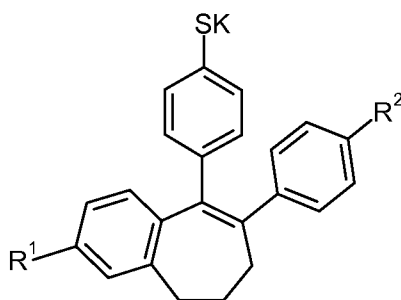


**6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
pharmazeutische Präparate die diese enthalten, sowie deren Verwendung zur
Herstellung von Arzneimitteln**

Die Erfindung betrifft Selektive Estrogen Receptor Modulatoren (SERM) und Verfahren
5 zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Blutungsbeschwerden, Osteoporose, Endometriose, Myomen, hormonabhängigen Tumoren, zur Hormonersatztherapie und zur Kontrazeption.

SERM sind Verbindungen, die gewebeselektiv entweder eine antiestrogene/Östrogen-
10 inhibierende bzw. eine östrogene oder partiell östrogene Wirkung haben, beispielsweise am Uterus die Wirkung des Östrogens inhibieren, am Knochen aber eine neutrale oder dem Östrogen ähnliche Wirkung haben. Als Beispiele für solche Verbindungen werden Tamoxifen, Raloxifen und Bazedoxifen angeführt. Zu unterscheiden sind SERM von reinen Anti-Östrogenen, die in allen Geweben eine rein antagonistische, die Wirkung von Östrogen
15 inhibierende Wirkung haben und keine östrogene oder partiell östrogene Wirkung in einem Gewebe zeigen. SERD (Selective Estrogen Receptor Downregulators) gehören zu den Anti-Östrogenen und führen auf Proteinebene zu einem vollständigen Abbau des Östrogenrezeptors in den Zielzellen. Als Beispiel für ein reines Anti-Östrogen bzw. SERD sei die Verbindung Fulvestrant genannt.

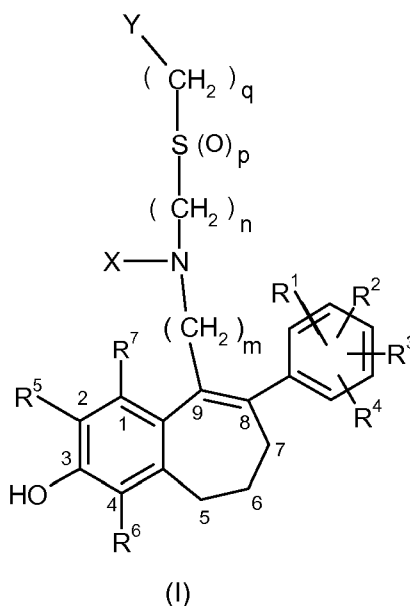
20 Bereits in der Vergangenheit wurden 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate als SERM und deren Verwendung bei der Behandlung von Blutungsbeschwerden, Osteoporose, Endometriose, Myomen, hormonabhängigen Tumoren, zur Hormonersatztherapie und zur Kontrazeption beschrieben (vergl. WO 00/03979).



(2000) 305-311; US 6147105, DE 10117441, EP 138504, DE 19622457; DE 19636625, WO 98/07740, WO 99/33855, WO 00/14104, Mol. Pharmacol. 1991, 39: 421 - 428; J. Med. Chem. 1986, 29, 2053 - 2059; J. Med. Chem. 1988, 31, 1316 - 1326; WO 00/55137, US 20030105148, WO 2009047343, Indian Journal of Chemistry, Vol 25B, Aug. 1986, 832 - 837;
 5 WO04/58682 oder Bioorg. and Medicinal Chemistry 16 (2008) 9554 - 9573.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es alternative, als SERM wirkende Stoffe mit verbesserten physiko-chemischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



10 worin

R^1, R^2, R^3 und R^4

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Nitril, Alkylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder

- unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Alkoxy, Nitril oder Alkylsulfonyl stehen - unabhängig voneinander für Fluor

15

R^5, R^6 und R^7

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Nitril,

X

für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, -CN oder Deuterium substituiertes Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkoxyalkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl,

20

Y

für ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C₁-C₄-Alkyl oder ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C₃-C₈-Cycloalkyl,

m

für 4, 5, 6 oder 7,

25

n

für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7,

p für 0, 1 oder 2 und

q für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Es wurde gefunden, dass 6,7-Dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-Derivate (I), die an der 8-
5 Position mit einem substituierten, wie oben beschrieben, aromatischen Substituenten
verknüpft sind und die an Position 9 mit einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen
Kette verknüpft vorliegen, als SERM wirken. Ein Großteil der beanspruchten 6,7-Dihydro-5*H*-
benzo[7]annulen-Derivate zeigt dabei eine destabilisierende Wirkung auf den ER α -Gehalt
(verbleibender relativer ER α -Gehalt von kleiner oder gleich 30%). Über den gesamten
10 Strukturbereich zeigen diese Verbindungen eine hohe antiestrogene Wirkung in vitro (IC₅₀-
Werte kleiner als 0.3 micromolar) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare
IC₅₀-Werte für die Inhibition der Estradiol-induzierten Luciferaseaktivität).

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren
Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der
15 nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die
von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen
und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I)
umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und
Solvate der Salze handelt.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in
stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. In Verbindungen der Formel
(I) können sich Stereozentren am Schwefelatom (für p = 1) und/oder im Rest X befinden. Die
Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren und/oder Diastereomeren und ihre jeweiligen
Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich
25 die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren. Enantiomerenrein
liegt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Verbindung bei einem
Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % (> 90 % ee) vor.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können,
umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

30 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze
der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für
pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung
oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

C₃-C₆-Alkenyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Prop-2-en-1-yl, But-2-en-1-yl und But-3-en-1-yl

C₃-C₆-Alkynyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkynylrest mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Prop-2-in-1-yl, But-2-in-1-yl und But-3-in-1-yl

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylcarbonyl, Alkylamino, Alkylamino-carbonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4,

besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

5 Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl und Isopropylsulfonyl.

Alkoxyalkyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxyethyl, Ethoxyethyl, Methoxypropyl und Ethoxypropyl.

10 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei auch der Ring teilweise ungesättigt sein kann, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

15 Deuterium oder D wird verwendet, wenn damit Stoffe umschrieben werden, bei denen an der jeweiligen Position der Deuteriumanteil gegenüber dem natürlich vorkommenden Isotopenverhältnis stark erhöht ist, also z.B. Verbindungen mit einer Isotopenreinheit von 10 - 100 %, insbesondere mit einer Isotopenreinheit von über 50 %, über 60 %, über 70 %, über 80 % oder über 90 %.

20 Perfluoriertes –C₁-C₄Alkyl steht für einen vollständig fluorierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 4, bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorpropyl und Heptafluorisopropyl.

25 Teilfluoriertes –C₁-C₄-Alkyl steht für einen teilweise fluorierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 4 Kohlenstoffatomen - ausgewählt, aber nicht beschränkt auf 1,2,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 2,2,2-Trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl, 1,1,3,3,3-Pentafluorpropyl, 1,1,2,3,3,3-Hexafluorpropyl, 1,1,2,2,3,3,4,4-Octafluorbutyl, 1,2,2,3,3,3-Hexafluor-1-methylpropyl, 1,1,3,3,3-Pentafluor-2-(trifluormethyl)propyl, 2,2,2-Trifluor-1-methyl-1-(trifluormethyl)ethyl, 2-Fluor-1,1-bis(fluormethyl)ethyl. Bevorzugt sind 1,2,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,3,3,3-Pentafluorpropyl, 1,1,2,3,3,3-Hexafluorpropyl und 2,2,2-Trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl. Besonders bevorzugt sind 2,2,2-Trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl und 1,1,3,3,3-Pentafluorpropyl.

30

Perfluoriertes –C₃-C₇-Cycloalkyl steht für eine vollständig fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 - 7, bevorzugt 5 - 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Perfluorcyclopentyl und Perfluorcyclohexyl.

Teilfluoriertes –C₃-C₇-Cycloalkyl steht für eine teilweise fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 7 Kohlenstoffatomen - ausgewählt, aber nicht beschränkt auf: 2,2-Difluorcycloheptyl, 2-Fluorcycloheptyl, 3,3-Difluorcycloheptyl, 3-Fluorcycloheptyl, 4,4-Difluorcycloheptyl, 4-Fluorcycloheptyl, 4,4-Difluorcyclohexyl, 4-Fluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclohexyl, 3-Fluorcyclohexyl, 2,2-Difluorcyclohexyl, 2-Difluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclopentyl, 3-Fluorcyclopentyl, 2,2-Difluorcyclopentyl, 2-Fluorcyclopentyl, 3,3-Difluorcyclobutyl, 3-Fluorcyclobutyl, 2,2-Difluorcyclobutyl, 2-Fluorcyclobutyl, 2,2-Difluorcyclopropyl, 2-Fluorcyclopropyl. Bevorzugt sind 4,4-Difluorcyclohexyl, 4-Fluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclopentyl, 3,3-Difluorcyclobutyl und 2,2-Difluorcyclopropyl. Besonders bevorzugt ist 4,4-Difluorcyclohexyl.

Ein Symbol * an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),
worin

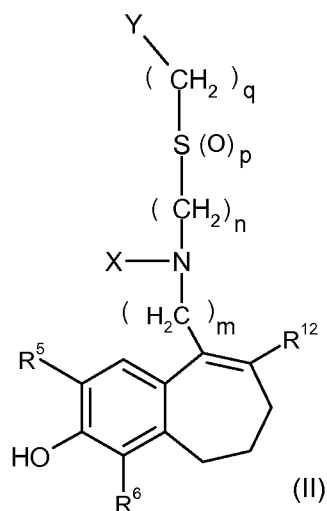
R ¹ , R ² , R ³ und R ⁴	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder - unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl stehen - unabhängig voneinander für Fluor,
R ⁵ und R ⁶	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor,
R ⁷	für Wasserstoff steht,
X	für Wasserstoff oder für ein gegebenenfalls Hydroxy- oder Methoxy-substituiertes C ₁ -C ₄ -Alkyl,
Y	für -CF ₃ , -C ₂ F ₅ , -CF ₂ CF ₂ CF ₃ oder -CF(CF ₃) ₂ ,
m	für 5 oder 6,
n	für 3, 4, 5 oder 6,

p für 0, 1 oder 2 und
 q für 2, 3 oder 4 steht,
 sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindung der Formel (I), worin

- 5 R^1 und R^2 für Wasserstoff und
 entweder
 R^3 für Wasserstoff und
 R^4 für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den
 Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom
 10 oder
 R^3 für Fluor und
 R^4 für Hydroxy, Nitril oder Methylsulfonyl,
 R^5 und R^6 für Wasserstoff, Chlor oder Fluor, aber nicht gleichzeitig für
 Chlor und nicht gleichzeitig für Fluor
 15 X für ein gegebenenfalls Hydroxy- oder Methoxy-substituiertes
 C_1 - C_4 -Alkyl,
 Y für $-CF_3$ oder $-C_2F_5$,
 m für 5 oder 6,
 n für 3, 4, 5 oder 6,
 20 p für 0, 1 oder 2 und
 q für 2 oder 3 steht,
 sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (II)



25 worin

- R¹² für Phenyl, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 3-Fluor-4-hydroxyphenyl-, 4-Fluor-3-hydroxyphenyl, 2-Fluor-5-hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyanophenyl oder 3-Pyridyl,
- R⁵ und R⁶ entweder für Wasserstoff oder Fluor, aber nicht gleichzeitig für Fluor oder - wenn R⁵ für Wasserstoff steht - R⁶ für Chlor,
- X für Methyl, Ethyl, Methoxyethyl, Methoxypropyl, Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 2-Hydroxy-2-methylpropyl,
- Y für -CF₃ oder -C₂F₅,
- m für 5 oder 6,
- n für 3, 4, 5 oder 6,
- p für 0, 1 oder 2,
- q für 2 oder 3 steht

sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Außerdem sind die folgenden Verbindungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Mesyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 20 4-{3-Hydroxy-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-8-yl}benzonitril
- 8-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 25 4-Chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-
- 20 6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-[6-(Methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 9-[6-(Methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-[6-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

5 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

10 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

15 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

20 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

25 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

30 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(2-methoxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Nitril, Alkylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder

5 unabhängig voneinander für Fluor (aber eingeschränkt dadurch, dass mindestens ein oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Alkoxy, Nitril, Alkylsulfonyl stehen) stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Nitril stehen.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff oder Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkoxyalkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, -CN oder Deuterium substituiert vorliegen können.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

Y für ein per- oder teilfluoriertes $-C_1-C_4$ -Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C_3-C_8 -Cycloalkyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

m für 4, 5, 6 oder 7 steht.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

n für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

p für 0, 1 oder 2 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

25 q 1, 2, 3 oder 4 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

R¹, R², R³, R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder unabhängig voneinander für Fluor (aber eingeschränkt dadurch, dass mindestens einer der übrigen Substituenten für Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl steht) stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin R⁷ für Wasserstoff steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin X für Wasserstoff oder -C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiert, steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin Y für -CF₃, -C₂F₅, -CF₂CF₂CF₃ oder -CF(CF₃)₂ steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin m für 5 oder 6 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin n für 3, 4, 5 oder 6 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin q für 2, 3 oder 4 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R³ für Wasserstoff und

R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom stehen

oder worin

R¹, R² für Wasserstoff

R³ für Fluor und

R⁴ für Hydroxy, Nitril oder Methylsulfonyl stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

- 5 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen, eingeschränkt dadurch, dass R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig Fluor, nicht gleichzeitig Chlor und nicht gleichzeitig Chlor und Fluor bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

X für C₁-C₄-Alkyl-, gegebenenfalls mit Hydroxy oder Methoxy substituiert, steht.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

Y für -CF₃, -C₂F₅ steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin

q für 2 oder 3 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (II), worin

- 15 R¹² für Phenyl, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 3-Fluor-4-hydroxyphenyl-, 4-Fluor-3-hydroxyphenyl, 2-Fluor-5-hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyanphenyl oder 3-Pyridyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (II), worin

- 20 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, aber R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig Fluor bedeuten oder

R⁶ steht für Chlor und R⁵ steht für Wasserstoff.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (II), worin

X für Methyl, Ethyl, Methoxyethyl, Methoxypropyl, Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 2-Hydroxy-2-methylpropyl steht.

- 25 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen untersetzten Reste bilden zusammen die Restedefinition, so dass unabhängig von den jeweils

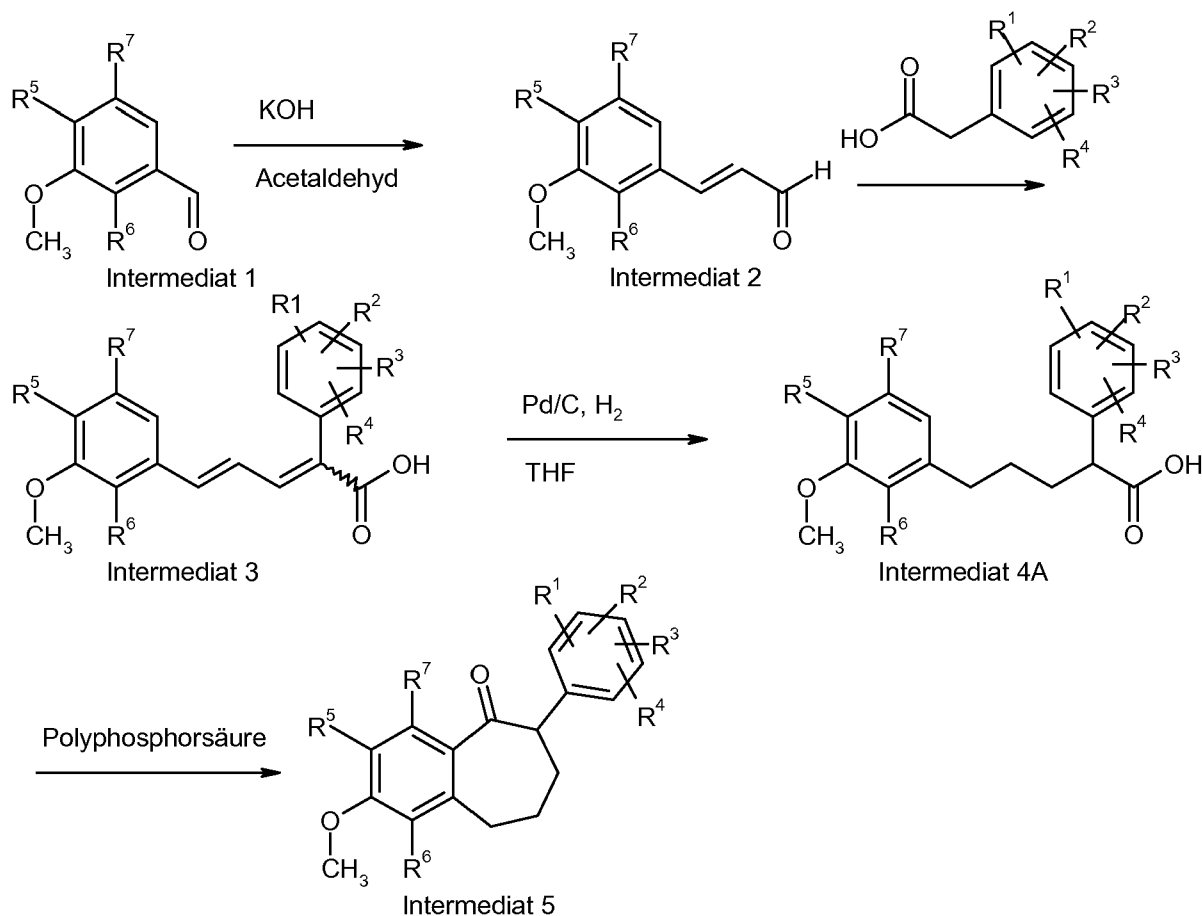
angegebenen Kombinationen der Reste auch beliebig andere Kombinationen von Resten umfasst sind.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

- 5 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) bzw. der Verbindungen (II) als Teilmenge der Formel (I) kann durch die folgenden Syntheschema verdeutlicht werden

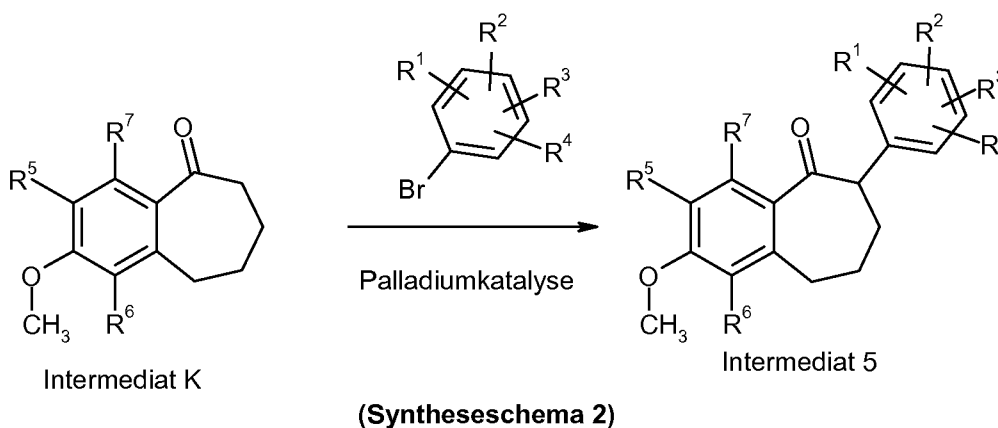
Intermediate 5, die analog zu der Patentschrift WO 03/033461 A1 hergestellt wurden, sind in folgendem allgemeinen Formelschema (Syntheschema 1) dargestellt, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheschema 1)

Die Synthese der Intermediate 2 erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Kondensationsreaktionen von Acetaldehyd mit einem der Intermediate 1 (käuflich z.B. bei Aldrich, ABCR) unter Basenkatalyse in Wasser mit oder ohne Zusatz eines organischen Lösungsmittel, das unter diesen Bedingungen stabil ist (Organic Reactions 1968, 16, 1; Justus Liebigs Ann. Chem. 1917, 412, 322; J. Org. Chem. 1951, 16, 1519; Helv. Chim. Acta 1993, 76, 1901). Besonders bevorzugt ist hierbei die Umsetzung mit Kaliumhydroxid unter Zusatz von Dichlormethan zwischen 1 - 30  C. Die Intermediate 2 werden anschließend nach den dem Fachmann bekannten Knoevenagel-Bedingungen mit einer Arylessigs ure (käuflich bei z.B. Aldrich, ABCR) umgesetzt (Organic Reactions 1967, 15, 204; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8013). Besonders bevorzugt ist die Umsetzung mit Acetanhydrid und Triethylamin bei Rückflusstemperatur. Durch katalytische Hydrierungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, werden die Intermediate 4 synthetisiert (Houben Weyl, „Methoden der organischen Chemie“, Bd. 4/1c Teil 1, S. 14 ff. (1980), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Die Herstellung der Intermediate 5 erfolgt nach den dem Fachmann geläufigen Ringschlussverfahren nach Friedel-Crafts (Chem. Rev. 1970, 70, 553; J. Org. Chem. 1958, 23, 789, J. Org. Chem. 1981, 46, 2974; J. Med. Chem. 1986, 29, 1615). Als besonders bevorzugt sei die Verwendung von Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure im Temperaturbereich von 0 - 30  C erwähnt.

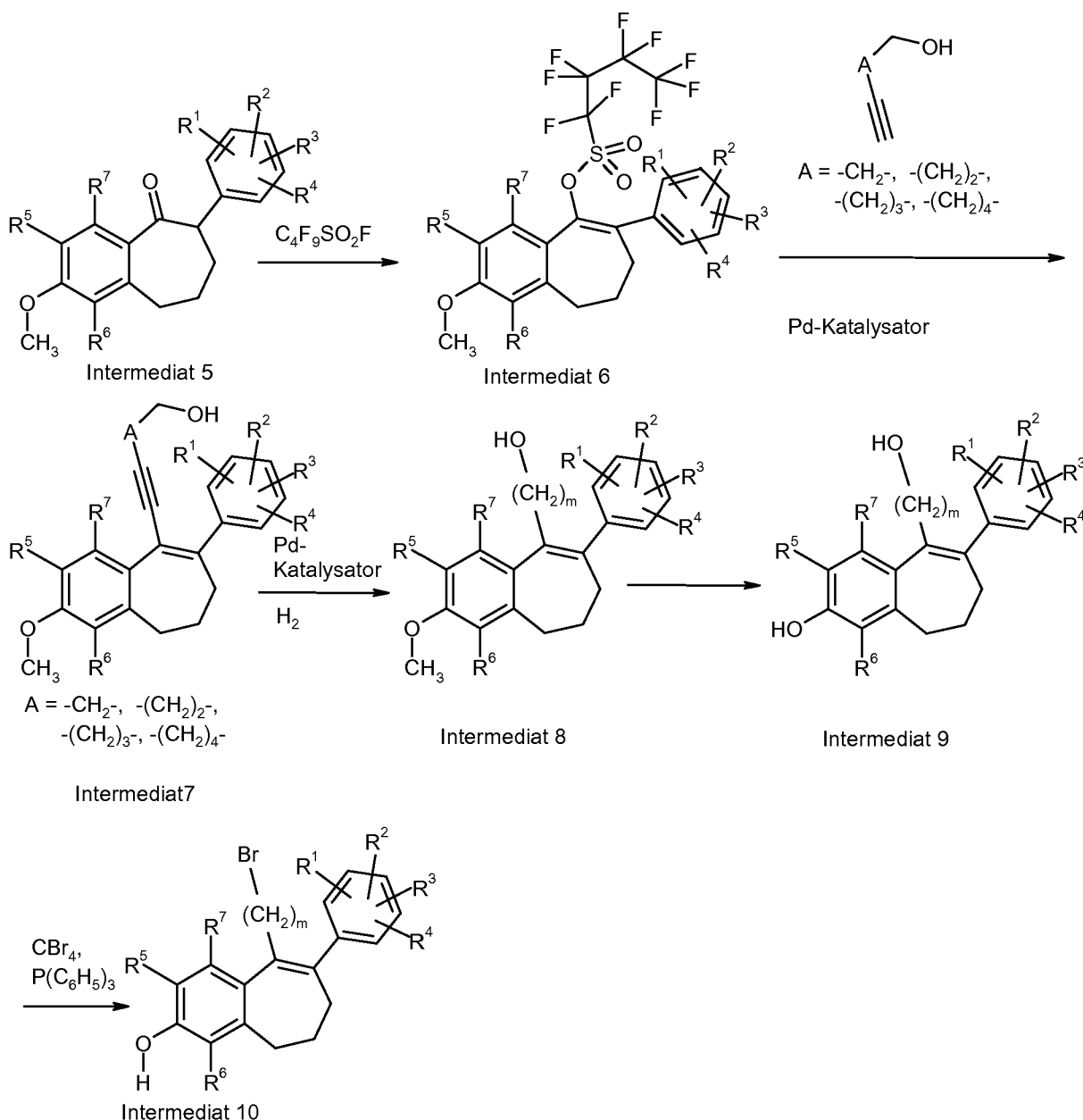
Alternativ können Intermediate 5 nach Syntheschema 2 hergestellt werden, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, jedoch nicht Brom bedeuten.



Die Herstellung der Intermediate 5 kann durch Arylierung der Intermediate K, wie sie dem Fachmann bekannt sind, erfolgen (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11108; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 15168; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12382; J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473; J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360; Tetrahedron 2001, 57, 5967; J. Org. Chem. 2001, 66, 3284; J. Org. Chem. 2006, 71, 3816; Org. Lett. 2002, 4, 4053; J. Organomet. Chem. 2005, 690, 5832; Org. Lett. 2003, 5, 1479; J. Org. Chem. 2006, 71, 685; Tetrahedron 2005,

61, 9716; Angew. Chem. 2005, 117, 2497; Angew. Chem. 2005, 117, 407; Angew. Chem. 2006, 118, 7789). Hierzu wird eine Palladiumverbindung (z.B. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) mit einem Liganden (z.B. BINAP, 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Xantphos, Triphenylphosphin, DTPF, 1,1'-Bis(di-o-Tolylphosphino)ferrocen, 1,3-Di-tert-butyl-2-chlor-1,3,2-diazaphospholidin, 2'-(Dicyclohexylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-amin) in einem Lösungsmittel (z.B. Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, tert-Butylmethylether) mit einer Base (z.B. Natrium-tert-butanolat, Kalium-tert-butanolat, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kaliumhexamethyldisilazid, Trikaliumphosphat, Cäsiumcarbonat) und einem aromatischen Halogenid oder Triflat bei einer Temperatur von 40-160 °C umgesetzt. Die eingestellte Temperatur ist auch vom Lösungsmittel abhängig. Die eingesetzte Palladiumverbindung kann auch schon mit entsprechenden Liganden vorher verbunden sein, wie z.B. Allyl[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden]chlorpalladium(II), Allyl[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]chlorpalladium(II), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}$, $[\text{PdBrPtBu}]_2$. Als besonders bevorzugt werden für die Umsetzungen Palladium(II)acetat mit BINAP oder Xantphos oder Allylchlor(1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden)palladium eingesetzt. Hierbei wird besonders bevorzugt ein Alkalisalz eines Alkohols als Base in THF bei 60 - 80 °C. Ganz besonders bevorzugt wird die Umsetzung mit Palladium(II)acetat, Xantphos, Natrium-tert-butanolat in THF unter Rückfluss. Hierbei ist der Überschuss an Arylhalogenid möglichst niedrig zu halten, bevorzugt wird nur ein Äquivalent Arylhalogenid und ein Äquivalent Keton eingesetzt.

Die Synthese der Intermediate 10 kann nach dem Syntheschema 3 erfolgen, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 sowie m die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheseschema 3)

Das Intermediat 6 kann nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden (Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 97; J. Org. Chem. 1996, 61, 8536; Synthesis 2002, 2064). Es können auch analoge perfluorierte Sulfonylenoether hergestellt werden, wobei der Rest Nonafluorbutyl durch z.B. Trifluormethyl ersetzt ist. Besonders bevorzugt sind für die Herstellung des Intermediates 6 die Umsetzung in Gegenwart von organischen Aminen in Ethern oder halogenierten Lösungsmitteln. Ganz besonders bevorzugt wird die Umsetzung mit Nonafluorbutylsulfonylfluorid in Tetrahydrofuran/ tert-Butyl-methylether mit 2,3,4,5,7,8,9,10-Octahydropyrido[1,2-4][1,3]diazepin als Base unter Kühlung bei 0-15 °C. Intermediate 7 können nach Sonogashira mit einem Palladiumkatalysator (z.B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ und vergleichbare Katalysatoren)

und einer Aminobase in einem aprotischen Lösungsmittel (Chem. Rev. 2007, 107, 874; Synthesis 1986, 320; Angew. Chem. 1994, 106, 1568), wie dem Fachmann bekannt, hergestellt werden. Besonders bevorzugt wird die Umsetzung mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin in DMF bei 60-100 °C. Die

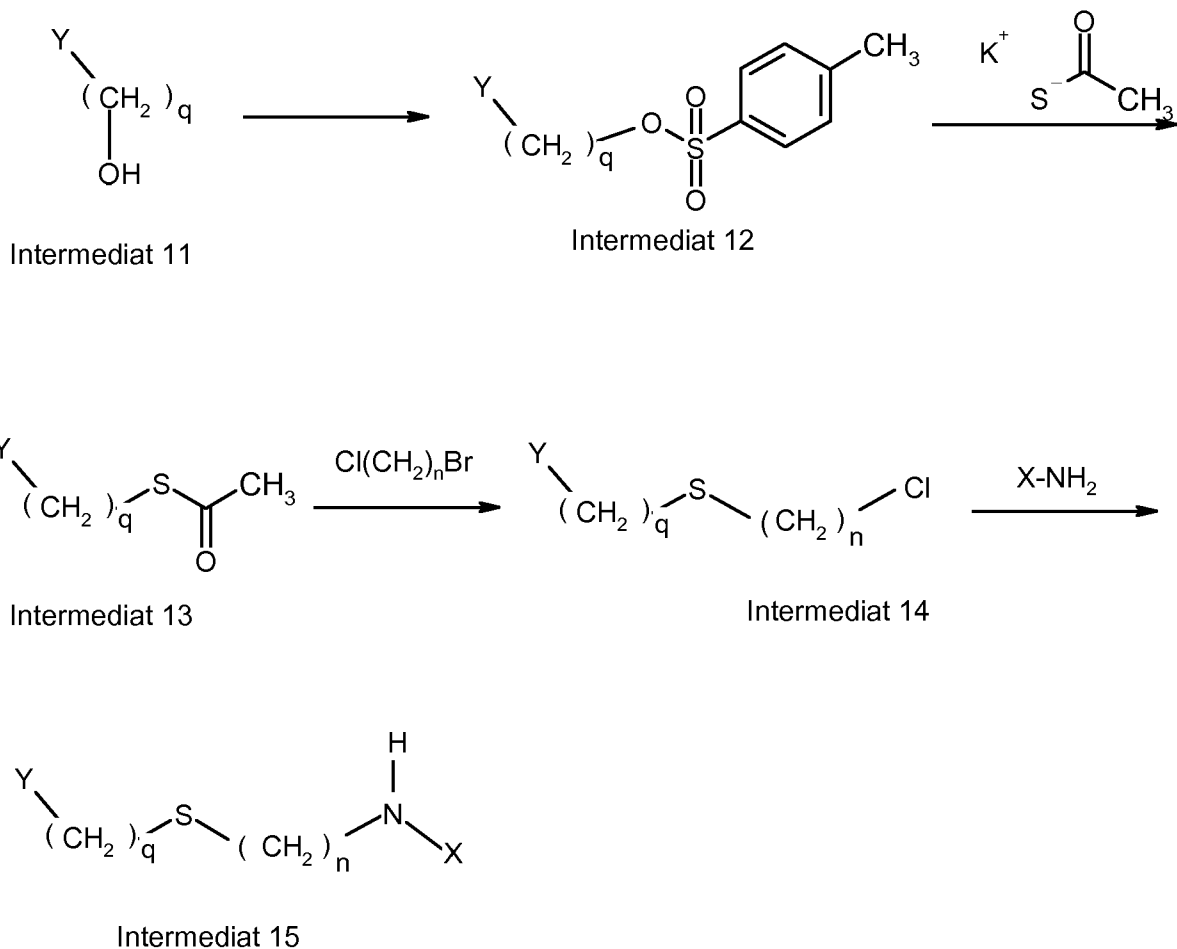
5 Intermediate 8 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden (J. Org. Chem. 1990, 55, 3484; J. Org. Chem. 1964, 29, 3660; Chem. Ber. 1959, 92, 541) mit einem Übergangskatalysator und Wasserstoff synthetisiert werden. Besonders bevorzugt ist die Hydrierung mit Palladium. Ganz besonders bevorzugt ist die Hydrierung in Methanol unter Zusatz einer Base wie z. B. Kaliumhydroxid. Um zu dem Intermediat 9 zu gelangen, muss

10 der Methylether nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, gespalten werden („Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, S. 250 ff. (1999), John Wiley & Sons New York). Besonders bevorzugt ist die Spaltung mit Bortribromid und ganz besonders bevorzugt ist die Methyletherspaltung mit Bortribromid unter Zusatz eines Pyridinderivates (z.B. Lutidin) unter Kühlung in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan) bei 0-10 °C.

15 Das Intermediat 9 wird durch Bromierung der Hydroxygruppe in das Intermediat 10 überführt, wie dem Fachmann bekannt ist (J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 964; Tetrahedron Lett. 1973, 3937; Angew. Chem. Int. Ed. 1975, 14, 801; J. Org. Chem. 1969, 34, 212; J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 2139; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 2866; J. Org. Chem. 1986, 51, 5291; J. Org. Chem. 1962, 27, 349). Besonders bevorzugt ist die Verwendung von

20 Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran) bei 0 - 10 °C.

Intermediate 15 können nach Syntheschema 4 hergestellt werden, wobei Y, q, n, X die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



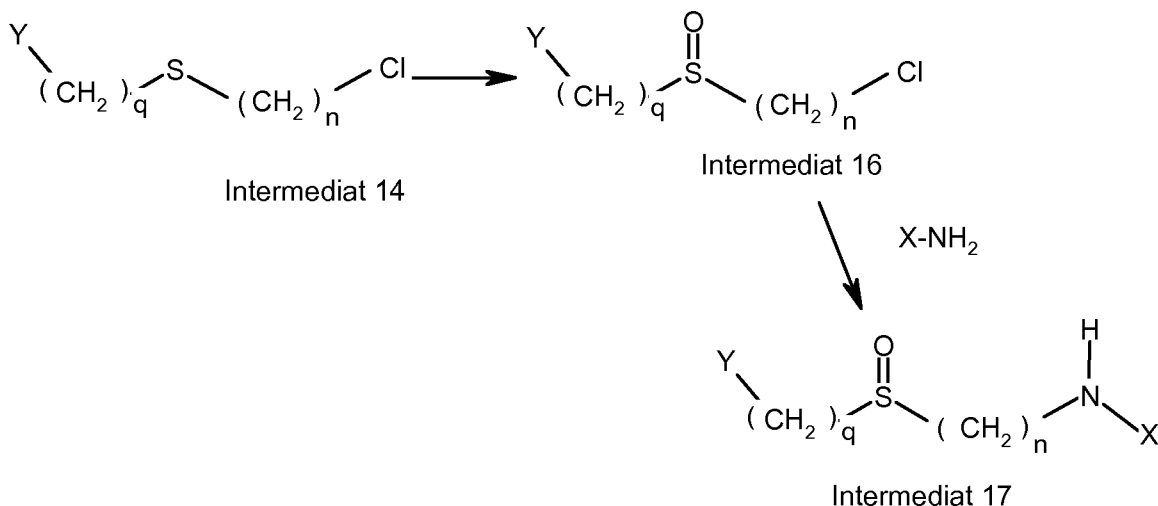
(Syntheschema 4)

Die käuflichen Intermediate 11 (z.B. Aldrich) werden nach den dem Fachmann bekannten Methoden in die Intermediate 12 überführt (J. Chem. Soc. 1939, 1248; Synthesis 1996, 594; Helv. Chim. Acta 1946, 29, 671). Die Intermediate 13 können nach den dem

 5 Fachmann bekannten Methoden synthetisiert werden (J. Chem. Soc. 1950, 579; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700). Die Intermediate 14 werden nach den dem Fachmann bekannten Synthesemethoden hergestellt (Pharm. Chem. J. 1989, 23, 998). Die Intermediate 15 werden nach den dem Fachmann bekannten Methoden synthetisiert (Org. Synth. Coll. Vol. 1, 102, 1941; Org. Synth. Coll. Vol. 2, 290, 1943; Org. Synth. Coll. Vol. 3, 256, 1953; J.

 10 Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5105; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 658).

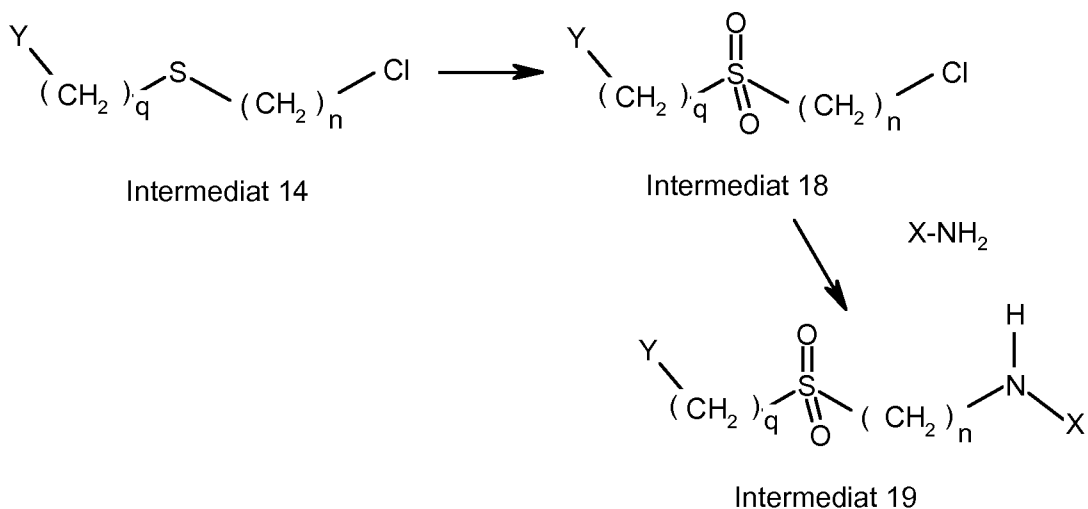
Intermediate 17 können nach Syntheschema 5 hergestellt werden, wobei Y, q, n und X die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheschema 5)

Intermediate 16 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (Org. Prep. Proced. Int. 1982, 14, 45; J. Org. Chem. 1962, 27, 282). Hierbei wird besonders die Oxidation mit Metaperiodat bevorzugt. Ganz besonders wird die Oxidation mit Natriummetaperiodat bevorzugt. Die Intermediate 17 können, wie bei den Intermediaten 15 beschrieben, hergestellt werden.

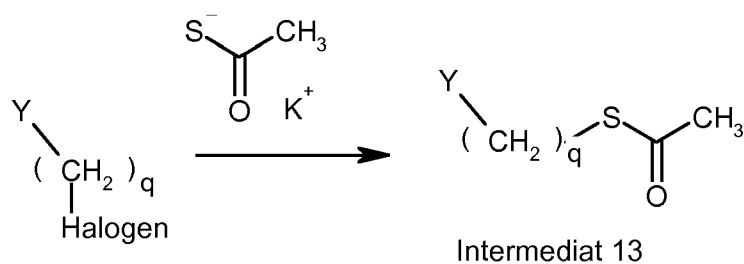
Intermediate 19 können nach Syntheschema 6 hergestellt werden, wobei Y, q, n und X die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheschema 6)

Die Intermediate 18 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (J. Org. Chem. 1957, 22, 241; J. Org. Chem. 2004, 69, 3824; J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 2939; Org. Lett. 1999, 1, 189). Hierbei wird besonders die Oxidation mit Persäuren bevorzugt. Die Intermediate 19 können wie bei den Intermediaten 15 beschrieben hergestellt werden.

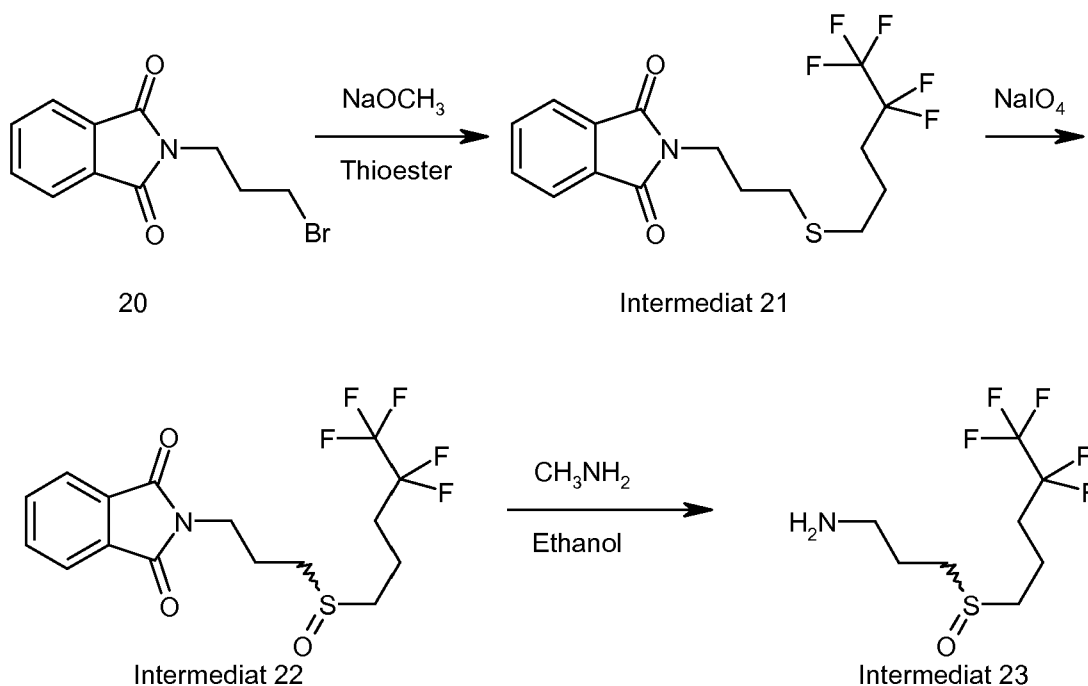
Intermediate 13 können auch nach dem Syntheschema 7 hergestellt werden, wobei Y und q die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheschema 7)

Die Intermediate 13 können auch aus den entsprechenden Halogenverbindungen nach den dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700; J. Org. Chem. 1984, 49, 3231).

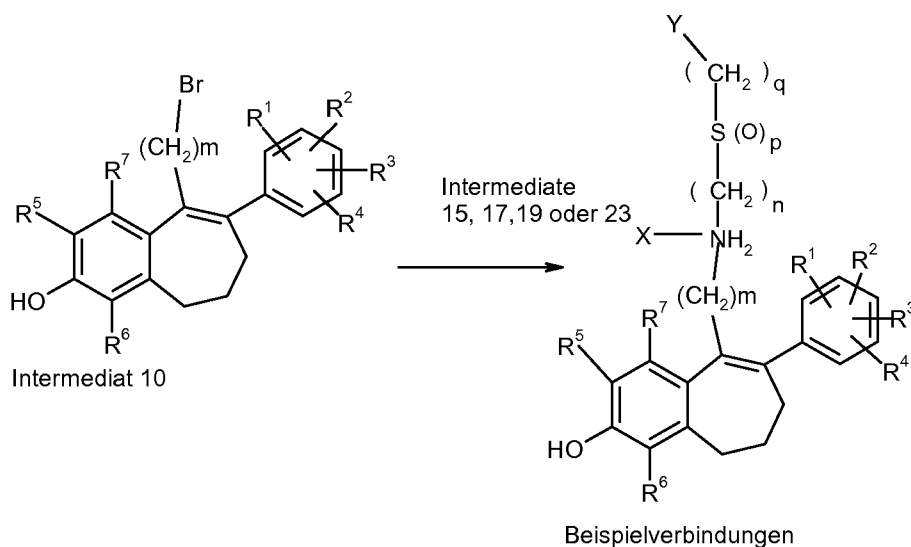
Intermediat 23 kann nach Syntheschema 8 hergestellt werden.



(Syntheschema 8)

Das Intermediat 21 kann wie bei den Intermediaten 14 beschrieben synthetisiert werden. Das Intermediat 22 wird analog der Intermediate 16 hergestellt. Die Freisetzung der Aminofunktion beim Intermediat 23 kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen (z.B. „Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, S. 565 f. (1999), John Wiley & Sons New York).

Die Synthese der Beispielverbindungen kann nach Syntheschema 9 durch Umsetzung der Intermediate 15, 17, 19 oder 23 mit dem Intermediat 10 erfolgen, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , n , p , q , X , Y die in der Formel (I) angegebene Bedeutung aufweisen.



(Syntheschema 9)

Die Umsetzungen können nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie bei der Umsetzung von Intermediat 14 nach Intermediat 15 beschrieben durchgeführt werden. Besonders die Umsetzung in Gegenwart eines Alkalimetalliodids und einem Carbonat der Alkalimetalle in einem aprotischen Lösungsmittel wie z.B. DMF oder NMP wird bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren. Der Begriff „Behandlung“ im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt die Prophylaxe ein. Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als SERM erklären.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von gynäkologischen Krankheiten, insbesondere zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatz-Therapie (HRT), und zwar sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung; zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden; Behandlung dysfunktioneller uteriner Blutungen; Behandlung der Akne; Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen; Behandlung von Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie; Prävention und Behandlung der Artherosclerose; zur Hemmung der Proliferation der arteriellen

Glattmuskulzellen; zur Behandlung des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen; Behandlung des primären pulmonaren Bluthochdrucks; zur Vorbeugung und Behandlung der Osteoporose (Black, L.J., Sato, M., Rowley, E.R., Magee, D.E., Bekele, A., Williams, D.C., Cullinan, G.J., Bendele, R., Kauffman, R.F., Bensch, W.R., Frolik, C.A., Termine, J.D. and Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481 HCl] prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats; J. Clin. Invest. 93: 63 - 69, 1994); zur Vorbeugung des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden; Hemmung der Spermienreifung; Behandlung von rheumatoider Arthritis; zur Vorbeugung der Alzheimer'schen Krankheit; Behandlung der Endometriose; Behandlung von Myomen; Behandlung von Myomen und der Endometriose in Kombination mit LHRH-Analoga; Behandlung hormonabhängiger Tumoren, z.B. des Mammacarcinoms oder z.B. des Endometriumscarcinoms, Behandlung prostatistischer Erkrankungen, Behandlungen benigner Erkrankungen der Brust wie z.B. Mastopathie. Außerdem eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihres pharmakologischen Profils sowohl für die männliche als auch für die weibliche Kontrazeption.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Unfruchtbarkeit sowie der Induktion der Ovulation.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und Prophylaxe von Schlaganfall sowie Alzheimer und von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergehen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend
5 mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt: Gestagene, Östrogene (z.B. im Rahmen einer Add-Back-Therapie), und Progesteronrezeptor-Antagonisten.

10 Als **Östrogene** werden Verbindungen (natürlich vorkommende oder synthetische, steroidale und nicht steroidale Verbindungen) bezeichnet, die eine östrogene Wirksamkeit zeigen. Derartige Verbindungen sind beispielsweise: Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolsulfamate, Estradiolvalerat, Estradiolbenzoat, Estron, Mestranol, Estriol, Estriolsuccinat und konjugierte Estrogene, einschließlich konjugierte Östrogene wie
15 Estronsulfat, 17 β -Estradiolsulfat, 17 α -Estradiolsulfat, Equilinsulfat, 17 β -Dihydroequilinsulfat, 17 α -Dihydroequilinsulfat, Equileninsulfat, 17 β -Dihydroequileninsulfat und 17 α -Dihydroequileninsulfat. Besonders interessante Östrogene sind Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolsulfamate, Estradiolvalerat, Estradiol-15-benzoat, Estron, Mestranol und Estronsulfat. Bevorzugt als Estrogene sind Ethinylestradiol, Estradiol und Mestranol,
20 besonders bevorzugt ist Ethinylestradiol.

Als **Gestagene** werden im Sinne vorliegender Erfindung entweder das natürliche Progesteron selbst verstanden oder synthetische (steroidale und nicht steroidale) Derivate, die wie das Progesteron selbst an den Progesteronrezeptor binden und in Dosierungen, die über der Ovulationshemmdosis liegen, die Ovulation hemmen. Als Gestagene seien
25 beispielhaft genannt: Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Dydrogesteron, Drospirenol, 3 β -Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gestrinon, Gestoden,
30 Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Mecirogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, Norethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17 α)-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston acetophenid, Nestoron,
35 Promegeston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17-hydroxyprogesteron, 17 α -Ethinyl-

testosteron, 17 α -ethinyl-19-nortestosteron, d-17 β -Acetoxy-13 β -ethyl-17 α -ethinyl-gon-4-en-3-onoxim oder die in WO 00/66570 offenbarten Verbindungen, insbesondere Tanaproget. Bevorzugt sind Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Drospirennon, Dydrogesteron und Dienogest. Besonders bevorzugt sind Drospirennon und Dienogest.

5 **Progesteron-Rezeptor-Antagonisten** sind Verbindungen, die die Wirkung des Progesterons an seinem Rezeptor inhibieren. Als Beispiele können RU 486, Onapriston, Lonaprisan (11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on vergl. WO 98/34947) und die in WO 08/58767 beanspruchten Verbindungen genannt werden.

10 Es sind aber auch Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen denkbar, insbesondere Kombinationen mit Aromataseinhibitoren, 17 β HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, LHRH-Analoga, LHRH Antagonisten, GnRH-Agonisten und –Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektiven Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgenen, selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren
15 (SPRMs), Gestagenen, Antigestagenen (Progesteronrezeptorantagonisten), oralen Kontrazeptiva, Östrogenen, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2,) Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKBa/ β / γ ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten
20 Signalweges (HIF1 α Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Entzündungshemmern (NSAIDs) zur Behandlung der Endometriose.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit
25 organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die zuvor genannten Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die zuvor genannten Indikationen eingesetzt werden.

30 Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmassenverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten oder in Verbindung mit reinen Estrogenen verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen und für die weibliche Fertilitätskontrolle.

5 Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Verbindung mit Gestagenen und gestagen wirkenden Substanzen gegeben werden, insbesondere zur Verwendung in prämenopausalen Frauen zur Behandlung gynäkologischer Erkrankungen wie Endometriose, Myome oder Störungen der Regelblutungen wie z.B. Dysmenorrhoe oder Hypermenorrhoe oder zur Behandlung von Hormon abhängigen Tumoren wie z.B. Brustkrebs.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können sowohl kontinuierlich (beispielhaft sei hier einmal täglich genannt) als auch in intermittierenden Regimen verabreicht werden. Hier seien beispielhaft (aber nicht ausschließlich) Behandlungsregime wie einmal wöchentlich, einmal monatlich, täglich über einen Zeitraum von mehreren Tagen, an bestimmten Tagen des weiblichen Menstruationszyklus (z.B. an 14 aufeinanderfolgenden
20 Tagen der sekretorischen Phase oder mehrere Tage in der Mitte des Menstruationszyklus) genannt. Ebenbar können die Verbindungen der allgemeinen Formel I über einen längeren Behandlungszeitraum kontinuierlich gegeben werden (z.B. 14-168 aufeinanderfolgende Tage) gefolgt von einer Behandlungspause, die entweder festgelegt ist (z.B. 14-84 Tage) oder flexibel bis zur nächst folgenden Menstruationblutung dauert. Die Verbindungen der
25 allgemeinen Formel I können in diesen intermittierenden Behandlungsregimen alleine oder in Kombination mit bereits genannten Kombinationstherapien verabreicht werden, wobei diese wieder kontinuierlich aber auch intermittierend verabreicht werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral,
30 pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate, intrauterine Spiralen, Vaginalringe oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxy-sorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren

inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In
5 Abhängigkeit vom zu behandelnden Zustand und von der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 - 100 mg / kg Körpergewicht je Tag betragen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem
10 Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Abkürzungsverzeichnis Chemie

Abkürzungen und Akronyme:

CI	Chemische Ionisation (bei MS)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Mass found	Gefundene Masse im Massenspektrum
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

5 Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen

- In einigen Fällen konnten die erfindungsgemäßen Verbindungen durch präparative HPLC zum Beispiel durch ein Autopurifier-Gerät der Firma Waters (Detektion der Verbindungen durch UV-Detektion sowie Elektrospray-Ionisation) in Kombination mit kommerziell
- 10 erhältlichen, vorgepackten HPLC Säulen (zum Beispiel Säule XBridge (Firma Waters), C18, 5µm, 30 x 100mm) gereinigt werden. Als Lösemittelsystem wurde Acetonitril / Wasser mit Zusätzen von Ammoniak, Ammoniumacetat, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure verwendet. Statt Acetonitril konnte beispielsweise auch Methanol verwendet werden.
- Der Fluss bei der Reinigung betrug 50 ml / min.
- 15 In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit folgenden Methoden gereinigt:

Waters HPLC Autopurificationssystem Pump 2525, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, ZQ 4000, Säule: XBridge C18, 5 µm, 100 x 30 mm, 50 ml/min, Laufmittel: **Methode X** (Siehe nachfolgende Aufzählung), Detektion per DAD scan range 210-400 nm, ELSD, MS ESI (+), ESI (-), scan range 160-1000 m/z.

5 **Methode 1:** Laufmittel: Wasser mit 0.2% Ammoniak-Acetonitril 50:50, 0-1 Minute; 50:50 -> 20:80, 1-7.5 Minuten; 20:80 -> 1:99, 7.5-7.52 Minuten; 1:99, 7.52-10 Minuten

Methode 2: Laufmittel: Wasser mit 0.2% Ammoniak-Acetonitril 99:1, 0-1 Minute; 99:1 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

10 **Methode 3:** Laufmittel: Wasser mit 0.2% Ammoniak-Acetonitril 99:1, 0-1 Minute; 99:1 -> 1:99, 1-7 Minuten; 1:99, 7-10 Minuten

Methode 4: Laufmittel: Wasser mit 0.2% Ammoniak-Acetonitril 30:70, 0-1 Minute; 30:70 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

Methode 5: Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ammoniak-Acetonitril 30:70, 0-1 Minute; 30:70 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

15 **Methode 6:** Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ammoniumacetat-Acetonitril 30:70, 0-1 Minute; 30:70 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

Methode 7: Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ammoniumacetat-Acetonitril 99:1, 0-1 Minute; 99:1 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

20 **Methode 8:** Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ammoniumacetat-Acetonitril 70:30, 0-1 Minute; 70:30 -> 40:60, 1-7.5 Minuten; 40:60, 7.5-10 Minuten

Methode 9: Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ammoniumacetat-Acetonitril 50:50, 0-1 Minute; 50:50 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

Methode 10: Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ammoniumacetat-Acetonitril 50:50, 0-1 Minute; 50:50 -> 20:80, 1-7.5 Minuten; 20:80 -> 1:99, 7.5-7.52 Minuten; 1:99, 7.52-10 Minuten

25 **Methode 11:** Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Methanol 70:30, 0-1 Minute; 70:30 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

Methode 12: Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 99:1, 0-1 Minute; 99:1 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten

30 Zum Entfernen des HPLC-Lösemittelgemisches wurde eine Gefriertrocknung oder eine Vakuumzentrifugation verwendet. Die so erhaltenen Verbindungen konnten als TFA-Salze bzw. Formiatsalze vorliegen und konnten in die jeweiligen freien Basen durch die dem Fachmann bekannten Standard-Laborprozeduren überführt werden.

35 In einigen Fällen konnten die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden. Hierbei wurden zum Beispiel vorgepackte Silica Gel Cartridges (zum Beispiel von der Firma Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) in Kombination mit dem Flashmaster II Chromatographiegerät (Argonaut/Biotage) und Chromatographielösemittel

bzw. -gemische wie zum Beispiel Hexan, Ethylacetat sowie Dichlormethan und Methanol in Betracht, wobei auch Zusätze von wässriger Ammoniaklösung zugegeben werden konnten.

Strukturanalytik der erfindungsgemäßen Verbindungen:

5

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch LC-MS analysiert:

Eine verwendete Analytikmethode basierte auf folgenden Parametern:

System Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001, Säule: Acquity BEH C18, 1.7 μ m, 50x2.1 mm. Als

10 Lösemittel A wurde Wasser mit 0.1% TFA oder mit 0.1% Ameisensäure verwendet. Das Lösemittel B bestand aus Acetonitril. Gradient 0-1.6 min 1-99% B, 1.6 – 2.0 min 99% B, Fluss 0.8 ml/min, Temperatur 60°C, Lösung der Probe 1.0 mg/ml in Acetonitril/Wasser 7:3, Injektion 2.0 μ l, Detektion per DAD scan range 210-400 nm, ELSD, MS ESI (+), ESI (-), scan range 160-1000 m/z.

15

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch LC-MS analysiert:

Retentionszeiten R_t aus der LC-MS-Analytik: Detektion: UV = 200 - 400 nm (*Acquity* HPLC-System der Firma *Waters*)/ MS 100-800 Daltons; 20 V (Micromass / *Waters* ZQ 4000) im ESIpos-Modus (zur Erzeugung positiv geladener Molekülonen); HPLC-Säule: X Bridge (20 *Waters*), 2.1 x 50 mm, BEH 1.7 μ m; Flussmittel: A: Wasser/0.05% Ameisensäure, B: Acetonitril. Gradient: 10-90% B in 1.7 min, 90% B für 0.2 min, 98-2% B in 0.6 min; Flussrate: 1.3 ml / min.

In einigen Fällen wurde für die Aufnahme eines Massenspektrum ein *Waters* ZQ4000 Gerät oder ein Single Quadrupol API (Atomic Pressure Ionization) Massendetektor (*Waters*)
25 verwendet.

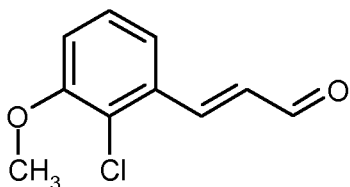
Bei den NMR-Daten der erfindungsgemäßen Verbindungen gelten folgende Bedeutungen:

s	Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quartett
quin	Quintett
m	Multiplett
br	breit
mc	Zentriertes Multiplett

Substanzen, die noch nicht in dem Patent 03/033461 A1 beschrieben worden sind, aber analog synthetisiert werden können, sind nachfolgend beschrieben.

Intermediat 1-2

(*E*)-3-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd:

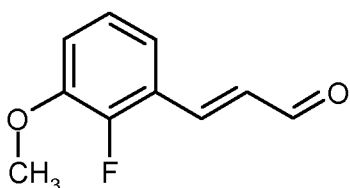


Zu 20 g (0.117 mol) 2-Chlor-3-methoxybenzaldehyd in 130 ml Dichlormethan und 80 ml Wasser wurden 52 ml 20%ige Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Anschließend wurden 26 ml Acetaldehyd in 77 ml Wasser in 3 Stunden zugetropft, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wurde. Über Nacht wurde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Essigsäure-Wasser 1:3 auf einen pH von 5-6 eingestellt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1 und 4:1) chromatographiert. Es wurden 9.2 g (40% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 3.94 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 9.77 (d, 1H).

Intermediat 2-2

(*E*)-3-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd:

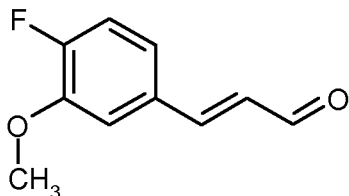


50 g Kaliumhydroxid wurden in 250 ml Wasser gelöst und mit 50 g (0.324 mol) 2-Fluor-3-methoxybenzaldehyd in 200 ml Dichlormethan versetzt. 57.16 g Acetaldehyd in 250 ml Wasser wurden in 3 Stunden zugetropft. Anschließend wurde über Nacht und 1 Tag bei Raumtemperatur weitergerührt. 15 g Acetaldehyd in 60 ml Wasser wurden zugetropft. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wurde dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Essigsäure-Wasser 1:4 auf einen pH von 5-6 eingestellt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5 und 90:10) gereinigt. Es wurden 38 g (65% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 3.92 (s, 3H), 6.77 (dd, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 9.73 (d, 1H).

Intermediat 3-2

5 (E)-3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd:

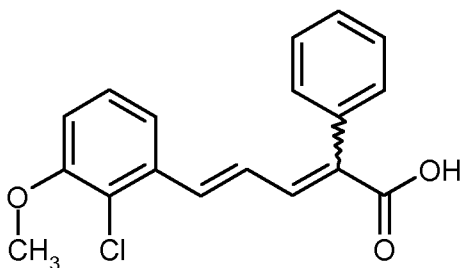


Zu 50 g (0.324 mol) 4-Fluor-3-methoxybenzaldehyd in 250 ml Dichlormethan wurden 142 ml 20%ige Kaliumhydroxidlösung zugegeben. In 2 Stunden wurden 73 ml (1.298 mol) Acetaldehyd in 210 ml Wasser bei weniger als 30 °C zugetropft. Es wurde über Nacht bei
 10 Raumtemperatur nachgerührt. Es wurde an vier Tagen jeweils 1 Moläquivalent Acetaldehyd in 3 Portionen zu 6 ml zugetropft und über Nacht bzw. über das Wochenende nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Essigsäure-Wasser 1:3 auf einen pH von 5-6 eingestellt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde über
 15 Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 90:10, 85:15, 80:20 und 70:30) gereinigt. Es wurden 17.56 g (30% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 3.93 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 9.69 (d, 1H).

20 Intermediat 1-3

(4E)-5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-phenylpenta-2,4-diensäure:



Zu 9.0 g (0.046 mol) (E)-3-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 8.64 ml (0.091 mol) Essigsäureanhydrid wurden 6.232 g (0.046 mol) Phenylelessigsäure und 12.69 ml (0.091 mol)
 25 Triethylamin zugegeben. Es wurde 4 Stunden bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis/Wasser mit 5Vol.% konzentrierter Salzsäure gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether

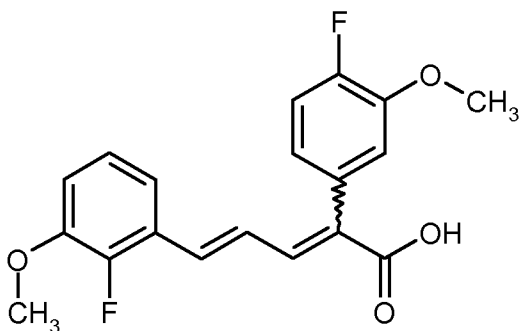
versetzt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 6.5 g (45% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 3.90 (s, 3H), 6.76-6.88 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.37-7.53 (m, 4H), 7.80 (d, 1H).

5

Intermediat 2-3

(4E)-5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure:

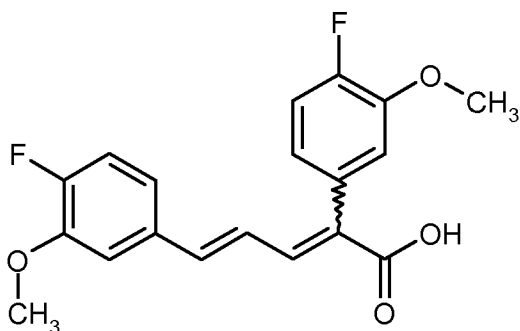


Zu 2.5 g (0.014 mol) (E)-3-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 2.88 ml (0.031 mol) Essigsäureanhydrid wurden 2.811 g (0.015 mol) (4-Fluor-3-methoxyphenyl)-essigsäure und 4.23 ml (0.031 mol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 10 Stunden bei 100 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis/Wasser mit 5Vol.% konzentrierter Salzsäure gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether versetzt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 2.2 g (46% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.73-6.84 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 1H).

Intermediat 3-3

(2E/Z,4E)-2,5-Bis(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure:



Zu 28.00 g (0.155 mol) (E)-3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 32.3 ml (0.342 mol) Essigsäureanhydrid wurden 30.05 g (0.163 mol) (4-Fluor-3-methoxyphenyl)essigsäure und 47.4 ml (0.342 mol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 18 Stunden bei 100 °C gerührt. Der

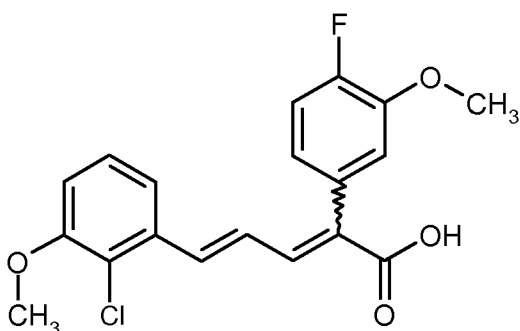
25

Ansatz wurde auf Eis/Wasser mit 5Vol.% konzentrierter Salzsäure gegossen, 1 Stunde gerührt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 200 ml Diisopropylether versetzt, 2 Stunden bei 60 °C gerührt, abgesaugt, mit kaltem Diisopropylether gewaschen und bei 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 31.3 g (55% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): Hauptisomer: δ = 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.88-7.10 (m, 5H), 7.14 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

Intermediat 4-3

(4E)-5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure



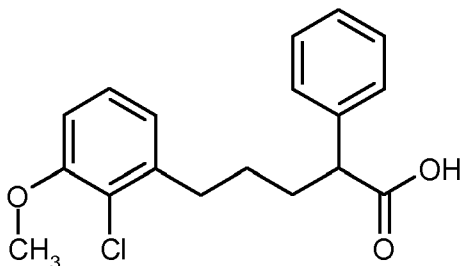
Eine Mischung aus 12.2 g 3-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 12.6 g (4-Fluor-3-methoxyphenyl)essigsäure in 12.9 ml Essigsäureanhydrid und 18.9 ml Triethylamin wurde 7.5 h bei 100°C gerührt. Man goss auf Eiswasser (mit 5 prozentiger Salzsäurelösung angesäuert), extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Der Rückstand wurde mit eiskaltem Ether gefällt. Man erhielt 3.6 g eines Feststoffes. C₁₉H₁₆ClFO₄ (362.79). MS (ESIpos) gefunden Masse: 362.00.

Intermediate 4

Allgemeine Vorschrift 4 für die Herstellung von 4: 1 g Diencarbonsäure wurde in 20-25 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.1-0.2 g 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle bei Normaldruck bis zur vollständigen Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wurde über Kieselgur abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockene eingeeengt. Das Produkt fiel quantitativ an.

Intermediat 1-4

5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-phenylpentansäure:

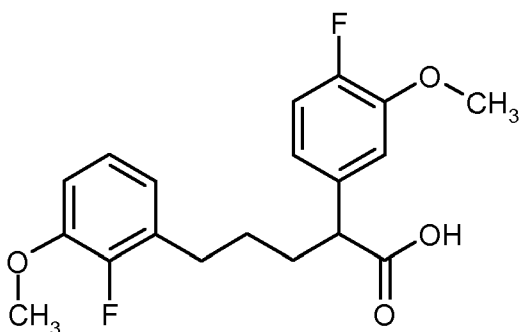


10.0 g (31.8 mmol) (4E)-5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-phenylpenta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.47-1.72 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.65-2.88 (m, 2H), 3.58 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.74-6.81 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

Intermediat 2-4

5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure:

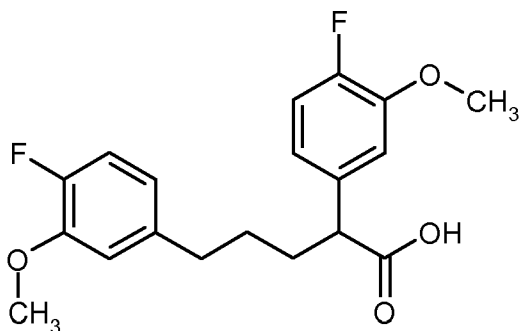


36.0 g (103.9 mmol) (4E)-5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46-1.70 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.52 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.62-7.07 (m, 6H).

Intermediat 3-4

2,5-Bis(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure:

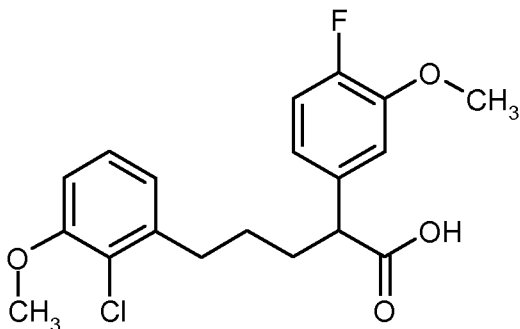


33.3 g (96.2 mmol) (4E)-2,5-Bis(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

^1H -NMR (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.44-1.69 (m, 2H), 1.70-1.89 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 1H), 2.48-2.66 (m, 2H), 3.50 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.63 (ddd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.80 (ddd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.91-7.05 (m, 2H).

5 Intermediat 4-4

5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure



3.6 g (2*E*,4*E*)-5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt. Man erhielt 3.6 g der Titelverbindung. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFO}_4$ (366.82). ^1H -NMR (400 MHz, Chloroform- d): δ 1.48 – 1.70 (m, 2H), 1.81 – 1.90 (m, 2H), 2.04 – 2.19 (m, 1H), 2.71 – 2.80 (m, 1H), 3.54 (t, 1H), 6.75 – 6.86 (3H), 6.90 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H).

15 Intermediate 5

Allgemeine Vorschrift 5 für die Herstellung von 5 unter Luftfeuchtigkeitsausschluss: 1 g Carbonsäure wurde in 5-7.2 ml Methansulfonsäure gelöst und unter Kühlung portionsweise mit 2.7-2.8 Äquivalenten Phosphorpentoxid versetzt. Es wurde 3-16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 M Natronlauge auf einen pH-Wert von 7-8 eingestellt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

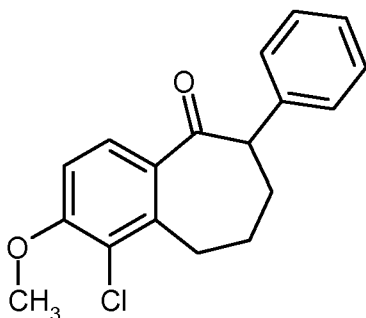
Allgemeine Vorschrift 5-A für die Herstellung von 5 unter Luftfeuchtigkeitsausschluss: 1 g Carbonsäure wurde in ca. 5-10 ml Trifluormethansulfonsäure gelöst. Hierzu wurden bei 5-20 °C 2.8 Äquivalente Phosphorpentoxid in 3 Portionen zugesetzt. Es wurde über Nacht nachgerührt. Der Ansatz wurde in Eis/Wasser gegossen und eine halbe Stunde nachgerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter Natriumchlorid- und Natriumcarbonatlösung auf einen pH von 7-8 eingestellt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Herstellung der Intermediate 5 mittels Palladiunkatalyse

Allgemeine **Vorschrift 5-vPd** für die Herstellung von 5 via Palladiumkatalyse unter Argonatmosphäre: 1.3 Äquivalente Natrium-tert-butanolat, 0.05 Äquivalente Palladium-II-acetat und 0.024 Äquivalente Xantphos wurden in Tetrahydrofuran (20 ml/1 g Keton) unter Argon vorgelegt. Hierzu wurde 1 Äquivalent 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on (Keton) in Tetrahydrofuran (5 ml/1 g Keton) gelöst zugetropft. Es wurde 10 Minuten nachgerührt, bevor 1 Äquivalent Arylbromid in Tetrahydrofuran (5 ml/1 g Arylbromid) zugetropft wurde. Es wurde 10-25 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und in Kaliumphosphatpuffer pH 7 gegossen. Es wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 gereinigt.

Intermediat 1-5

1-Chlor-2-methoxy-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:

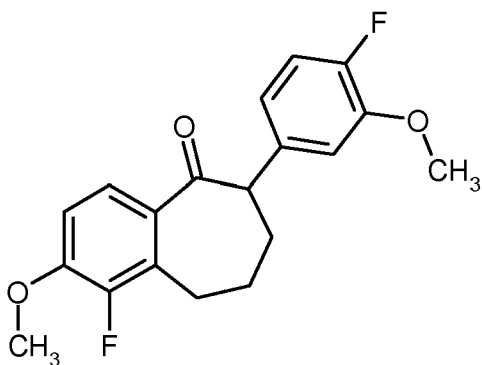


11.00 g (34.5 mmol) 5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-phenylpentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5-A umgesetzt. Der Rückstand und die Rückstände von einem 8 g und 4.5 g Ansatz wurden über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan-Dichlormethan 1:1, Hexan-Dichlormethan-Aceton 10:10:1) chromatographiert. Es fielen 12.75 g (58% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.76-1.94 (m, 1H), 2.04-2.26 (m, 3H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.02-7.38 (m, 5H), 7.53 (d, 1H).

Intermediat 2-5

1-Fluor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:



35 g (99.90 mmol) 5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/Wasser gegossen und eine halbe Stunde nachgerührt. Das ausgefallene Produkt

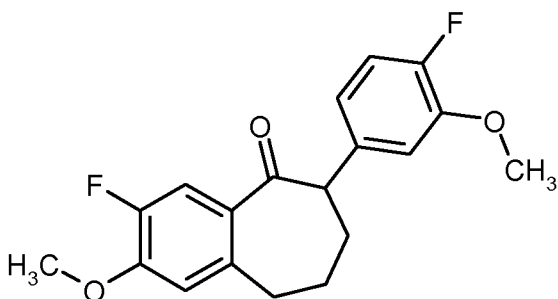
5 wurde abgesaugt, siebenmal mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 40 °C getrocknet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 95:5 und 9:1) chromatographiert. Es fielen 5.8 g (17% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.71-1.87 (m, 1H), 2.07-2.30 (m, 3H), 2.74-2.88 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H), 6.77 (ddd, 1H), 6.86-6.95

10 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H).

Intermediat 3-5

3-Fluor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:



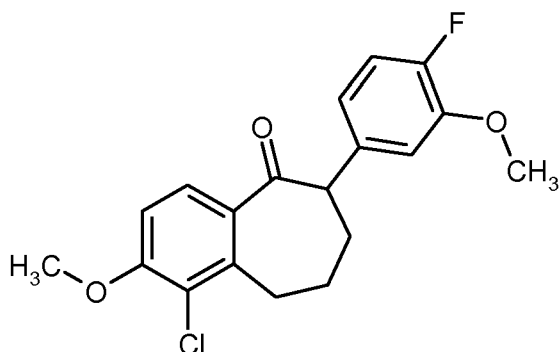
15 33.0 g (94.2 mmol) 2,5-Bis(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 umgesetzt. Nach 3 Stunden des Nachrührens bei Raumtemperatur wurde in Eis/Wasser gegossen und eine halbe Stunde nachgerührt. Es wurde dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde aus Isopropanol und

20 wenig Aceton umkristallisiert und bei 35 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 21.06 g (67% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.73-1.89 (m, 1H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H).

Intermediat 4-5

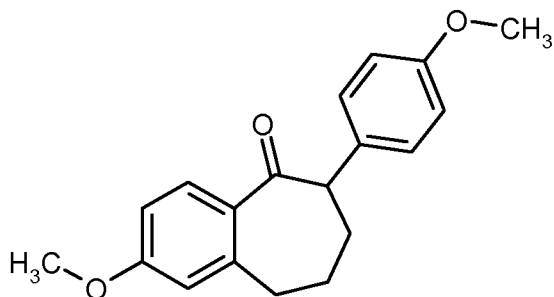
1-Chlor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on



- 5 3.6 g 5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure wurden in 19 ml Trifluormethansulfonsäure gelöst, bei 10 - 20°C wurden portionsweise 3.9 g Diphosphorpentoxid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, portionsweise vorsichtig Natriumhydrogencarbonat bis zur Erreichung eines pH Wert von 7 zugegeben. Ethylacetat wurde zugegeben und die Phasen wurden nach kurzem Rühren getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, dann die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 1.08 g der Titelverbindung. C₁₉H₁₈ClFO₃ (348.80) MS (ESIpos) gefunden Masse: 348.00. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.54 – 1.66 (m, 1H), 1.89 – 2.16 (m, 3H), 2.89 – 2.99 (m, 1H), 3.34- 3.42 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H), 6.74 – 6.79 (m, 1H). 7.02 (dd, 1H), 7.05 – 7.12 (2H), 7.45 (d, 1H).

Intermediat 1-5-vPd

- 20 2-Methoxy-6-(4-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:

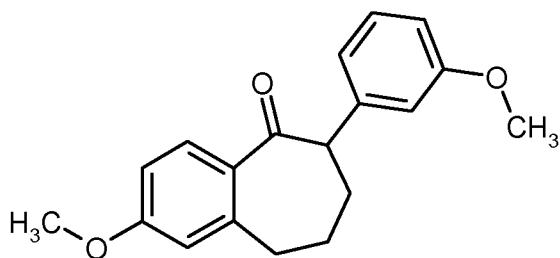


- 20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 13.16 ml (105.13 mmol) 1-Brom-4-methoxybenzol 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1, 8:2 und 6:4) gereinigt. Es wurden 20.00 g (64% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.63-1.81 (m, 1H), 1.93-2.21 (m, 3H), 2.93 (mc, 1H), 3.12 (mc, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 6.79-8.87 (m, 4H), 7.11 (mc, 2H), 7.57 (d, 1H).

5 **Intermediat 2-5-vPd**

2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:



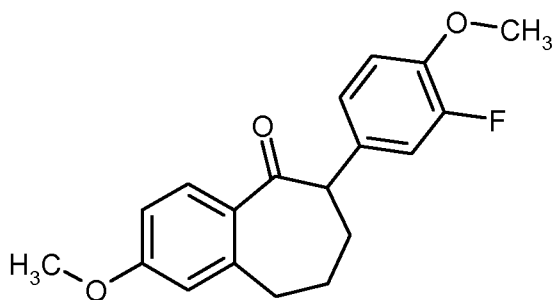
20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 19.66 g (105.13 mmol) 1-Brom-3-methoxybenzol 16
10 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1) gereinigt. Es wurden 20.00 g (64% d. Th.) isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.52-1.70 (m, 1H), 1.79-2.18 (m, 3H), 2.88 (dt, 1H), 3.11 (mc, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H), 6.73-6.89 (m, 5H), 7.17 (mc, 1H), 7.51 (d, 1H).

15

Intermediat 3-5-vPd

6-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:

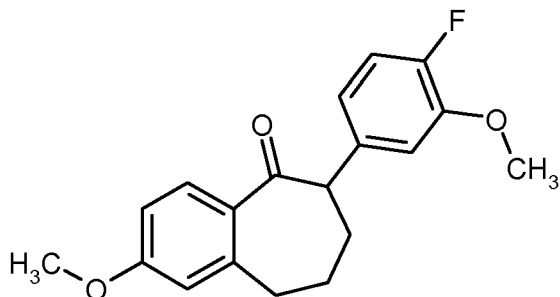


20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß
20 der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 21.55 g (105.13 mmol) 4-Brom-2-fluor-1-methoxybenzol, 0.1 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.048 Äquivalenten Xantphos 7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1, 8:2) gereinigt. Es fielen 17.92 g (54% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.75-1.88 (m, 1H), 2.02-2.23 (m, 3H), 2.95 (ddd, 1H),
25 3.11 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.99 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

Intermediat 4-5-vPd

6-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:

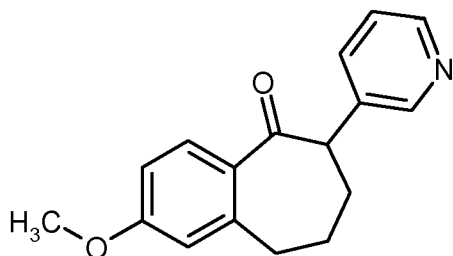


20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß
 5 der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 21.56 g (105.13 mmol) 4-Brom-1-fluor-2-methoxybenzol
 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel:
 Hexan, Hexan-Aceton 95:5, 90:10) gereinigt. Es fielen 17.6 g (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.74-1.90 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 3H), 2.96 (mc, 1H),
 3.12 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (dd, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H),
 10 6..90 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

Intermediat 5-5-vPd

2-Methoxy-6-(3-pyridyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:

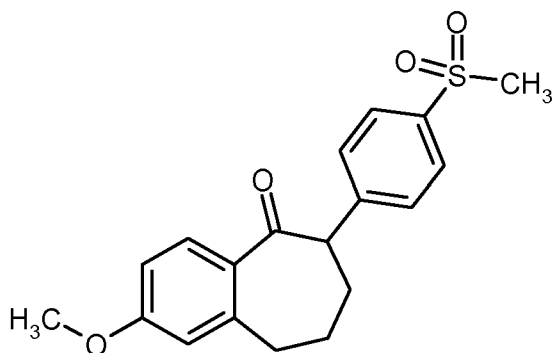


15 25 g (131.41 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß
 der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 20.76 g (131.39 mmol) 3-Brompyridin 10 Stunden unter
 Rückfluss gerührt. Als Extraktionsmittel wurde Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand
 wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Aceton 95:5, 90:10)
 gereinigt. Es fielen 25 g (71% d. Th.) Produkt an.

20 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.78-1.91 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H), 2.98 (mc, 1H),
 3.17 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.68 (dt,
 1H), 7.72 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H).

Intermediat 6-5-vPd

25 6-(4-Mesylphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on:

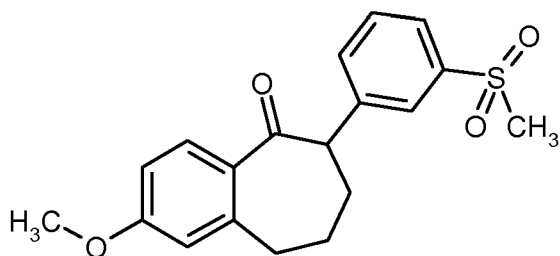


5 g (26.28 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 6.18 g (26.28 mmol) 1-Brom-4-mesylbenzol 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1, 8:2) gereinigt. 3.65 g (39% d. Th.) des Produkts wurden isoliert.

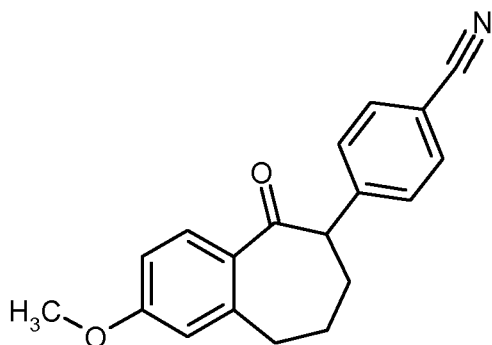
¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.79-1.92 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (mc, 1H), 3.15 (mc, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.15 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 (d, 2H).

10 Intermediat 7-5-vPd

6-(3-Mesylphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on

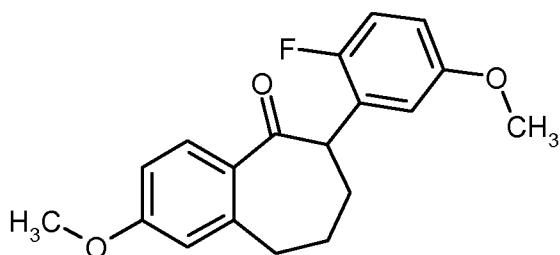


15 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on (2.7 g) und 1-Brom-3-mesylbenzol (4.0 g, 1.2 Äquivalente) wurden in THF (50 ml) vorgelegt und man addierte Natrium-tert-butylat (5 g) und Allylchloro[1,3-bis(2,6-diisopropyl)imidazol-2-yliden]palladium(II) (CAS 478980-03-9) (500 mg) und erhitze 115 h unter Rückfluß. Man addierte Wasser und entfernte den überwiegenden Anteil THF. Danach gab man Ethylacetat und Wasser zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton) wurde die Titelverbindung (Rohprodukt) als Feststoff erhalten. C₁₉H₂₀O₄S (344.43). 1H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 1.81 – 1.98 (m, 1H), 2.1 – 2.35 (m, 3H), 2.97 – 3.08 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.14 – 3.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.17 – 4.26 (m, 1H), 6.81 – 6.91 (m, 2H), 7.57 – 7.68 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.85 – 7.93 (m, 2H).

Intermediat 8-5-vPd4-(2-Methoxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)benzonitril

5

Zu einer Mischung aus 5 g (26 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on, 12.8 g Kaliumphosphat, 456 mg 9,9-Dimethyl-4,5-bis-(diphenylphosphino)-xanthen und 361 mg Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0) in 100 ml THF wurde eine Lösung aus 5.74 g 4-Brombenzonitril in 25 ml THF zugetropft. Man erhitzte 20 h unter Rückfluß, gab dann
 10 erneut 228 mg 9,9-Dimethyl-4,5-bis-(diphenylphosphino)-xanthen und 180 mg Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0) zu erhitzte 1 h unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Man trennte die organisch Phase ab, extrahierte dreimal die wässrige Phase mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte
 15 ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel erhielt man ein 7.45 g eines Rohproduktes. MS (ESIpos) gefundene Masse: 291.00.

Intermediat 9-5-vPd6-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on

20

Man legte 1.5 g 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on in 12 ml THF vor, addierte 2.8 g Natrium-tert-butylat, 1.20 ml 2-Chlor-1-fluor-4-methoxybenzol und 135 mg Allylchlor[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden]palladium(II) und erwärmte die Mischung 90 min auf 120°C in einem Mikrowellengerät (Druckgefäß). Zwei analoge
 25 Umsetzungen wurden durchgeführt und die Ansätze vereinigt. Man addierte Wasser und entfernte THF im Vakuum. Man verdünnte den Rückstand mit Ethylacetat und Wasser,

trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung per Säulenchromatographie (Hexan/Aceton) erhielt man 2.29 g der Titelverbindung. C₁₉H₁₉FO₃ (314.36). MS (ESIpos) gefundene Masse: 314.00.

5

Intermediate 6

Allgemeine Vorschrift 6-1 für die Herstellung von 6 unter Argonatmosphäre: 1 g Keton wurde in 4.5-12.5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei 3 °C mit 1.2 Äquivalenten 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin versetzt. Bei dieser Temperatur wurden 1.2 Äquivalente 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran (1 g in 0.6-4.5 ml) zugetropft. Es wurde 2 Stunden bei 3 °C und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen (10-20 ml Lösung pro 1 g Keton), dreimal mit Methyl-tert-butylether (ca. 10-20 ml pro 1 g Keton) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung (ca. 5-20 ml pro 1 g Keton) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand kann mit Pentan versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt werden. Es wird dann abgesaugt, mit Pentan nachgewaschen und im Trockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

10

15

20

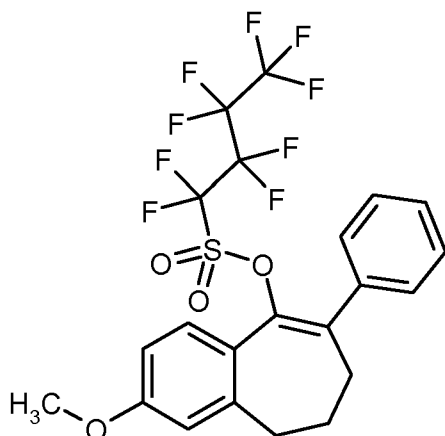
25

Allgemeine Vorschrift 6-2 für die Herstellung von 6 unter Argonatmosphäre: 1 g Keton wurde in 5-7.5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran/Methyl-tert-butylether (1:1 bis 4:3) gelöst und bei 3 °C mit 2.4 Äquivalenten 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin versetzt. Bei dieser Temperatur wurden 2.4 Äquivalente 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran (1 g in 1 ml) zugetropft. Es wurde 3 Stunden bei 3 °C nachgerührt. Es wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen, mit einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung versetzt, die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde zweimal mit Methyl-tert-butylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt.

30

Intermediat 1-6

3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

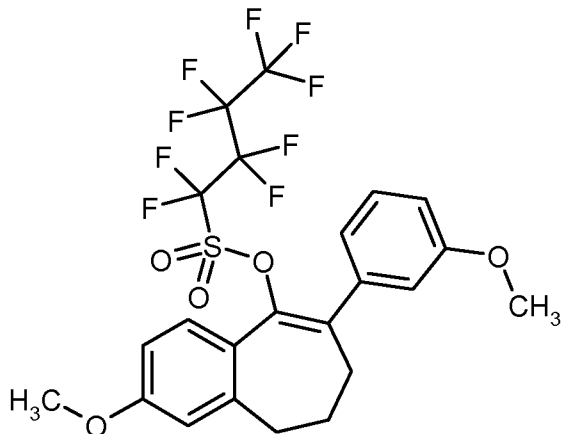


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 10.2 g (38.3 mmol) 2-Methoxy-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on umgesetzt. Es wurden 19.7 g (94% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.26 (t, 2H), 2.40 (mc, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H).

Intermediat 2-6

- 10 3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

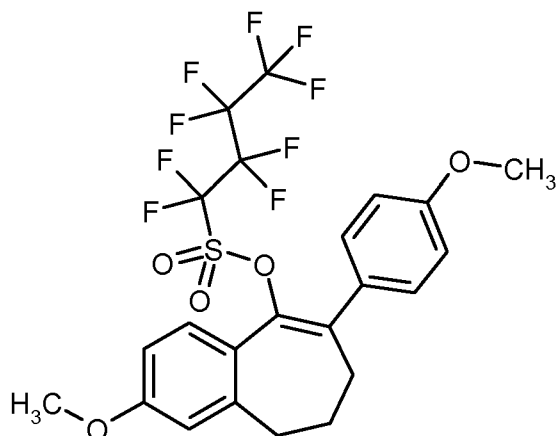


9 g (30.37 mmol) 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es wurden 17.57 g (100% d. Th.) Produkt isoliert.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.20-2.29 (m, 2H), 2.39 (mc, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.44 (d, 1H).

Intermediat 3-6

- 20 3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:



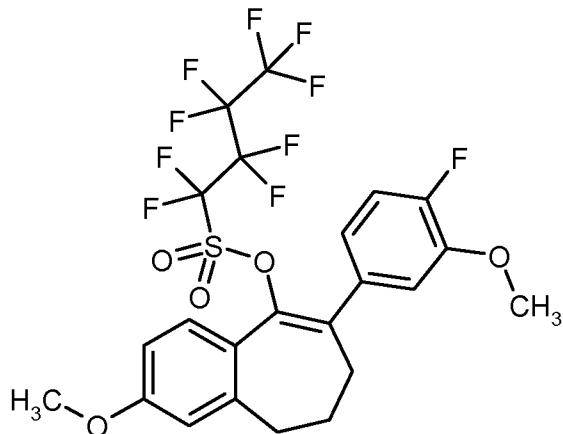
20 g (67.48 mmol) 2-Methoxy-6-(4-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es fielen 64.12 g (164% d. Th.) Rückstand an.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.24 (t, 2H), 2.38 (mc, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H).

Intermediat 4-6

8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-

- 10 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:



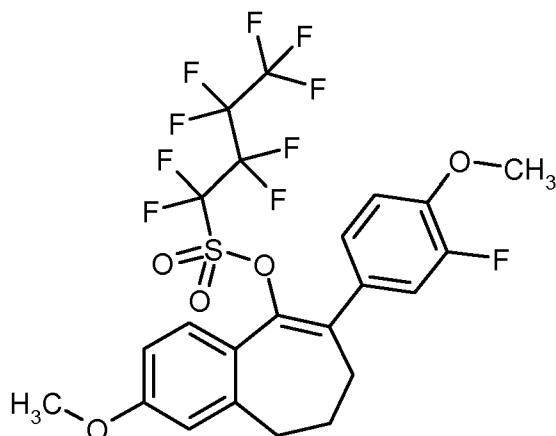
9 g (28.63 mmol) 6-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es fielen 17.0 g (100% d. Th.) Produkt an.

- 15 MS (pos): m/z = 596 m^+

Intermediat 5-6

8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

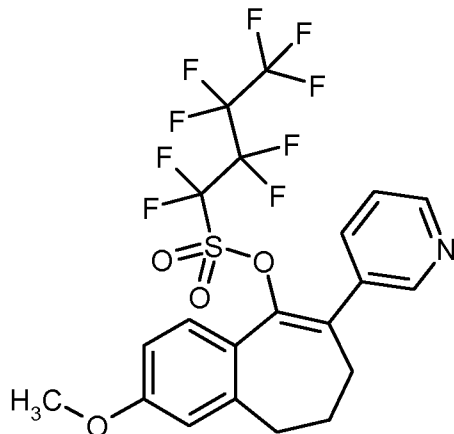


6.3 g (20.04 mmol) 6-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 24.7 g (207% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.18-2.26 (m, 2H), 2.37 (mc, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.42 (d, 1H).

Intermediat 6-6

3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

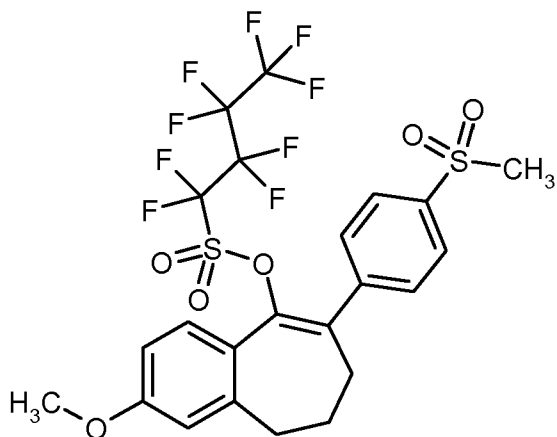


10 g (37.41 mmol) 2-Methoxy-6-(3-pyridyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf dem Eisbad mit 6.71 ml (44.88 mmol) 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin versetzt. Bei dieser Temperatur wurden 8.1 ml (45.02 mmol) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wurde 2 Stunden bei 0-5 °C nachgerührt und in 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 70 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Es fielen 20.55 g (100% d. Th.) an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.21-2.31 (m, 2H), 2.42 (mc, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H).

5 Intermediat 7-6

8-(4-Mesyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

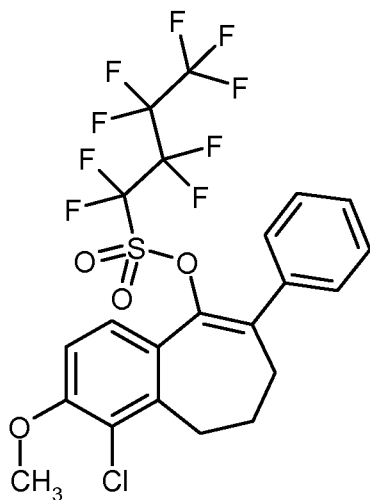


4.17 g (12.11 mmol) 6-(4-Mesyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 15.77 g (208% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.27 (t, 2H), 2.43 (mc, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (mc, 2H), 7.98 (mc, 2H).

15 Intermediat 8-6

4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

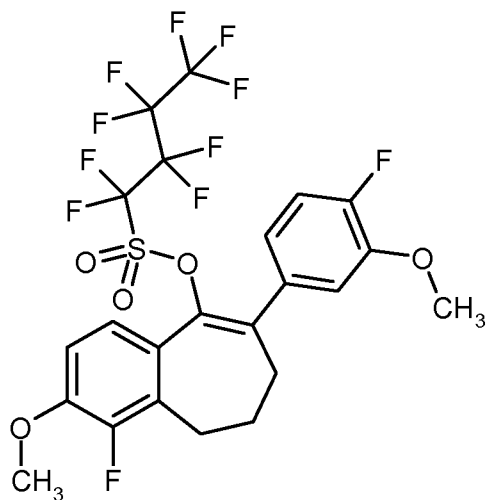


12.50 g (41.6 mmol) 1-Chlor-2-methoxy-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es wurden 24.22 g (100% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 2.23 (t, 2H), 2.41 (quin, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H).

Intermediat 9-6

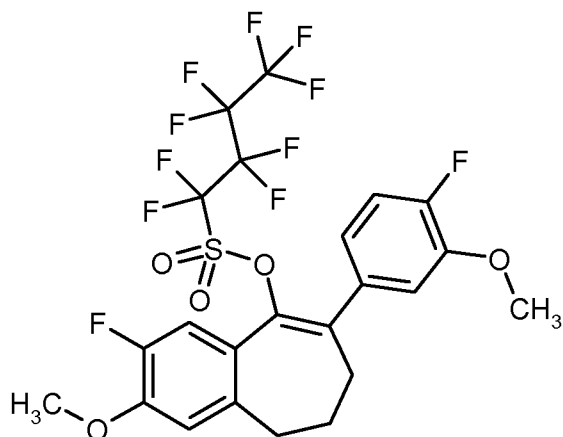
4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:



5.80 g (17.5 mmol) 1-Fluor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt, wobei nicht mit Pentan behandelt wurde. Es wurden 10.7 g (100% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

Intermediat 10-6

2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:

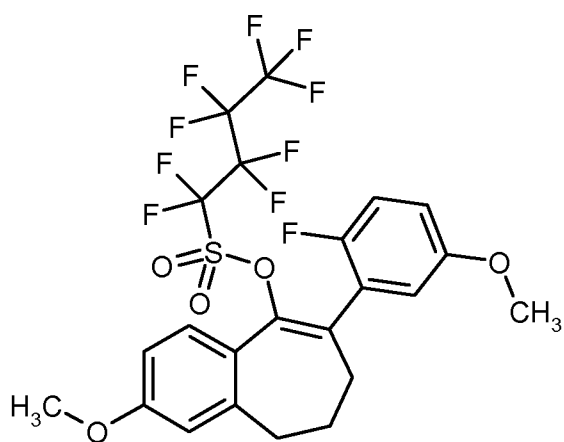


21.00 g (63.2 mmol) 3-Fluor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 40.68 g (105% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.26 (t, 2H), 2.40 (quin, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (ddd, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.22 (d, 1H).

Intermediat 11-6

8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat

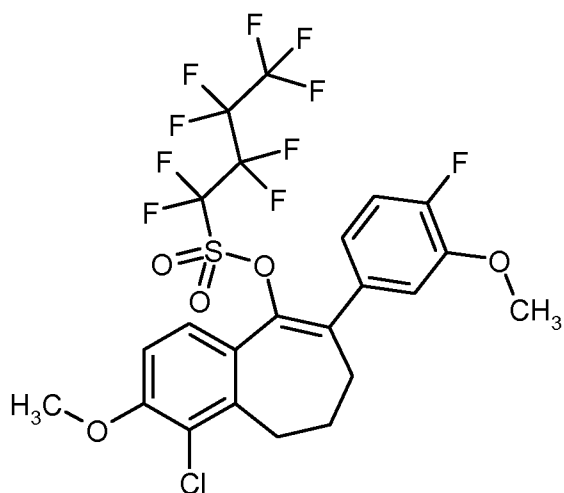


Analog zur allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 2.20 g 6-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on zu 4.8 g Rohprodukt umgesetzt.

C₂₃H₁₈F₁₀O₅S (596.44). MS (Chemische Ionisation, NH₃) gefundene Masse 614.

Intermediat 12-6

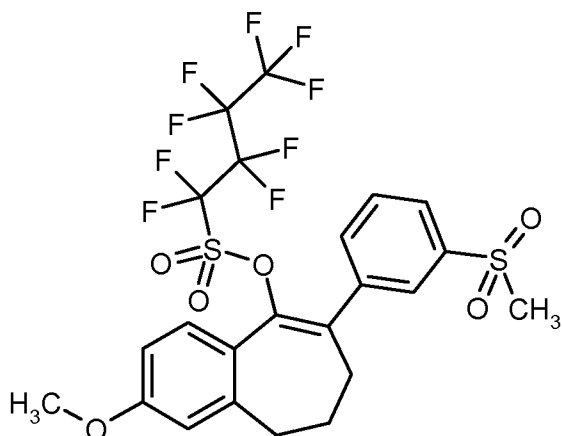
4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



Analog zur allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 1.00 g 1-Chlor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on zu 2.8 g der Titelverbindung (Rohprodukt) umgesetzt. $C_{23}H_{17}ClF_{10}O_5S$ (630.89). MS (ESIpos) gefundene Masse: 630.00.

5 Intermediat 13-6

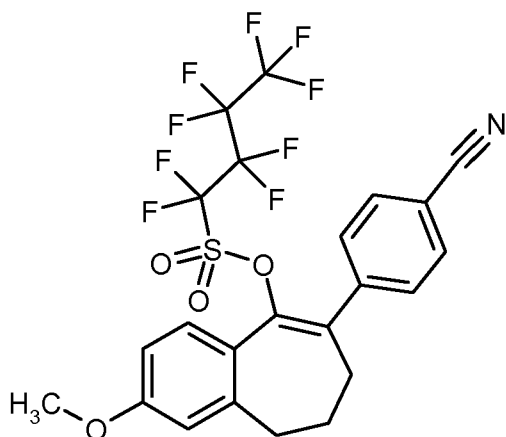
8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



10 Analog zur allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 1.5 g 6-(3-Mesylphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on zu 3.3 g der Titelverbindung umgesetzt. $C_{23}H_{19}F_9O_6S_2$ (626.52). MS (ESIpos) gefundene Masse: 626.00.

Intermediat 14-6

15 8-(4-Cyanphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



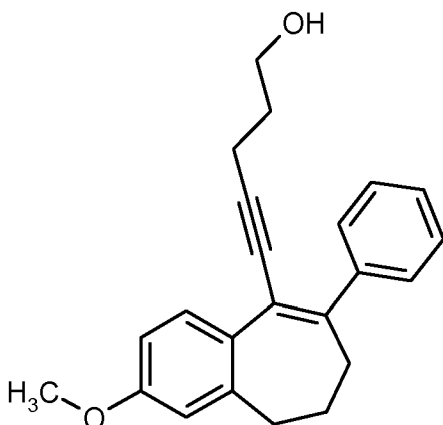
20 Analog zur allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 7.45 g 4-(2-Methoxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-6-yl)benzonitril zu 18.7 g der Titelverbindung als Rohprodukt umgesetzt.

Intermediat 7

Allgemeine Vorschrift 7 für die Herstellung von 7 unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss: 1 g Nonaflatenolether wurde in ca. 6-13 ml wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Hierzu wurden 2.5-2.6 Äquivalente Alkinol, 4.1 Äquivalente Triethylamin und 0.033 Äquivalente Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) zugegeben. Es wurde 0.5-1.5 Stunden bei 80 °C gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und die flüchtigen Bestandteile wurden im Ölpumpenvakuum am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 gereinigt.

Intermediat 1-7

5-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)pent-4-in-1-ol:

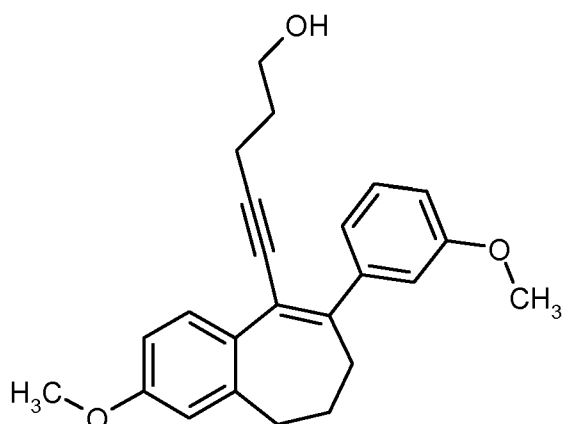


5.53 g (10.08 mmol) 3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 2.18 g (30.55 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. 39 g (71.11 mmol) 3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 15.37 g (182.72 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Beide Ansätze wurden vereinigt und über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 3:1 und 1:1) gereinigt. Der Rückstand wurde mit Hexan versetzt und abgesaugt. Es wurde bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Es fielen 15 g (63% d. Th.) an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.67 (quin, 2H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H).

Intermediat 2-7

5-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol:



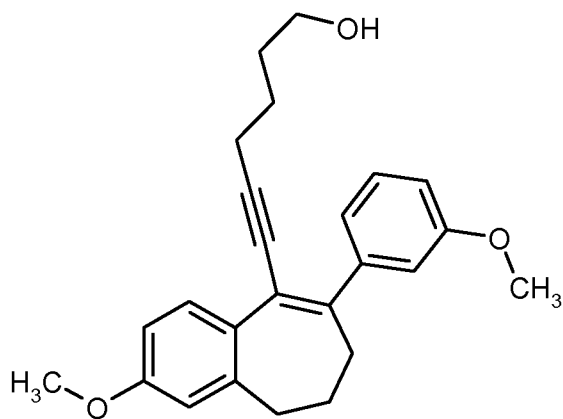
17.5 g (30.25 mmol) 3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat und 6.54 g (77.75 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60
 5 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es wurden 6.6 g (60% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.49 (t-breit, 1H), 1.68 (quin, 2H), 2.15-2.36 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 7.16 (dt, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, 1H).

10

Intermediat 3-7

6-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:



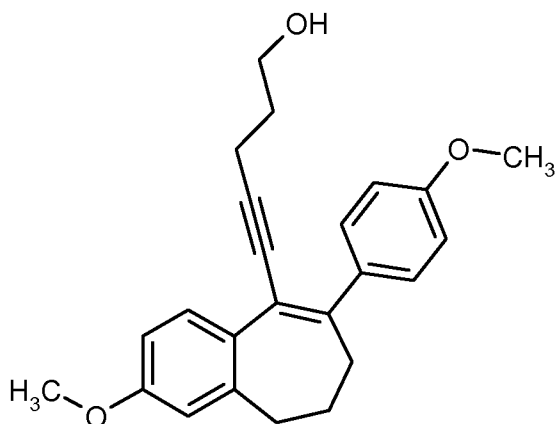
17.5 g (30.25 mmol) 3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat und 8.57 ml (77.72 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 2:1 und 1:1) gereinigt. Es wurden 8 g (70% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.30 (s-breit, 1H), 1.48-1.56 (m, 4H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 3.57 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (mc, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.51 (d, 1H).

20

Intermediat 4-7

5-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol:

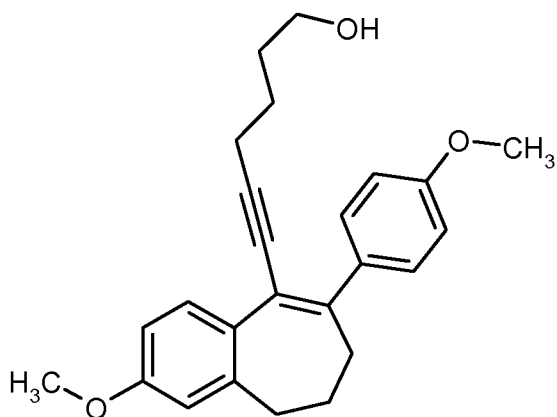


10.7 g (18.43 mmol) 3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-
 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 3.88 g (46.08 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden
 entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel
 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 4:1, 3:1 und 1:1) gereinigt. Es fielen 3.56 g
 (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.37 (s-breit, 1H), 1.76 (quin, 2H), 2.18-2.40 (m, 4H),
 2.44 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H),
 6.95 (mc, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (mc, 2H).

Intermediat 5-7

6-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:

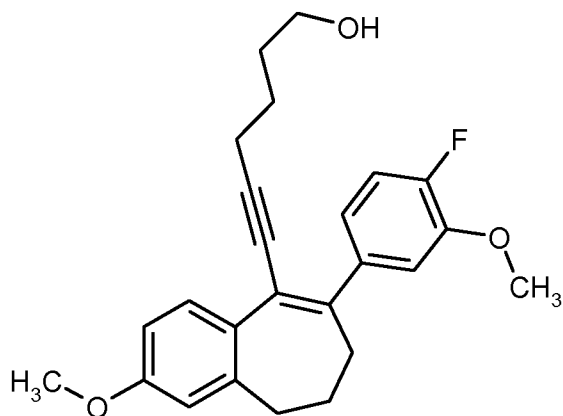


19.5 g (33.71 mmol) 3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-
 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 9.29 ml (84.28 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden
 entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel
 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 4:1, 3:1 und 1:1 und Ethylacetat) gereinigt. Es
 fielen 4.18 g (33% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.18 (t-breit, 1H), 1.48-1.61 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 3.59 (mc, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.90 (mc, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (mc, 2H).

5 Intermediat 6-7

6-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:

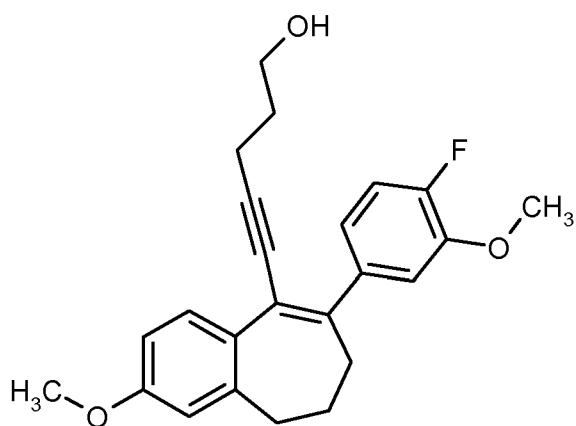


17 g (28.50 mmol) 8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 7.19 g (73.26 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es fielen 6.9 g (61% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.58 (mc, 4H), 2.20-2.42 (m, 6H), 2.73 (t, 2H), 3.63 (mc, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H).

Intermediat 7-7

5-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol

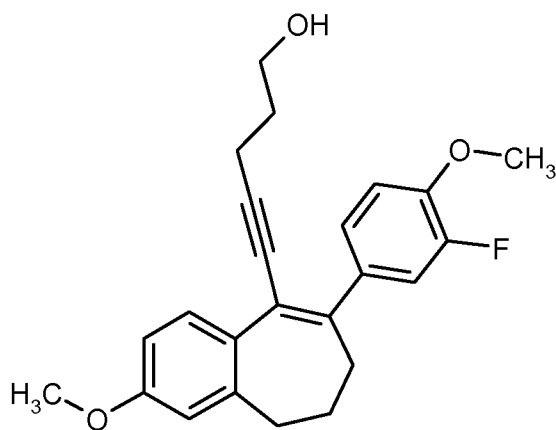


70.3 g 8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden analog mit 13.0 ml 4-Pentin-1-ol in Gegenwart von 1 g Kupferiodid und 5.4 g Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 20.8 g (46%
 5 der Theorie) der Titelverbindung erhalten.

C₂₄H₂₅FO₃ (380.46). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.89 (quint., 2H), 2.14 – 2.34 (m), 2.40 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.01 – 7.14 (m, 2H), 7.29 – 7.37 (m, 1H), 7.49 (d, 1H).

10 Intermediat 8-7

5-[8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol:

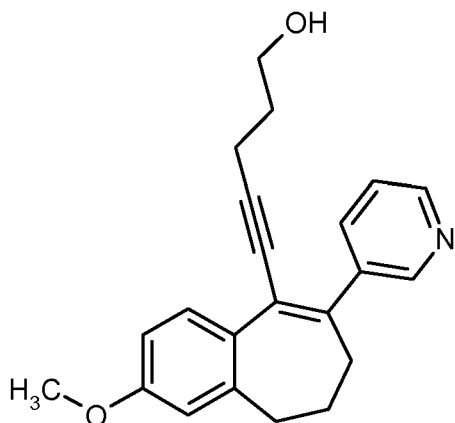


9.28 g (15.56 mmol) 8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 3.27 g (38.87 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 4:1, 3:1 und 1:1) gereinigt. Es wurden 4.56 g (78% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.34 (t, 1H), 1.74 (quin., 2H), 2.16-2.33 (m, 4H), 2.42 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.33 (mc, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H).

Intermediat 9-7

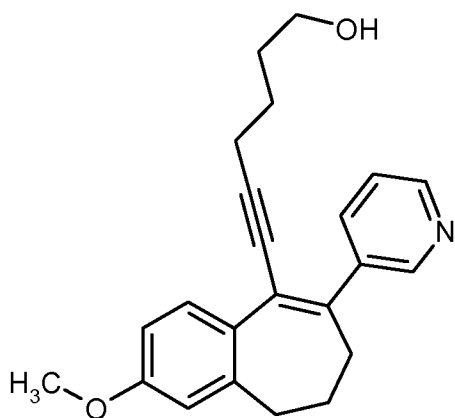
5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol:



7.8 g (14.20 mmol) 3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat und 3.07 g (36.50 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel
 5 60 (Laufmittel: Hexan-Aceton 9:1, 7:3 und 1:1) gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden bis zur Trockene eingengt, mit Diisopropylether versetzt, abgesaugt und bei Raumtemperatur im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 4 g (85% d. Th.) Produkt isoliert.
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51 (quin., 2H), 2.15-2.26 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 2.63 (t-breit, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.41 (t, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.97
 10 (dt, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H).

Intermediat 10-7

6-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:

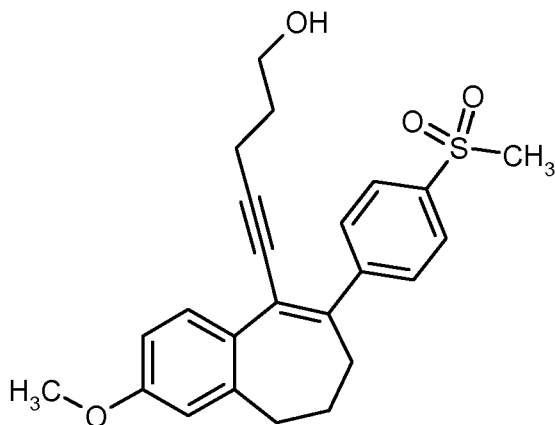


15 10.2 g (18.57 mmol) 3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat und 5.26 ml (47.71 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel
 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Aceton 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1 und 1:3) gereinigt. Es wurde eingengt, in Ethylacetat aufgenommen, einmal mit Phosphatpuffer pH 7
 20 und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Es wurden 5.6 g (87% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.27-1.43 (m, 4H), 2.07-2.26 (m, 6H), 2.58 (t-breit, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.33 (t, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

5 Intermediat 11-7

5-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol:

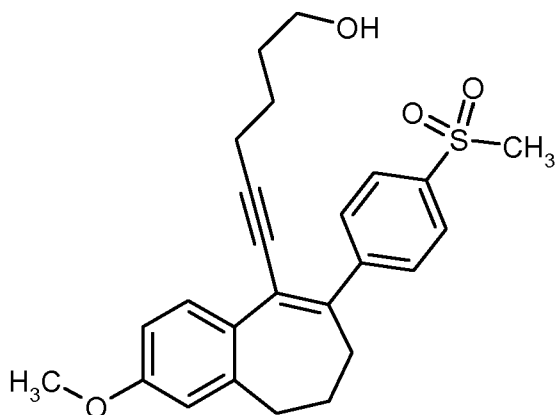


7.58 g (12.10 mmol) 8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 4.17 g (12.11 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 4:1, 3:1 und 1:1) gereinigt. Es wurden 4.44 g (89% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.52 (quin., 2H), 2.16-2.27 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (t, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

Intermediat 12-7

6-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:



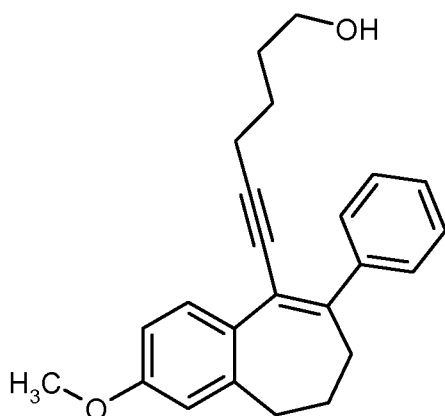
6.4 g (10.22 mmol) 8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 2.82 ml (25.54 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel

60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 4:1, 3:1 und 1:1) gereinigt. Es wurden 3.64 g (84% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.47 (mc, 4H), 2.15-2.34 (m, 6H), 2.66 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H).

Intermediat 13-7

6-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)hex-5-in-1-ol:

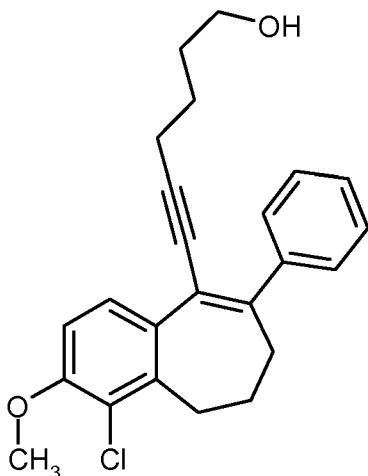


25.79 g (48.86 mmol) 3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 13.28 ml (120.44 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2 und 1:1) gereinigt. Es wurden 11.78 g (73% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.14 (mc, 1H), 1.45-1.57 (m, 4H), 2.14-2.40 (m, 6H), 2.69 (t, 2H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.29 (mc, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H).

Intermediat 14-7

6-(4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)hex-5-in-1-ol:



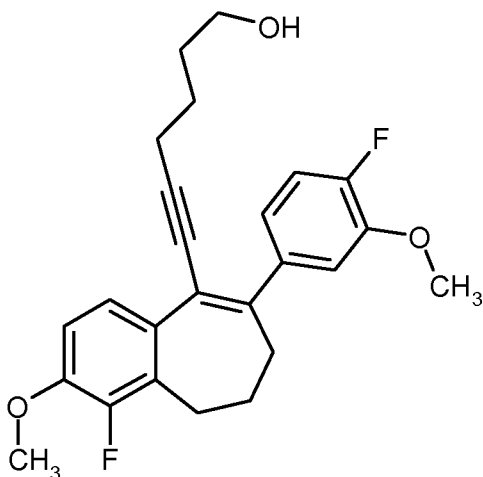
24.0 g (41.2 mmol) 4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-nonafuorbutan-1-sulfonat und 10.39 g (105.8 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel
 5 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 3:1 und 1:1) gereinigt. Es wurden 14.8 g (94% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.52 (mc, 4H), 2.18-2.34 (m, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.57 (mc, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.29 (tt, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H).

10

Intermediat 15-7

6-[4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:

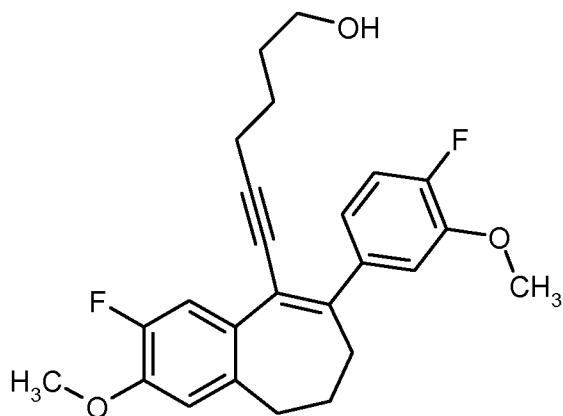


15 10.7 g (17.4 mmol) 4-Fluor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-nonafuorbutan-1-sulfonat und 4.39 g (44.7 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es wurden 5.7 g (79% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.53 (mc, 4H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 4H), 2.78 (dt, 2H), 3.59 (mc, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.88 (t, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.31 (d, 1H).

5 Intermediat 16-7

6-[2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol:

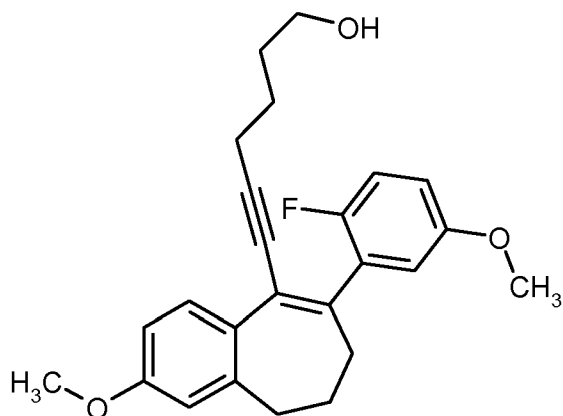


40.60 g (66.1 mmol) 2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 16.7 g (170.1 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt, wobei nur 0.003 Äquivalente Katalysator eingesetzt wurden. Der Rückstand wurde zweimal über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es wurden 7.37 g (27% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.46-1.60 (m, 4H), 2.17-2.37 (m, 6H), 2.65 (t, 2H), 3.59 (mc, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H).

Intermediat 17-7

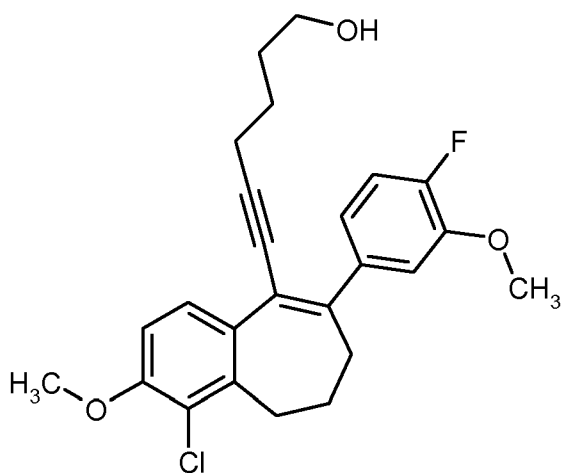
6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol



4.80 g 8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden analog mit 5-Hexin-1-ol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 2.50 g der Titelverbindung erhalten. $C_{25}H_{27}FO_3$ (394.5). MS (ESIpos) mass found: 394.00. 1H -NMR (ausgewählte Signale, 400 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.41 – 1.48 (m, 4H), 2.19 – 2.31 (m, 6H), 2.67 – 2.74 (m, 2H), 3.50 – 3.57 (m, 2H), 6.75 – 6.86 (m, 3H), 6.97 – 7.07 (d, 2H), 7.49 (d, 1H).

Intermediat 18-7

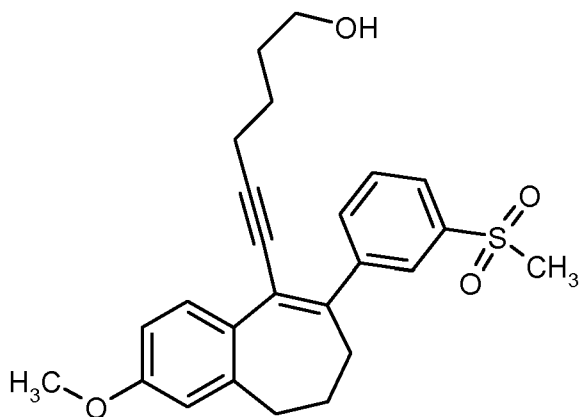
6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol



2.75 g 4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden analog mit 856 mg 5-Hexin-1-ol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 1.00 g der Titelverbindung erhalten. $C_{25}H_{26}ClFO_3$ (428.94). MS (ESIpos) mass found: 428.00

Intermediat 19-7

6-[8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol

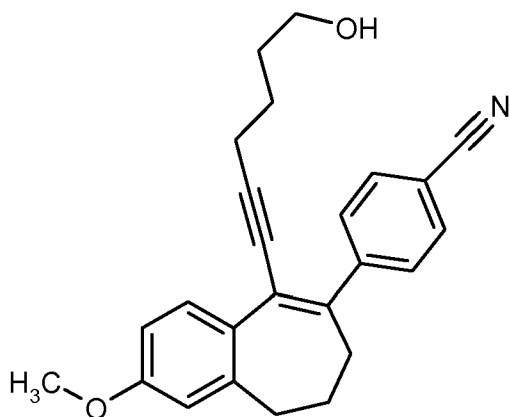


3.3 g 8-(3-Mesyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden in 20 ml DMF gelöst, mit 1.45 ml 5-Hexin-1-ol, 3.0 ml Triethylamin und 0.30 g Pd(PPh₃)₄ versetzt und 105 min bei 85°C unter Schutzgas gerührt.

Man entfernte DMF im Vakuum, löste den Rückstand in Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat) wurden 1.16 g eines gelblichen Öles erhalten. C₂₅H₂₈O₄S (424.6). ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 1.47 – 1.55 (m, 4H), 2.22 – 2.37 (m, 6H), 2.66 – 2.73 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.55 – 3.61 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.76 – 6.78 (1H), 6.83 – 6.87 (1H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.81 – 7.86 (m, 2H), 8.31 (m, 1H).

Intermediat 20-7

4-[9-(6-Hydroxyhex-1-in-1-yl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril

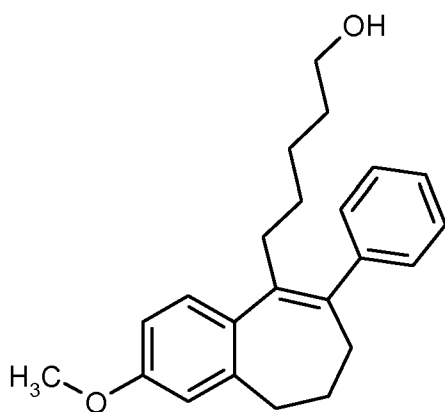


18.7 g 8-(4-Cyanphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden analog mit 5-Hexin-1-ol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) und Ausrühren aus Diethylether erhielt man 2.01 g 4-[9-(6-Hydroxyhex-1-in-1-yl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril als Rohprodukt. C₂₃H₁₆F₉NO₄S (573.44). ¹H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.75 (s, 3H), 4.35 (t, 1H), 6.81 – 6.88 (m, 2H), 7.34 – 7.39 (m, 1H), 7.72 – 7.83 (m, 4H). MS (ESIpos) gefundene Masse: 371.00.

Intermediate 8

Intermediat 1-8

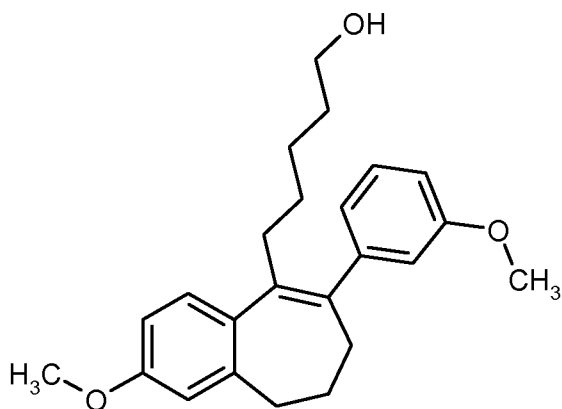
5-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)pentan-1-ol:



7.55 g (22.71 mmol) 5-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)pentan-1-ol und 755 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 80 ml Ethylacetat und 80 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Aufnahme von 2 Moläquivalenten Wasserstoffgas hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und bis zur Trockene eingeeengt. Es fielen 7.64 g (100% d. Th.) Produkt an. ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.10-1.48 (m, 6H), 2.07-2.19 (m, 4H), 2.41 (mc, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H).

Intermediat 2-8

5-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol:

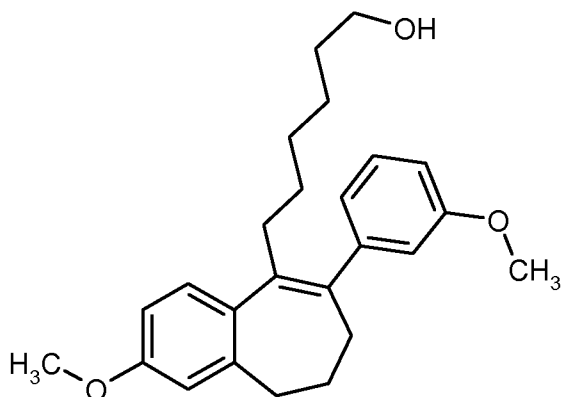


6.6 g (18.21 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 660 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat wurden in 250 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und bis zur Trockene eingeeengt. Es fielen 6.67 g (100% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.07-1.29 (m, 4H), 1.38 (mc, 2H), 2.05-2.19 (m, 4H), 2.42 (mc, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.76-6.87 (m, 5H), 7.21-7.30 (m, 2H).

Intermediat 3-8

6-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:

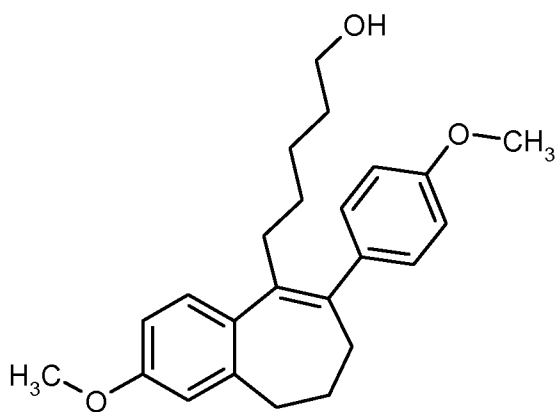


7 g (18.59mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 700 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat in 210 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und bis zur Trockene eingeeengt. Es fielen 7.1 g (100% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.10-1.27 (m, 6H), 1.37-1.46 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.40 (mc, 2H), 2.66 (t-breit, 2H), 3.53 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.76-6.87 (m, 5H), 7.21-7.30 (m, 2H).

Intermediat 4-8

5-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol:

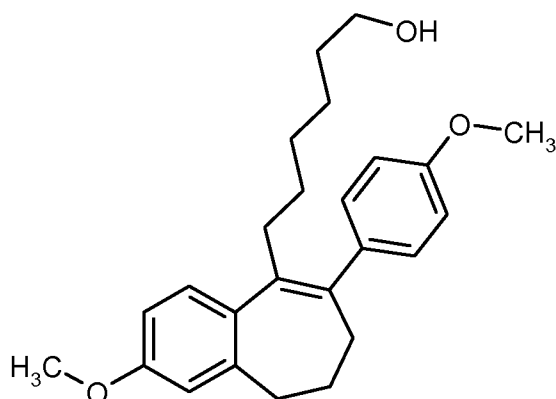


3.56 g (9.82 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 356 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 40 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Ethylacetat wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und bis zur Trockene eingeeengt. Es fielen 3.42 g (95% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.12-1.46 (m, 6H), 2.06-2.18 (m, 4H), 2.42 (mc, 2H), 2.65 (t-breit, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.84 (s, 6H), 6.77 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.90 (mc, 2H), 7.18 (mc, 2H), 7.23 (d, 1H).

5 Intermediat 5-8

6-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:

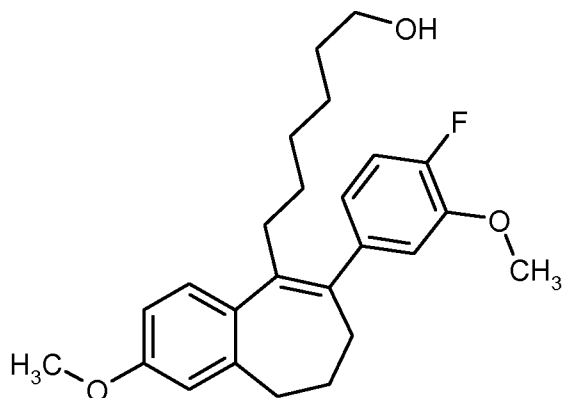


4.16 g (11.05 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 420 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 45 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Ethylacetat wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und bis zur Trockene eingeeengt. Es fielen 4.2 g (100% d. Th) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.09-1.30 (m, 6H), 1.36-1.49 (m, 2H), 1.59 (s-breit, 1H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.40 (mc, 2H), 2.65 (mc, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.84 (s, 6H), 6.77 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.90 (mc, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H).

Intermediat 6-8

6-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:



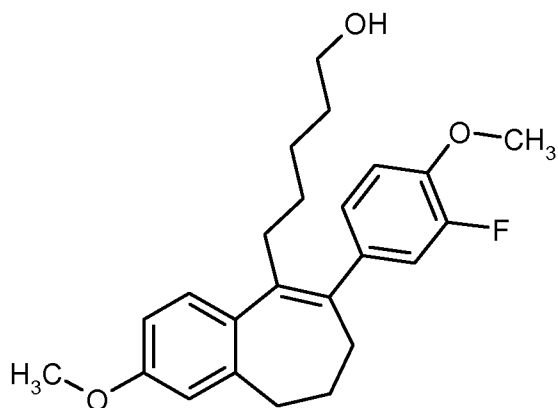
6.5 g (16.48 mmol) 6-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 650 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat in 250 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Es wurde

über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und bis zur Trockene eingengt. Es fielen 6.57 g (100% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.10-1.30 (m, 6H), 1.37-1.49 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.54 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.75-6.86 (m, 4H), 7.05 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H).

Intermediat 7-8

5-[8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol:

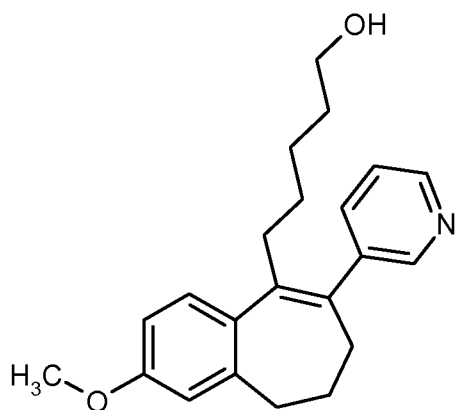


4.56 g (11.99 mmol) 5-[8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 533.6 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 50 ml Ethylacetat und 50 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und bis zur Trockene eingengt. Es fielen 4.58 g (99% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.09-1.28 (m, 4H), 1.39 (mc., 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.41 (mc, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.90-7.02 (m, 3H), 7.22 (d, 1H).

Intermediat 8-8

5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol:



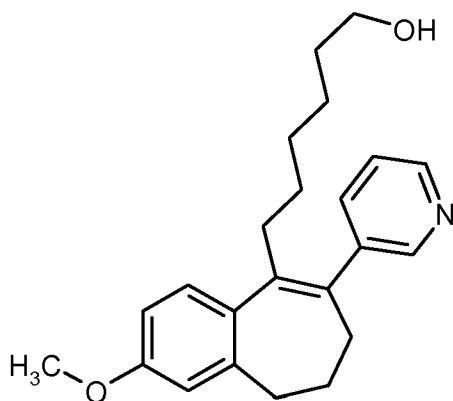
5.4 g (16.20 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 800 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen, eingeeengt und bei 50 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 5.4 g (99% d. Th.)

5 Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.97-1.26 (m, 6H), 1.91-2.11 (m, 4H), 2.30 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (s-breit, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 7.25 (mc, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.64 (dt, 1H), 8.42-8.49 (m, 2H).

10 Intermediat 9-8

6-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:

