol) mientras fue mezclado. La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y se vertió en un sistema de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y una capa orgánica que consiste de una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. Se agitó para extraer el producto, la capa orgánica separada, se secó sobre tamices moleculares 3Å y el solvente se evaporó bajo vacío. Se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de un gradiente metanol/cloruro de metileno para dar 1.3 g (54%) del compuesto del título.

Ejemplo 127

5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-10-fluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol

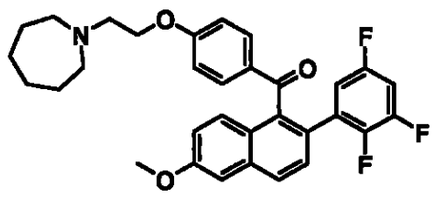


Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[2-(2,6-difluoro-fenil)-6-hidroxi-naftalen-1-il]-metanona (1.3 g, 2.6 mmol) en 125 ml de dioxano y se agregó 20 ml (20 mmol) de una solución 1.0M de trietilborohidruro de litio en THF. Se agitó a temperatura por una hora, después se calentó a 100°C por tres horas. La reacción se vertió en un sistema de dos fases que consiste de bicarbonato de sodio saturado y la

fase orgánica de una mezcla 3/1 de cloroformo/isopropanol. Se extrajo en un embudo separador, la capa orgánica se separó y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se evaporó para dar 1.5 g del producto ligeramente impuro. Se purificó en una columna de sílice eluyendo con 0-10% de gradiente metanol/cloruro de metileno para dar 850 mg (68%) del producto racémico: 1H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.08-6.99 (m, 5H); 6.88 (s,1H); 6.72-6.61 (m, 4H); 4.24-4.23 (m, 2H); 3.26-3.26 (m, 6H); 1.87-1.87 (m, 4H); 1.66-1.66 (m, 4H). La mezcla racémica se purificó usando cromatografía quiral (condiciones F). Los dos isómeros se eluyeron con tiempos de retención de 7.9 y 9.0 minutos.

Ejemplo 128

[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.60 g, 6.53 mmol) en 200 ml de acetonitrilo y se agregó a esto bis(pinacoloato)diboro (1.5

g, 7.96 mmol), bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0.72 g, 1.50 mmol) y fluoruro de cesio (7.33 g, 67.0 mmol). La reacción se calentó a 100°C hasta que CL/EM indicó que todo el material se consumió. Se agregó a esta mezcla 1-bromo-2,3,5-trifluorobenceno (2.00 g, 13.06 mmol) y otros 720 mg de catalizador de paladio y se calentó a 80°C por 24 horas. La reacción se filtró, lo filtrado se concentró y purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de gradiente metanol/cloruro de metileno. El rendimiento es 1.85 g (53%).

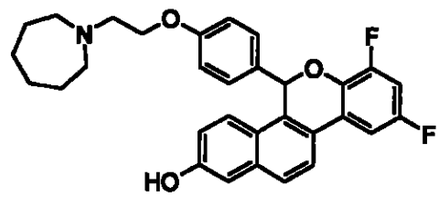
Ejemplo 129

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,3,5-trifluorofenil)-naftalen-1-il]-metanona (2.85 g, 5.34 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (3.0 ml, 31.7 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se vertió en un sistema de dos fases de bicarbonato de sodio saturado y 3/1 de cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre tamices moleculares 3Å. Se concentró para dar 2.63 g (95%) del compuesto del título.

Ejemplo 130

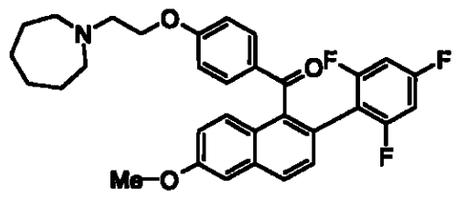
5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-7,9-difluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol



Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (2.63 g, 5.1 mmol) en 60 ml de dioxano y se agregó 10 ml de una solución 1.0 M de trietilborohidruro de litio en THF. Al final de una hora, se agregaron otros 10 ml de del reactivo de litio, la mezcla se agregó y la reacción se calentó ligeramente. Después de una hora adicional, se agregaron 25 ml adicionales de trietilborohidruro de litio y la reacción se calentó a reflujo y se mantuvo por 8 horas. La reacción se enfrió y se apagó con agua. El agua se extrajo con cloruro de metileno, la capa orgánica se secó con tamices moleculares y se concentró. Se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de gradiente metanol/cloruro de metileno.

Ejemplo 131

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona



Se disolvió éster 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-benzoil]-6-metoxinaftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (990 mg, 1.8 mmol), ácido 2,4,6-trifluorofenilborónico (634 mg, 3.6 mmol), fosfato de potasio (2.2 g, 10.8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (416 mg, 0.4 mmol) en DMF seco (25 ml) y se calentó a 100 °C por 3 horas. La reacción se purificó por columna SCX. Se realizó la purificación adicional por cromatografía de gel de sílice usando 1-3% de gradiente de metanol en diclorometano para producir 320 mg (35%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 534 (M+H).

Ejemplo 132

[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona

Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-metoxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (634 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (10 ml). Se enfrió a 0 °C, se agregó HCl (2M en éter, 1.2 ml, 2.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se concentró *in vacuo*. La sal se disolvió nuevamente en diclorometano (10 ml) y se

enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (949 mg, 3.6 mmol) por goteo y se llevó a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 1.5 horas y la mezcla de reacción se vertió en hielo, bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y metanol (20 ml). Se extrajo con diclorometano, los extractos se combinaron y lavaron con agua y bicarbonato de sodio saturado. Se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. Se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando 1-3% de un gradiente de metanol en diclorometano para producir 350 mg (57%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 520 (M+H).

Ejemplo 133

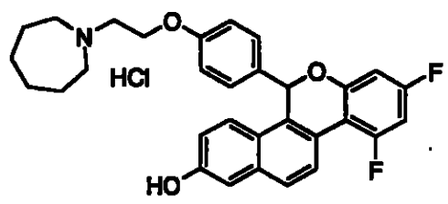
5-{[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-hidroxi-metil}-6-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol

Se cargó un matraz con 1M de borano en THF (4 ml) y (R)-(+)α,α-difenilprolinol (26 mg, 0.1 mmol). Se disolvió [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-[6-hidroxi-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-1-il]-metanona (348 mg, 0.7 mmol) en THF (3 ml) y se agregó a la solución catalizadora vía una bomba de jeringa durante 1.5 horas a 45°C. En la terminación de la reacción, se agregó etanolamina (0.8 ml, 13.4 ml) y se calentó a 45°C por 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó salmuera (5 ml) y se agitó por una hora. La reacción se filtró y las capas se separaron.

La capa orgánica se separó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 1.5-5% de un gradiente de metanol en diclorometano para producir 306 mg (88%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 522 (M+H).

Ejemplo 134

Clorhidrato de 5-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-8,10-difluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol

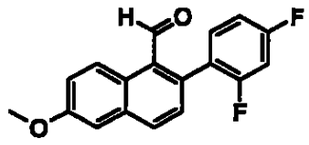


Se disolvió 5-{[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-hidroxi-metil}-6-(2,4,6-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol (305 mg, 0.6 mmol) *t*-butóxido de potasio (197 mg, 1.8 mmol) en DMF seco (10 ml) y se calentó a 50°C por 10 minutos. La reacción se enfrió y se vertió en hielo/acetato de hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con 10% de cloruro de litio acuoso. Se secó, filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 1-6% de un gradiente de metanol en diclorometano para producir 285 mg (95%) de la base libre del compuesto de título. La base libre se disolvió (285 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (10 ml), y se agregó HCl (2M en éter, 0.6 ml, 1.2 mmol) y se agitó por 10 minutos. Se

concentró *in vacuo* para producir 234 mg (77%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 502 (M-Cl).

Preparación 14

2-(2,4-Difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-carbaldehído



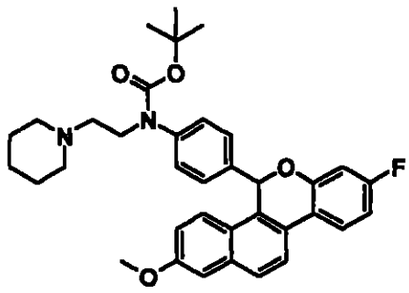
Se enfrió una solución de 2-hidroxi-6-metoxi-naftalen-1-carbaldehído (18 g, 88.7 mmol, véase Wrobel, et. al. *J. Med. Chem.* 1991, *34*, 2504.) en diclorometano (90 ml) a -78 °C. Se agregó piridina (35.1 g, 443.6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.54 g, 4.4 mmol). Se agregó anhídrido de trifluorometansulfónico (27.5 g, 97.6 mmol) y se agitó por 1 hora. Se diluyó con 2M de ácido clorhídrico acuoso. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró, se agregó gel de sílice y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un eluyente de 2:1 hexanos:diclorometano. Se aislaron 9.0 g de éster 1-formil-6-metoxi-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (30%).

Se combinó éster 1-formil-6-metoxi-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.53 g, 7.6 mmol) con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.53 g, 0.8 mmol), fluoruro de cesio (5.75 g, 37.8 mmol), y ácido 2,4-

difluorofenilborónico (2.39 g, 15.1 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Se calentó a reflujo por 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó DARCO y se filtró. Se concentró *in vacuo*, se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se agregó gel de sílice y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un eluyente de 1.5:1 hexanos: diclorometano para dar 1.4 g del compuesto del título (62%).

Ejemplo 135

Éster terc-butílico del ácido [4-(8-Fluoro-2-metoxi-5H-6-oxa-crisen-5-il)-fenil]-(2-piperidin-1-il-etil)-carbámico



Se disolvió éster terc-butílico del ácido (4-bromo-fenil)-(2-piperidin-1-il-etil)-carbámico en tetrahidrofurano seco (20 ml). Se enfrió a -78°C y se agregó 1.6M de n-butil litio en hexanos (0.79 ml). Después de 30 minutos, se agregó 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-carbaldehído (0.25 g, 0.839 mmol) y se agitó por 45 minutos en frió. Se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se sometió a reflujo

por 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Los orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio. Se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal iniciando con diclorometano y terminando con 4:1 de diclorometano:metanol para dar 0.45 g (92%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 583.3 (M+H).

Ejemplo 136

Diclorhidrato de 8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etilamino)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(8-fluoro-2-metoxi-5H-6-oxa-crisen-5-il)-fenil]-(2-piperidin-1-il-etil)-carbámico en diclorometano (25 ml). Se agregó una solución 1.0 M de cloruro de hidrógeno en éter (5 ml). Se concentró *in vacuo*. Se disolvió nuevamente en diclorometano (20 ml). Se enfrió a 0°C. Se agregó tribromuro de boro (0.238 ml, 2.52 mmol). Después de 3 horas se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y metanol (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre

sulfato de magnesio. Se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal empezando con diclorometano y terminando con 4:1 diclorometano: metanol. Las fracciones que contiene el producto combinado se agregó a 1.0 M de cloruro de hidrógeno en éter (2 ml). Se concentró *in vacuo* para aislar el compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 469.2 (M+H). La mezcla se purificó por cromatografía quiral (condiciones A). Los dos isómeros se eluyeron con tiempos de retención de 4.02 y 5.46 minutos.

Ejemplo 137

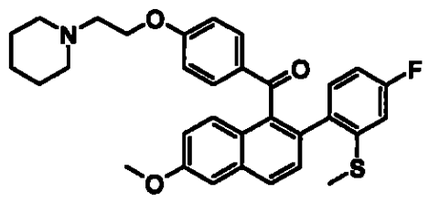
Clorhidrato de 7,9-Difluoro-6-oxo-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6-dihidro-6λ4-tia-crisen-2-ol

Se disolvió 7,9-difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ol (130 mg, 0.26 mmol) en ácido acético (3 ml). Se agregó perborato de sodio (29 mg, 0.29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La reacción lentamente se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 20% de metanol/cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró. Se purificó en gel de sílice (5% a 10% de metanol en cloruro de metileno) para producir 28 mg del producto impuro. El material se disolvió en cloruro de metileno y se

agregó 2M de HCl en éter (0.2 ml) y el solvente se removió *in vacuo* para producir 28 mg (20%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 542.2 (M-Cl+Na).

Ejemplo 138

[2-(4-Fluoro-2-metilsulfanil-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

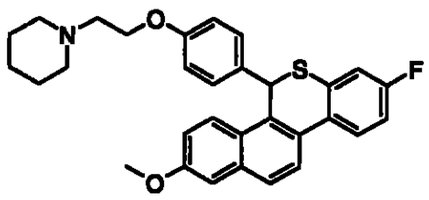


Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzol]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometanesulfónico (580 mg, 1.1 mmol), ácido 2-metilsulfanil-4-fluoro-bencen borónico (400 mg, 2.2 mmol) y fluoruro de cesio (830 mg, 5.4 mmol) y se correo con nitrógeno. En un matraz separado, se agregó acetato de paladio (24 mg, 0.11 mmol) y triciclohexilfosfina (62 mg, 0.22 mmol) y se suspendió en acetonitrilo desgasificado seco (10 ml). Se sometió a sonicación bajo nitrógeno por 10 minutos y se agregó la solución del catalizador a los sólidos y se sumergió en un baño de aceite a 80°C por 30 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 3% de metanol en cloruro

de metileno) para producir 476 mg (83%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 530.2 (M+H).

Ejemplo 139

1-{2-[4-(8-Fluoro-2-metoxi-5H-6-tia-crisen-5-il)-fenoxi]-etil}-piperidina



Se disolvió [2-(4-fluoro-2-metilsulfanil-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona (1.2 g, 2.2 mmol) en THF seco (20 ml). Se agregó hidruro de aluminio y litio (1 M en THF, 2.3 ml, 2.3 mmol) por goteo. Después de 10 minutos se vertió lentamente la solución negra en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno dos veces. Las capas orgánicas se combinaron con sulfato de sodio, se filtró y concentro para producir una mezcla 2:1 de diastereómeros rotacionales. La espuma cruda se disolvió en THF seco (15 ml). Se agregó diisopropiletanolamina (2.5 ml, 14.4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.45 ml, 5.8 mmol) y se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Se agregó más cloruro de metansulfonilo (0.45 ml, 5.8 mmol) después de 2 horas para conducir al la reacción a término. La reacción se vertió en

bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (0% hasta 3% de metanol en cloruro de metileno) para producir 440 mg (44%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 500.3 (M+H).

Preparación Alternativa del Compuesto del Ejemplo 100

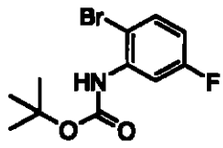
Clorhidrato de 8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-tia-crisen-2-ol

Se disolvió 1-{2-[4-(8-fluoro-2-metoxi-5H-6-tia-crisen-5-il)-fenoxi]-etil}-piperidina (330 mg, 0.67 mmol) en cloruro de metileno (6.0 ml) y se agregó 2M de HCl en éter (0.67 ml). Se concentró *in vacuo* y se disolvió en cloruro de metileno (6.0 ml). Se agregó 2-metil-2-buteno (0.71 ml, 6.7 mmol) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó lentamente tribromuro de boro (0.25 ml, 2.7 mmol) y se agitó a 0°C por 20 minutos. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno/metanol (4:1). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtro y concentró *in vacuo*. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (0% a 3% de metanol en cloruro de metileno). El aceite resultante se disolvió en cloruro de metileno (3 ml) y se agregó 2M de HCl en éter (0.5 ml). El

solvente se removió *in vacuo* y se colocó en un horno a vació a 50°C durante la noche para producir 225 mg (65%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 486.3 (M-Cl).

Preparación 15

Éster terc-butílico del ácido (2-Bromo-5-fluoro-fenil)-carbámico

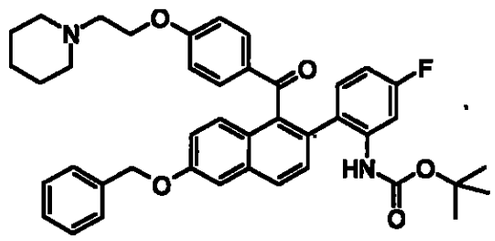


Se colocó 2-bromo-5-fluoroanilina (2.50 g, 13.16 mmol) y diclorometano (50 ml) en un matraz de fondo redondo. Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral)(0.58 g, 14.47 mmol) y se agitó esta suspensión a temperatura ambiente por 20 minutos. Ahora se agregó dicarbonato de di-t-butilo (3.02 g, 13.82 mmol) y se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente seguido por 2 horas a reflujo. Esta solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó más hidruro de sodio (60% de dispersión e aceite mineral)(0.58 g, 14.47 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (0.30 g, 1.38 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con H_2O y cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo en acetato de etileno. Los extractos se

combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, H_2O y salmuera; después se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo*. El aceite resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; 5% de Et_2O/hexanos) para proporcionar el producto deseado 3.61 g (95%).

Ejemplo 140

Éster terc-butílico del ácido (2-{6-Benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-il}-5-fluoro-fenil)-carbámico



Se agregó éster terc-butílico del ácido (2-bromo-5-fluoro-fenil)-carbámico (1.06 g, 3.67 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.03 g, 4.04 mmol), acetato de paladio(II) (0.062 g, 0.28 mmol), triciclohexilfosfina (0.103 g, 0.37 mmol) y acetonitrilo (40 ml) a un matraz de fondo redondo. Se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos para disolver más de los reactivos. Se agregó fluoruro de cesio (2.10 g, 13.82 mmol), se colocó el matraz en un baño de aceite a 90°C, y se agitó por 30-45 minutos. El baño de aceite se removió y la mezcla de reacción enfriar a

temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó éster 6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (0.75 g, 1.22 mmol), acetato de paladio(II) (0.062 g, 0.28 mmol), triciclohexilfosfina (0.103 g, 0.37 mmol) y la reacción se colocó en un baño de aceite de 90°C. La reacción se agitó por 4 horas a 90°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó la almohadilla con acetato de etilo caliente y extenso. Lo filtrado se lavó con carbonato de sodio acuoso al 50%, cloruro de amonio acuoso saturado, H_2O y salmuera; después se secó (sulfato de sodio) y se evaporó *in vacuo*. El material resultante se cargó en una columna SCX. Se lavó con diclorometano, dicloro-metano/metanol al 50%, se eluyó con solución de amoniaco (2 N de NH_3 en metanol) y el solvente se removió bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; 1%-5% de gradiente metanol en diclorometano: seguido por segunda cromatografía al 2% de NH_3 en metanol/al 25% de THF/hexanos: seguido por purificación en un Chromatotrón; 2% de MeOH/diclorometano) para proporcionar 0.300 g (36%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 675 (M+H).

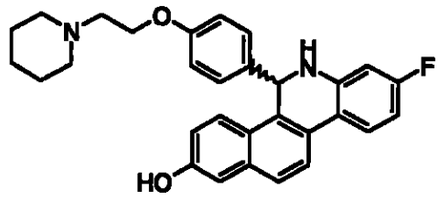
Ejemplo 141

Éster terc-butílico del ácido (5-Fluoro-2-{6-hidroxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-il}-fenil)-carbámico

A un matraz de fondo redondo se agregó éster terc-butílico del ácido (2-{6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-il}-5-fluoro-fenil)-carbámico (0.075 g, 0.11 mmol), formiato de amonio (0.056 g, 0.89 mmol), metanol (5 ml) y se agregó una suspensión Pd/C al 10% (0.012 g, ~15% por peso) y etanol (2 ml). La mezcla se calentó con agitación a reflujo por 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, después se enjuagó el Celite con metanol caliente. Lo filtrado se evaporó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía radial sobre sílice (4-9% de gradiente MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 61 mg del producto (94%): espectro de masa (rocío iónico) m/z = 585 (M+H).

Ejemplo 142

8-Fluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6-dihidro-benzo[i]fenantridin-2-ol

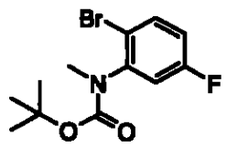


A un matraz de fondo redondo se agregó éster terc-butílico del ácido (5-fluoro-2-{6-hidroxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-il}-fenil)-carbámico (0.060 g, 0.103 mmol), diclorometano (1.25 ml), anisol (0.15 ml, 1.39 mmol) y ácido trifluoroacético (0.25 ml). La reacción se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó ácido trifluoroacético (2.0 ml) y borohidruro de sodio (0.024 g, 0.62 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se agregó más borohidruro de sodio (0.024 g, 0.62 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas adicionales. Después que lo acuoso se levantó y la purificación por CL/EM mostró cantidades significantes del intermediario (M-2), así se tomo este material en ácido acético (3.0 ml) y se agregó cianoborohidruro de sodio (0.032 g, 0.51 mmol). Esta mezcla se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó más cianoborohidruro de sodio (0.032 g, 0.51 mmol) y se agitó por 1.5 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla acuosa resultante se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, H_2O y salmuera; después se secaron (sulfato de sodio) y lo filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial sobre sílice (5%-10% de gradiente de metanol en diclorometano) para proporcionar 17 mg (35%) del compuesto

del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 469 (M+H).

Preparación 16

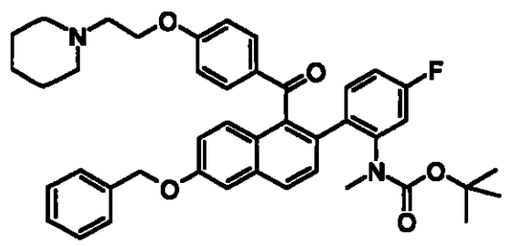
Éster terc-butílico del ácido (2-Bromo-5-fluoro-fenil)-metil-carbámico



Se colocó éster terc-butílico del ácido (2-bromo-5-fluoro-fenil)-carbámico (2.00 g, 6.90 mmol) y dimetilformamida (40 ml) en un matraz de fondo redondo. La solución se enfrió a 0°C, se agregó hidruro de sodio (60% de depresión en aceite mineral)(0.303 g, 7.59 mmol), el baño en hielo se removió y esta suspensión se agitó por 25 minutos permitiendo calentarse hacia temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0°C nuevamente, y se agregó yodometano (0.56 ml, 8.96 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se apagó con salmuera y se extrajo con la mezcla resultante en acetato de etilo. Los extractos se combinaron y lavaron con salmuera; después se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo*. El material resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; 35%-50% de gradiente de diclorometano en hexanos) para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 143

Éster terc-butílico del ácido (2-{6-Benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-il}-5-fluoro-fenil)-metil-carbámico

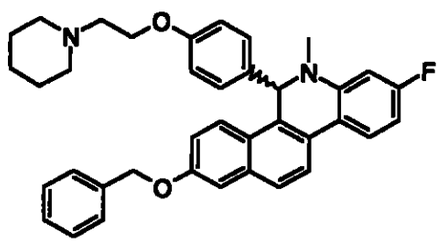


Se agregó éster 6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometanesulfónico (0.73 g, 1.18 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (0.29 g, 1.30 mmol), bis(triciclohexilfosfina)paladio(0) (0.16 g, 0.24 mmol) y acetonitrilo (14 ml) a un matraz de fondo redondo. Se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos para disolver más de los reactivos. Se agregó fluoruro de cesio (1.62 g, 10.64 mmol), se colocó el matraz en un baño de aceite a 90°C, y se agitó bajo nitrógeno por 2-3 minutos. Ahora se agregó una solución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metil-carbámico (0.86 g, 2.84 mmol) y acetonitrilo (3 ml). La agitación de la reacción se continúo por 2 horas a 90°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se enjuagó con acetato

de etilo caliente, abundante. Lo filtrado se lavó en un embudo separador con carbonato de sodio acuoso al 50%, cloruro de amonio acuoso saturado, H_2O y salmuera; después se secó (sulfato de sodio) y se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice; 2% metanol/diclorometano) para proporcionar 0.320 g (39%) del compuesto del título: espectro de masa (rocío iónico) m/z = 689 (M+H).

Ejemplo 144

2-Benciloxi-8-fluoro-6-metil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6-dihidro-benzo[i]fenantridina



Se agregó a un matraz de fondo redondo, éster terc-butílico del ácido (2-{6-benciloxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-il}-5-fluoro-fenil)-metil-carbámico (0.070 g, 0.10 mmol), diclorometano (1.25 ml), anisol (0.012 ml, 0.11 mmol) y ácido trifluoroacético (0.25 ml). La reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 ml) y cianoborohidruro de sodio (0.064 g, 1.02 mmol) y la reacción se agitó a

temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó más cianoborohidruro de sodio (0.064 g, 1.02 mmol) y ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la reacción se agitó a 50°C por 1 hora. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla acuosa resultante se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, H_2O y salmuera; después se secaron (sulfato de sodio) y evaporar lo filtrado *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial sobre sílice (2%-6% de gradiente de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto, 32 mg (55%): espectro de masa (rocío iónico) m/z = 573 (M+H).

Ejemplo 145

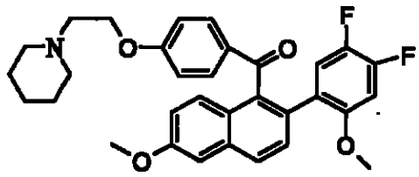
8-Fluoro-6-metil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6-dihidro-benzo[i]fenantridin-2-ol

Se agregó a un matraz de fondo redondo 2-benciloxi-8-fluoro-6-metil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6-dihidro-benzo[i]fenantridina (0.030 g, 0.052 mmol), formiato de amonio (0.026 g, 0.42 mmol), metanol (5 ml) y una suspensión de Pd/C al 10% (0.005 g, ~15% en peso) y etanol (2 ml). La mezcla se calentó, con agitación, a reflujo por 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, después el Celite se enjuagó con metanol caliente. Lo filtrado se

evaporó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía radial sobre sílice (5-10% de gradiente MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 20 mg del producto (80%): espectro de masa (rocío iónico) m/z = 483 (M+H).

Ejemplo 146

[2-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

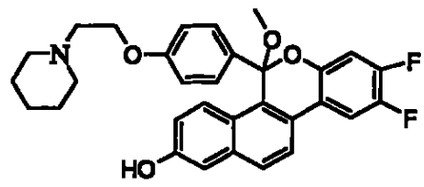


Se agregó éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoil]-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometansulfónico (2.3 g, 4.2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.3 g, 5.1 mmol), acetato de paladio II (97 mg, 0.4 mmol), trifenilfosfina (222 mg, 0.84 mmol) y fluoruro de cesio (2.1 g, 14.1 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml bajo nitrógeno y se agregó 100 ml de acetonitrilo anhidro. Se agitó y calentó a reflujo por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a esta mezcla se agregó 2-bromo-4,5-difluoroanisol (2.8 g,12.5 mmol), acetato de paladio II (96 mg, 0.43 mmol), trifenilfosfina (222 mg, 0.84 mol) y fluoruro de cesio (1.8 g, 12.2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas y se filtró a través de

Celite. El solvente se evaporó y se hizo pasar a través de una columna SCX eluyendo con el producto con 2N de amoníaco/metanol. El producto se purificó en una columna de sílice eluyendo con un gradiente de 25% de THF/hexano a 5% al 2N de amoniaco/metanol en 25% de THF/hexanos. CL/EM da un pico con la masa apropiada.

Preparación 17

8,9-Difluoro-5-metoxi-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol

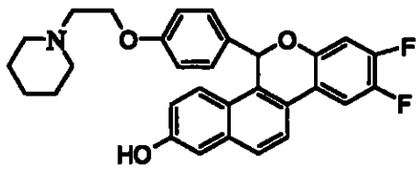


Se convirtió [2-(4,5-Difluoro-2-metoxi-fenil)-6-metoxi-naftalen-1-il]-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-metanona a la sal de HCl y se agregó 1.6 gramos de dicha sal a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se agregó 100 ml de cloruro de metileno y se colocó bajo nitrógeno. La solución se enfrió a 0 grados Celsius y se agregó 3.0 ml de tribromuro de boro. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por una hora. La reacción se apagó con metanol y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. El agua se extrajo con cloruro de metileno, las porciones orgánicas se combinaron y el solvente se removió. El residuo

se purificó en una columna SCX, eluyendo el producto con 2N de amoniaco/metanol. El compuesto se purificó adicionalmente usando una columna de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% al 2M de amoniaco/metanol en cloruro de metileno (78%).

Ejemplo 147

8,9-Difluoro-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol



Se disolvió 8,9-Difluoro-5-metoxi-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol (1.1 g, 21 mmoles) en 30 ml de cloruro de metileno y se agregó 2 ml de trietilamina y 2 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno y las capas orgánicas se combinaron. El líquido se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se removió. Se purificó como se describe en la Preparación 17 para obtener un rendimiento del 18% del racémico. Se obtuvieron los enantiómeros individuales por cromatografía quiral usando una columna Chiralpak AD eluyendo con etanol que contiene 0.2% de dimetiletilamina y

monitoreada a 225 nm.

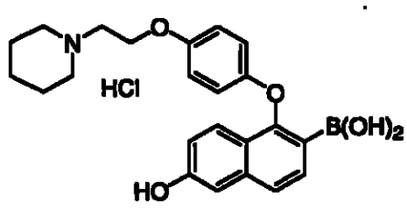
Ejemplo 148

Clorhidrato de 5-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-8,9-difluoro-5H-6-oxa-crisen-2-ol

Se disolvió 8,9-Difluoro-5-metoxi-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5H-6-oxa-crisen-2-ol (1.72 g, 3.32 mmol) en cloroformo (100 ml) y se agregó trietilsilano (1.0 ml, 6.26 mmol) y ácido trifluoroacético (2.5 ml, 32.45 mmol). La reacción se calentó a reflujo por cuatro horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se vertió en hielo y 1.0 M de hidróxido de sodio (200 ml). Se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturada hasta ser básica. El orgánico se separó y lo acuoso se extrajo con 25% de isopropanol/cloroformo (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados, se secaron con sulfato de sodio y el solvente se removió. El producto se aisló por cromatografía instantánea en gel de sílice [0-5% (2M de amoniaco/metanol)/25% de THF/hexanos)]. Lo sólido resultante se lavó con éter y se colectó por filtración. Lo sólido se disolvió en 1:1 de acetonitrilo/1.0 M de HCl (4 ml), se congeló a -78°C y se liofilizó por 16 horas para proporcionar 659.0 mg (37.9%) del compuesto del título: CL/EM (5 min): 3.04 min, 488 (M+1).

Preparación 18

Sal de clorhidrato de 5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol del ácido 6-Borónico



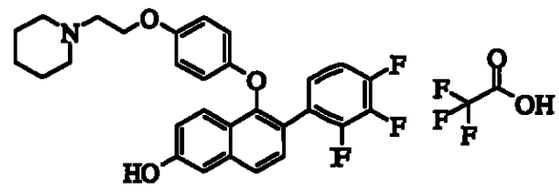
Se cargó un matraz con éster 6-metoxi-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico (10.0 g, 19.0 mmol) y se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). Se agregó 2M de HCl en éter (19 ml, 38 mmol) y el solvente se removió in vacuo. Se disolvió nuevamente en cloruro de metileno seco (200 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó BBr_3 (9.0 ml, 95 mmol) lentamente, y se agitó a 0°C por 30 minutos. La reacción se vertió lentamente en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró in vacuo. El material crudo se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (16.5 ml, 95 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 1.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó anhídrido acético (3.6 ml, 38 mmol). Se agitó por 20 minutos y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio, se

filtró y concentró in vacuo para producir 10.5 g (100%) de éster 5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-trifluorometansulfoniloxi-naftalen-2-ílico del ácido acético.

Se desgasificó acetonitrilo seco (100 ml) con nitrógeno bombeado por 10 minutos. Se agregó acetato de paladio (450 mg, 1.8 mmol), triciclohexilfosfina (850 mg, 2.7 mmol) y fluoruro de cesio (11.6 g, 76 mmol) y se agitó por 20 minutos con desgasificación. Se agregó éster 5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-trifluorometansulfoniloxi-naftalen-2-ílico del ácido acético (5.6 g, 10.1 mmol) y se agitó bajo nitrógeno por 3 minutos. Se agregó bis(neopentil glicolato)diboron (13.7 g, 60.6 mmol) y se sumergió en un baño de aceite a 60°C y se agitó por 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se concentró in vacuo. El sólido resultante se disolvió en éter (100 ml) y se agregó dietanolamina (1.0 g, 10.1 mmol) y se agitó por 1 hora. Lo precipitado blanco resultante se filtró. Lo precipitado se suspendió en agua y se agregó 1N de HCl seguido por metanol para disolver la suspensión. Se agitó por 36 horas. Se extrajo con cloruro de metileno (x 3), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró in vacuo para producir 2.7 g (66%) del compuesto del título. Espectro de masa (rocío iónico): m/z = 408.2 (M-1-HCl).

Ejemplo 149

Sal de trifluoroacetato de 5-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-naftalen-2-ol



Se agregó sal de clorhidrato de 5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-naftalen-2-ol del ácido 6-borónico (20 mg, 0.05 mmol) y dimetoxietano recientemente destilado y 2 M de carbonato de sodio (9:1, 3 ml de volumen total) a un Quest210 bajo nitrógeno. Se agregó 2,3,4-trifluoro-bromobenceno (3 eq) seguido por trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (10 mg, 0.01 mmol) y se calentó a 70°C durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en tubos que contienen ~400 mg de TsOH-MP y se agitó por 3 horas. El solvente se filtró y se lavó con DME. Se agregó 3N de amoniaco en metanol y se filtró. La resina se lavó tres veces con 3N de amoniaco en metanol. Se concentró in vacuo y se purificó por CLAR de fase inversa.

Las CLAR preparativas pueden ser obtenidas, por ejemplo en un Sistema Preparativo de Aguas de Guía de Masa usando una columna de Simetría C18 20 x 100 mm. El eluyente es un sistema binario de botella y botella A (0.1% de ácido

trifluoroacético en agua) B (0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo). El método estándar es un gradiente de 10-95% B. EM (IS+) m/e 494 (M+1-TFA).

Formulación (Composición Farmacéutica)

Debido a que la base libre forma un compuesto de fórmula I contiene una porción básica (es decir, amino), dicho compuesto se puede formular como una sal de adición de ácido farmacéutica, por ejemplo como la sal de clorhidrato o como una sal descrita en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Weinheim, New York: VHCA; Wiley-VCH, 2002.

Las presentes composiciones farmacéuticas se prepararon por procedimientos conocidos usando ingredientes fácilmente disponibles y bien conocidos. Se hace las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (una fórmula del compuesto I) será usualmente mezclado con un portador, o se diluyó por un portador, o incluido dentro de un portador el cual puede ser en la forma de una cápsula, saquillo, papel u otros contenedores. Cuando el portador sirve como un diluyente, puede ser un sólido, semisólido o material líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo.

Algunos ejemplos de portadores adecuados, excipientes y diluyente incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa,

sorbitol, manitol, almidones, gomas de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden adicionalmente incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes de emulsificación y de suspensión, agentes preservativos, agentes endulzantes o agentes saborizantes.

Ensayos Biológicos

Ensayo de Proliferación de Células Ishikawa: Este ensayo mide la proliferación celular (usando una lectura de fosfatasa alcalina) en tanto un modo agonista en la presencia de un compuesto de la presente invención solo, como en un modo antagonista en el cual, se mide la capacidad de un compuesto de la presente invención para bloquear la estimulación de estradiol de crecimiento.

Las células tumorales endometriales humanas Ishikawa se mantienen en MEM (medio esencial mínimo, con sales de Earle y L-Glutamina, Gibco BRL, Gaithersburg, MD), suplementadas con suero bovino fetal al 10% (FBS) (V/V), (Gibco BRL). Un día antes del ensayo, el medio de crecimiento se cambió a medio de ensayo, DMEM/F-12 (3:1) (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco: Mezcla Nutriente F-12, Mezcla 3:1,

libre de rojo fenol, Gibco BRL), suplementada con suero bovino fetal retirado con carbono revestido de dextrano al 5% (DCC-FBS) (Hyclone, Logen, UT), L-glutamina (2 mM), piruvato de sodio MEM (1 mM), HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido 2-etansulfónico] 2 mM), todos de Gibco BRL). Después de la incubación durante la noche, las células Ishikawa son enjuagadas con Salina Amortiguada con Fosfato de Dulbecco (1Z) (D-PBS) con Ca^{+2} y Mg^{+2} (Gibco BRL), y tripsinizadas por una incubación de 3 minutos con Tripsina/EDTA al 0.25%, libre de rojo fenol (Gibco BRL). Las células son resuspendidas en un medio de ensayo y ajustadas a 250,000 células/ml. Aproximadamente 25,000 células en un medio de 100 ul, son agregadas a placas de microcultivo de 96 cavidades de fondo plano (Costar 3596) e incubadas a 37°C en un incubador humidificado de CO_2 al 5% por 24 horas. Al siguiente día, se preparan diluciones seriales de los compuestos en medio de ensayo (a 6 veces la concentración final en el ensayo). El ensayo se corre en un modo dual, modos agonista y antagonista.

Para el modo agonista, las placas reciben 25 µl/cavidad de medio de ensayo, seguido por 25 µl/cavidad de un compuesto diluido de la presente invención (a 6x las concentraciones finales). Para el modo antagonista, las placas reciben 25 µl/cavidad de 6 nM de E_2 (β-Estradiol, Sigma, St. Louis, MO), seguida por 25 µl/cavidad de un

compuesto diluido de la presente invención (a 6x las concentraciones finales). Después de unas 48 horas adicionales de incubación a 37°C en un incubador humidificado de CO_2 al 5%, el medio es aspirado de las cavidades y se agregan 100 µl de medio de ensayo fresco a cada microcultivo. Las diluciones seriales de los compuestos se preparan y agregan a las células como se describe anteriormente. Después de unas 72 horas adicionales de incubación a 37°C en un incubador humidificador de CO_2 al 5%, el ensayo es apagado removiendo el medio y enjuagando las placas dos veces en Salina Amortiguada con Fosfato de Dulbecco (1X) (D-PBS) (Gibco BRL). Las placas son secadas por 5 minutos y congeladas a -70°C por al menos 1 hora. Las placas son entonces removidas del congelador y dejadas templar a temperatura ambiente. A cada cavidad, se agregan 100 µl de 1-Setp™ PNPP (Pierce Chemical Company, Rockford, IL). Después de una incubación de 20 minutos, las placas se leen sobre un espectofotómetro a 405 nm.

Los datos son ajustados en una interpolación lineal para derivar valores EC50 (para modo agonista) o IC50 (para modo antagonista). Para el modo antagonista, un % de eficacia para cada compuesto, se calcula contra E2 (1 nM) solo. Para el modo agonista, un % de eficacia para cada compuesto, se calcula contra la respuesta de tamoxifeno.

Ensayo Antagonista de Útero de Rata de 3 Días: Este modelo para antagonismo uterino utiliza ratas hembras inmaduras (3 semanas de edad), que son altamente sensibles a estimulación estrogénica del útero, dado que sus niveles de estrógeno de circulación son prepubertales. El útero de ratas inmaduras son completamente sensibles estrógeno exógeno, aún son quiescentes en la ausencia de estrógeno exógeno. La administración de estrógeno exógeno a ratas inmaduras, produce una elevación confiable del peso uterino, el cual puede ser usado para estudiar los efectos antagonistas uterinos. Las ratas son tratadas con tanto estradiol como 4 concentraciones diferentes de un compuesto de la presente invención por 3 días y después se miden los pesos húmedos del útero.

Ratas hembras de diecinueve a veinte días de edad (ó 45-50 g), son oralmente tratadas con E2 (0.1 mg/kg, un estímulo estrogénico estimulador máximo para incrementar confiablemente el peso uterino) y 10, 1.0, 0.1 y 0.01 mg/kg del compuesto de prueba por 3 días, 6 ratas por grupo. Los compuestos de prueba son disueltos en β-hidroxiciclodextrina al 20% y administrados por alimentación forzada oral en un volumen de 0.2 ml diariamente (15 minutos previo a la alimentación forzada con etinil estradiol). Un vehículo de control, E2 solo y E2 + raloxifeno, también se hacen como controles. Los animales son ayunados durante la noche

siguiendo la dosis final. A la siguiente mañana, los animales son pesados, después eutanizados (por asfixia con dióxido de carbono) y el útero es rápidamente colectado (vía una incisión ventral de línea media) y pesado.

Las proporciones en peso uterino/peso corporal (UWR), son calculados para cada animal. El porcentaje de inhibición de la respuesta inducida por estrógeno entonces es calculada por la siguiente fórmula: porcentaje de inhibición = 100 x ($UWR_{estrógeno}$ - $UWR_{compuesto\ de\ prueba}$/$UWR_{estrógeno}$ - $UWR_{control}$). Los valores ED_{50} se derivan de un análisis de regresión de semi-logaritmo del aspecto lineal de la curva de respuesta de dosis. Tanto los datos UWR como los datos de porcentaje de inhibición son estadísticamente analizados por análisis de una forma de varianza (ANOVA) con pruebas post-hoc por PLSD de Fisher, cuando se indica por un $p \leq 0.05$. Los análisis estadísticos son realizados usando el paquete de software Statview® 4.0.

Modelo de bochornos en ratas, abstención de morfina: Simpkins et al. (1983), publicó primero el retiro de morfina en ratas como un modelo putativo para bochornos, basado en las observaciones destacando la similitud de los síntomas de abstención esteroidal gonadal de aquellos de retiro de opioides. Aunque menos severo, los signos y síntomas asociados con los bochornos clínicos o deficiencia

de estrógeno, en ratas, paralelos a aquellos producidos por retiro precipitado de naloxona en ratas dependientes de morfina incluyen: 1) un incremento en la temperatura de la piel de la cola, 2) un exceso en la hormona luteinizante y 3) un incremento en la frecuencia cardiaca. Cada una de estas respuestas, están asociadas con un incremento en el flujo simpatético, el cual es una hipótesis mecanística actual para bochornos. Como un corolario, los humanos adictos a morfinas, muestran un patrón de abstención sugiriendo flujo simpatético incrementado y síntomas que incluyen bochornos. Una característica clave de modelos animales, es que imitan la eficacia de tratamiento observada con las enfermedades humanas. El modelo de bochorno con abstención de morfina, ya sea en su forma originalmente descrita, o con las modificaciones descritas en este documento, es sensible a agentes típicamente usados en el tratamiento de bochornos humanos. Este incluye varias formas de estrógeno (Simpkins et al., 1983; datos LRL), clonidina (datos LRL), tibolona (datos LRL), y medroxiprogesterona (datos LRL). Además, el modelo es sensible a agentes conocidos por estar asociados con la inducción de bochornos en mujeres post-menopáusicas.

Una modificación del procedimiento original de Simpkins et al. (1983) es usada, la cual emplea ratas Sprague-Drawley ovariectomizadas. Los animales a 60 días de edad (ó 200-225 gramos) son ovariectomizados, y se dejan en

un periodo de 14 días de reposo para asegurar la recuperación quirúrgica y separación de las hormonas de ovario endógenas. La administración de un compuesto de la presente invención (po u sc), es iniciada al día 14 posterior a la ovariectomía en un volumen de 1 ml/kg. Una vez que la administración diaria del compuesto de prueba continúa a través del final del experimento. En los días 15 y 17 posteriores a la ovariectomía, las ratas son ligeramente anestesiadas con isoflurano y una pelotilla morfina de 75 mg única (base libre) es quirúrgicamente implantada subcutáneamente.

Al día 21 posterior a la ovariectomía, a los animales se les da cetamina (80 mg/kg; IM) 2-horas después de la administración final del compuesto de prueba. Después de la inducción de la anestesia, las ratas son entonces colocadas en cajas plexigass individuales y se aplican sondas sensibles a la temperatura en el lado dorsal de la base de la cola. El monitoreo de la temperatura se inicia 30 minutos después de la administración de cetamina y es registrada cada 15 segundos por un periodo de 1 hora. Para inducir abstención de morfina, se dan 1 mg/kg de naloxona subcutáneamente 15 minutos después del inicio del monitoreo de temperatura. Una forma elevada en la temperatura de la piel de la cola ocurre típicamente dentro de 5 minutos posteriores a la inyección de naloxona, y se hacen dos puntos finales cuantitativos: 1) la temperatura de la piel de la cola a 15 minutos posteriores a

naloxona, y 2) área bajo la curva de respuesta a la temperatura por el periodo de medición de 45 minutos posteriores a naloxona. Después del periodo de colección de temperatura de 1 hora, los animales son sacrificados por decapitación y la sangre del tronco se colecta para valoración de los niveles LH del suero (por ELISA). El útero es también removido en este tiempo, y se registra el peso húmedo.

Los compuestos representativos de fórmula I, son probados en o por debajo de 30 mg/kg de PO y causan una atenuación de incremento de temperatura de la piel de la cola, medida por el cambio de temperatura 15 minutos posteriores a la inyección con naloxona o AUC durante 45 minutos posteriores a la administración de naloxona.

Utilidades

Como se declaró previamente, el compuesto de fórmula I es útil en el tratamiento de síntomas vasomotores, particularmente bochornos, en mujeres particularmente una mujer post-menopáusica. Típicamente, los compuestos de la presente invención son empleados en una mujer quién ha sufrido al menos, un evento de síntoma vasomotor. De este modo, los compuestos de la presente invención son más típicamente empleados para reducir la probabilidad de que el paciente además incurrirá en síntomas vasomotores.

Dosis

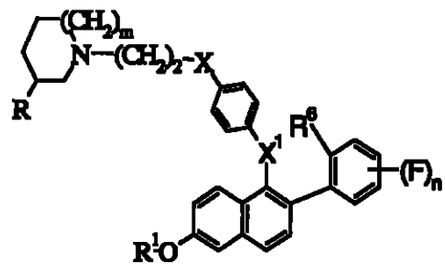
La dosis específica administrada es determinada por las circunstancias particulares que rodean cada situación. Estas circunstancias incluyen, la ruta de administración, el historial médico previo del recipiente, el síntoma a ser tratado, la severidad del síntoma a ser tratado y la edad del recipiente. El especialista que atiende al paciente recipiente, debe determinar la dosis terapéutica administrada en vista de las circunstancias relevantes.

De manera general, una dosis diaria mínima efectiva de un compuesto de fórmula I, excederá aproximadamente 5 mg. Típicamente, una dosis diaria máxima efectivo no excederá aproximadamente 350 mg. La dosis exacta puede ser determinada, de conformidad con la práctica estándar en las artes médicas de "titulación de dosis" del recipiente; esto es, inicialmente administrar una dosis baja del compuesto y gradualmente incrementar la dosis hasta que se observa el efecto terapéutico deseado.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

1. Un compuesto de fórmula I:



(I);

caracterizado porque:

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2, 3 ó 4;

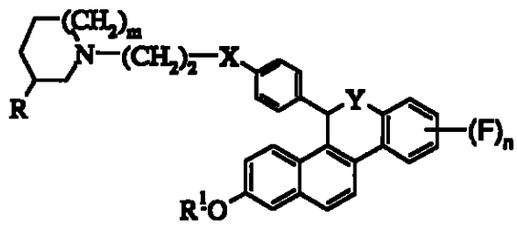
R es H o metilo, siempre que si m es 1 ó 2, entonces R debe ser H y que si m es 0, entonces R debe ser metilo;

R^1 es H, SO_2(n-alquilo C_4-C_6) ó COR^2;

X es O u NR^3;

X^1 es O, CH_2 u C=O;

R^6 es H o F o R^6 se combina con X^1 para formar una porción de la fórmula:



en donde Y es O, S, SO u NR^4;

R^2 es alquilo C_1-C_6; alcoxi C_1-C_6; NR^5R^{5a}; fenoxi, o fenilo opcionalmente sustituido con halo;

R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_1-C_6; y

R^5 y R^{5a} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 o fenilo; o una sal de adición de ácido farmacéutico del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1 ó 2.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es H o COR^2 y R^2 es alquilo C_1-C_4, $NHCH_3$ o fenilo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R^1 es H.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque X es O.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque X^1 es O u CH_2 y Y es O u S.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque m es 1, R^6 es

H u F; y X^1 es O.

8. El compuesto de conformidad con cualqùiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque m es 1, R^6 se combina con X^1 y Y es O.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque m es 1, R^6 se combina con X^1 y Y es S.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque el número total de átomos de flúor en n y R es 1, 2 ó 3.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el número total de átomos de flúor en n y R es 1 ó 2.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^6 es H o se combina con X^1, n es 2 y las porciones fluoro correspondientes están en las posiciones 3 y 5.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque R^6 es H o se combina con X^1, n es 1 y las porciones fluoro correspondientes están en la posición 4.

14. La sal de clorhidrato de un compuesto, caracterizada porque es de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

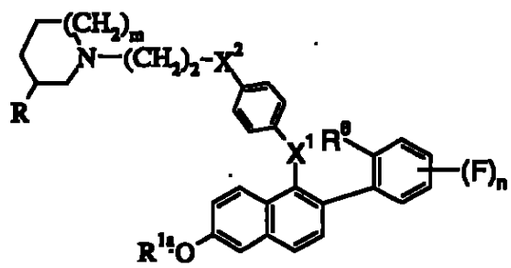
15. Un método para tratar uno o más síntomas

vasomotores, caracterizado porque comprende administrar a una mujer en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para uso en el tratamiento de uno o más síntomas vasomotores.

17. El método de conformidad con la reivindicación 15 o el compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque se trata un síntoma y que tal síntoma es el bochorno.

18. Un compuesto de fórmula II:



II;

caracterizado porque:

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2, 3 ó 4;

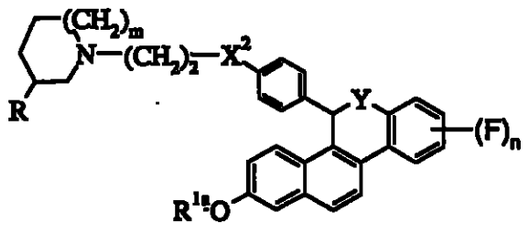
R es H o metilo siempre que si m es 1 ó 2, entonces R debe ser H y que si m es 0, entonces R debe ser metilo;

R^{1a} es H, SO_2CH_3, SO_2(n-alquilo C_4-C_6), COR^2, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

X^1 es O, CH_2 u C=O;

X^2 es O u NR^7;

R^6 es H o F o R^6 se combina con X^1 para formar una porción de la fórmula:



en donde Y es O, S, SO u NR^4;

R^2 es alquilo C_1-C_6; alcoxi C_1-C_6; NR^5R^{5a}; fenoxi; o fenilo opcionalmente sustituido con halo;

R^4 es H o alquilo C_1-C_6;

R^5 y R^{5a} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 o fenilo;

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 ó CO_2(alquilo C_1-C_6); siempre que si R^{1a} es H, SO_2(n-alquilo C_4-C_6), o COR^2, entonces X^2 es NR^7 y R^7 es CO_2(alquilo C_1-C_6); o una sal de adición de ácido del mismo.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque m es 1 ó 2 y R^{1a} es SO_2CH_3, bencilo o metilo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18 o reivindicación 19, caracterizado porque X^2 es O.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-20, caracterizado porque X^1 es O u CH_2 y Y es O u S.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-21, caracterizado porque m es 1, R^6 es H u F; y X^1 es O.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-21, caracterizado porque m es 1, R^6 se combina con X^1 y Y es O.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-21, caracterizado porque m es 1, R^6 se combina con X^1 y Y es S.

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-24, caracterizado porque el número total de átomos de flúor en n y R es 1, 2 ó 3.

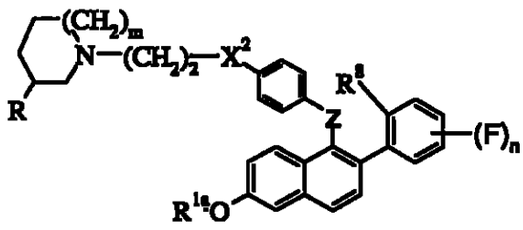
26. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-25, caracterizado porque el número total de átomos de flúor en n y R es 1 ó 2.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-26, caracterizado porque R^6 es H o se combina con X^1, n es 2 y las porciones fluoro correspondientes están en las posiciones 3 y 5.

28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-26, caracterizado porque R^6 es H o se combina con X^1, n es 1 y las porciones fluoro

correspondientes están en la posición 4.

29. Un compuesto de fórmula III:



III;

caracterizado porque:

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2, 3 ó 4;

R es H o metilo, siempre que si m es 1 ó 2, entonces R debe ser H y que si m es 0, entonces R debe ser metilo;

R^{1a} es H, SO_2CH_3, SO_2(n-alquilo C_4-C_6), COR^2, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

R^8 es OH, O(alquilo C_1-C_6), S(alquilo C_1-C_6) o $NR^4(CO_2$(alquilo C_1-C_6))

X^2 es O u NR^7;

Z es C=O u CHOH;

R^2 es alquilo C_1-C_6; alcoxi C_1-C_6; NR^5R^{5a}; fenoxi; o fenilo opcionalmente sustituido con halo;

R^4 es H o alquilo C_1-C_6;

R^5 y R^{5a} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 o fenilo; y

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 ó CO_2(alquilo C_1-C_6); o una

sal de adición de ácido del mismo.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque m es 1 ó 2 y R^{1a} es SO_2CH_3, bencilo o metilo.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque X^2 es O y m es 1.

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-31, caracterizado porque n es 1, 2 ó 3.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-32, caracterizado porque n es 1 ó 2.

34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-33, caracterizado porque n es 2 y las porciones flúor correspondientes están en las posiciones 3 y 5.

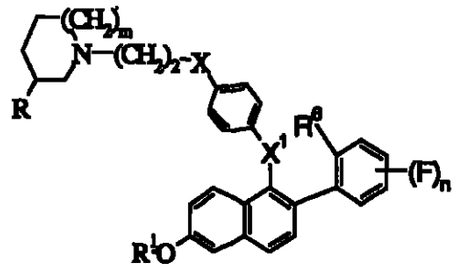
35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-33, caracterizado porque n es 1 y la porción fluoro correspondiente está en la posición 4.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-35, caracterizado porque R^8 es OH, $O(CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $S(CH_3)$ o $NR^4(CO_2(t\text{-butilo}))$ y R^4 es H o metilo.

351

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un modulador selectivo del receptor de estrógeno de fórmula I:



(I);

o una sal de adición de ácido farmacéutico del mismo; útil para tratar síntomas vasomotores.

352

PATENT COOPERATI N TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
X16604M		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2005/000020	18/01/2005	22/01/2004
Applicant		
ELI LILLY AND COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

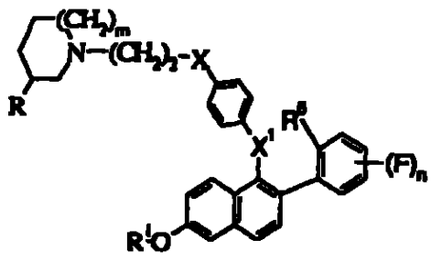
1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).
3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).
4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/000020

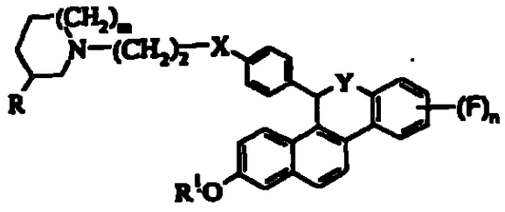
Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a selective estrogen receptor modulator of formula I: or (Ia) :



I;

or a pharmaceutical acid addition salt thereof; useful for treating vasomotor symptoms in particular hot flashes, night sweats and other symptoms that affect women around menopause.



(Ia)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/000020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D295/08 C07D311/78 C07D335/04 C07D221/18 A61K31/4453
A61K31/4523 A61K31/55 A61P15/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	✓WO 2004/009086 A (ELI LILLY AND COMPANY; DALLY, ROBERT, DEAN; DODGE, JEFFREY, ALAN; FRAN) 29 January 2004 (2004-01-29) page 9; compound IX page 51 preparation 17	1,18,29
X	✓EP 0 826 679 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4 March 1998 (1998-03-04) claims 1,12	1-36
X	✓EP 0 761 669 A (ELI LILLY AND COMPANY) 12 March 1997 (1997-03-12) claim 1 page 1, line 8 - line 13 example 15	1-36
	-/—	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 May 2005	31/05/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kollmannsberger, M

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/000020

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	✓EP 0 895 989 A (ELI LILLY AND COMPANY) 10 February 1999 (1999-02-10) claim 1 page 2, paragraph 9	1-36
Y	✓US 5 567 712 A (PALKOWITZ ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22) column 1, paragraph 1 examples 4,5	1-36
Y	✓EP 0 835 868 A (ELI LILLY AND COMPANY) 15 April 1998 (1998-04-15) page 5, line 37 claim 1	1-36
Y	✓EP 0 835 867 A (ELI LILLY AND COMPANY) 15 April 1998 (1998-04-15) page 1, line 44 - line 45 claim 1 page 6, line 54	1-36

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/000020

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004009086 A	29-01-2004	AU 2003253129 A1	09-02-2004
		EP 1530470 A1	18-05-2005
		WO 2004009086 A1	29-01-2004
		WO 2004075894 A1	10-09-2004
EP 0826679 A	04-03-1998	AT 209195 T	15-12-2001
		AU 721467 B2	06-07-2000
		AU 4328497 A	19-03-1998
		BR 9711440 A	24-08-1999
		CA 2264002 A1	05-03-1998
		CN 1228758 A ,C	15-09-1999
		CZ 9900500 A3	14-07-1999
		DE 69708418 D1	03-01-2002
		DE 69708418 T2	11-07-2002
		DK 826679 T3	21-05-2002
		EA 1600 B1	25-06-2001
		EP 1142862 A2	10-10-2001
		EP 0826679 A2	04-03-1998
		ES 2163715 T3	01-02-2002
		HU 0000203 A2	28-04-2001
		ID 19392 A	09-07-1998
		IN 185108 A1	18-11-2000
		IN 184250 A1	15-07-2000
		IN 183070 A1	04-09-1999
		JP 2001505187 T	17-04-2001
		KR 2000035940 A	26-06-2000
		NO 990913 A	25-02-1999
		NZ 334184 A	28-04-2000
		PL 331898 A1	16-08-1999
		PT 826679 T	29-04-2002
		SI 826679 T1	30-04-2002
		TR 9900384 T2	21-05-1999
		TW 407150 B	01-10-2000
		WO 9808797 A1	05-03-1998
		US 6211184 B1	03-04-2001
		US 2004072820 A1	15-04-2004
		US 6593345 B1	15-07-2003
		US 2005054632 A1	10-03-2005
		ZA 9707619 A	25-02-1999
EP 0761669 A	12-03-1997	AT 197712 T	15-12-2000
		AU 705454 B2	20-05-1999
		AU 6959096 A	27-03-1997
		BR 9610356 A	06-07-1999
		CA 2230974 A1	13-03-1997
		CN 1201392 A	09-12-1998
		CZ 9800678 A3	17-06-1998
		DE 69611015 D1	28-12-2000
		DE 69611015 T2	10-05-2001
		DK 761669 T3	11-12-2000
		EA 1649 B1	25-06-2001
		EP 0761669 A2	12-03-1997
		ES 2152496 T3	01-02-2001
		GR 3035253 T3	30-04-2001
		HU 9802213 A2	01-02-1999
		IL 123560 A	10-02-2002
		IL 140162 A	10-02-2002
		JP 11514347 T	07-12-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0761669 A		NO 980936 A	07-05-1998
		NZ 318183 A	24-09-1998
		PL 325479 A1	20-07-1998
		PT 761669 T	30-04-2001
		SI 761669 T1	30-04-2001
		TR 9800387 T1	21-05-1998
		WO 9709044 A1	13-03-1997
		US 6133288 A	17-10-2000
		US 5726186 A	10-03-1998
		US 6004971 A	21-12-1999
EP 0895989 A	10-02-1999	AU 8683398 A	01-03-1999
		CA 2298651 A1	18-02-1999
		EP 0895989 A1	10-02-1999
		JP 2001513501 T	04-09-2001
		WO 9907377 A1	18-02-1999
		US 6509356 B1	21-01-2003
US 5567712 A	22-10-1996	US 5998401 A	07-12-1999
		AT 180776 T	15-06-1999
		AU 694837 B2	30-07-1998
		AU 4573296 A	05-09-1996
		BR 9600821 A	23-12-1997
		CA 2170337 A1	29-08-1996
		CN 1137525 A ,C	11-12-1996
		CN 1261534 A ,C	02-08-2000
		CY 2178 A	23-08-2002
		CZ 9600581 A3	11-09-1996
		DE 69602638 D1	08-07-1999
		DE 69602638 T2	21-10-1999
		DK 729951 T3	23-06-1999
		EP 0729951 A1	04-09-1996
		ES 2132841 T3	16-08-1999
		FI 960889 A	29-08-1996
		GR 3030407 T3	30-09-1999
		IL 117168 A	25-11-2001
		IL 128533 A	01-06-2000
		IN 184030 A1	03-06-2000
		IN 182138 A1	09-01-1999
		JP 8268881 A	15-10-1996
		NO 960772 A	29-08-1996
		NZ 286072 A	28-10-1996
		PL 312829 A1	02-09-1996
		RU 2167849 C2	27-05-2001
		SG 55098 A1	21-12-1998
		TR 960838 A1	21-10-1996
		US 5574190 A	12-11-1996
		US 6268361 B1	31-07-2001
		US 6355632 B1	12-03-2002
		ZA 9601291 A	19-08-1997
EP 0835868 A	15-04-1998	AT 204868 T	15-09-2001
		CA 2217810 A1	10-04-1998
		DE 69706386 D1	04-10-2001
		DE 69706386 T2	23-05-2002
		DK 835868 T3	08-10-2001
		EP 0835868 A1	15-04-1998
		ES 2161417 T3	01-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/000020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0835868 A		JP 10231292 A	02-09-1998
		PT 835868 T	28-12-2001
EP 0835867 A	15-04-1998	AT 255570 T	15-12-2003
		CA 2217571 A1	10-04-1998
		DE 69726541 D1	15-01-2004
		DE 69726541 T2	30-09-2004
		EP 0835867 A1	15-04-1998
		ES 2212052 T3	16-07-2004
		JP 10204028 A	04-08-1998
		US 5916916 A	29-06-1999

360

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

X16604/m

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

22 OCT 2006

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/000020	18.01.2005	22.01.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D295/08, C07D311/78, C07D335/04, C07D221/18, A61K31/4453, A61K31/4523, A61K31/55, A61P15/12

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer
Kollmannsberger, M

Telephone No. +49 89 2399-7364

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/000020

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINI N OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/000020

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN PINI N OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/000020

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	29-36
	No:	Claims	1-28
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-36
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-14,16-36
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V-1. State of the art:

The following documents are considered relevant:

D1: WO 2004/009086 A (ELI LILLY AND COMPANY; DALLY, ROBERT, DEAN; DODGE, JEFFREY, ALAN; FRAN) 29 January 2004 (2004-01-29)
D2: EP-A-0 826 679 (ELI LILLY AND COMPANY) 4 March 1998 (1998-03-04)
D3: EP-A-0 761 669 (ELI LILLY AND COMPANY) 12 March 1997 (1997-03-12)
D4: EP-A-0 895 989 (ELI LILLY AND COMPANY) 10 February 1999 (1999-02-10)
D5: US-A-5 567 712 (PALKOWITZ ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22)
D6: EP-A-0 835 868 (ELI LILLY AND COMPANY) 15 April 1998 (1998-04-15)
D7: EP-A-0 835 867 (ELI LILLY AND COMPANY) 15 April 1998 (1998-04-15)

D1 is a P-document and will be disregarded during the PCT procedure.

V-2. Novelty (Art. 33(2) PCT):

D2 discloses compounds (see claim 1) which largely overlap with the compounds claimed in present claims 1-28 for X=O (see definitions of R1-R5 in claim 1 of D2). Fluoro substituents at the phenyl ring are specifically mentioned. Although D2 does not

disclose example compounds in the overlapping range, there is no new technical (i. e. structural) teaching apparent which would confer novelty to the claimed overlap in the sense of a novel selection.

D3 discloses compounds (see structure (I) in claim 1) which largely overlap with the compounds claimed in present claims 1-28 in case R6 and X1 combine to form a cycle (see definitions of R1-R4 in claim 1 of D2). Fluoro substituents at the phenyl ring are specifically mentioned. Although D2 does not disclose example compounds in the overlapping range, there is no new technical (structural) teaching apparent which would confer novelty to the claimed overlap in the sense of a novel selection.

Since D2 and D3 concern the treatment of menopausis syndrome, also claims 15 and 16 are not novel. Hot flashes are not specifically mentioned in D2/D3 so claim 17 is considerd a novel selection from these documents.

The claims are novel over D4, D5 and D6 on account of the fluoro substituent at the phenyl ring which is absent in D4 and not specifically disclosed in D5/D6. The claims are novel over D7 due to the spacer X which cannot be a heteroatom in D7.

Claims 29-36 are novel over the cited documents on account of the carbon spacer between the naphthaline and the phenyl ring.

V-3. Inventive step (Art. 33(3) PCT):

The present application deals with compounds being selective estrogen receptor ligands useful in the treatment of symptoms affecting women around menopausis.

All of D2-D7 deal with the same problem, I. e. compounds having this activity. Any of them could be regarded as closest state of the art.

As far as the subject-matter of the claims is novel, it represents an obvious solution of the problem of finding further compounds having the claimed activity. The compounds of D4 (see claims), D6 (which specifically mentions hot flashes, see page 5 line 37; see

compounds defined in the claims) or D6 (see e. g. examples 4, 5) differ only in the absence of the fluoro substituent at the phenyl ring. From e. g. D2, and D3 as well as from D6 and D7 it is however clear that the fluoro substituent is an alternative to hydrogen or O-bound substituents at this position (see e. g. definitions of R2/R3 in D6 and D7). It is noted that e. g. the compound disclosed in D7, page 6 line 54 has a fluoro substituent at the relevant position and differs from the present claims only in the spacer X.

The problem to be solved must be seen in the provision of compounds unexpectedly showing advantageous effects compared to the structurally closest compounds of the prior art. Since no biological data is on file it is not apparent that such a problem has been solved.

Concerning the intermediates of claims 18-36 an inventive step could only be acknowledged in connection with inventive end products.

Re Item VI
Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO20040090086	29.01.2004	16.07.2003	22.07.2003

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06 068392 -00000-0000

Fas. 2006-07 14 09 24 36 Dep 2020 MUECREACION

Tra 11 PATENTEIYII

Ete 376 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION Folios 365

367

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [X]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Fb 13

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic gov co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia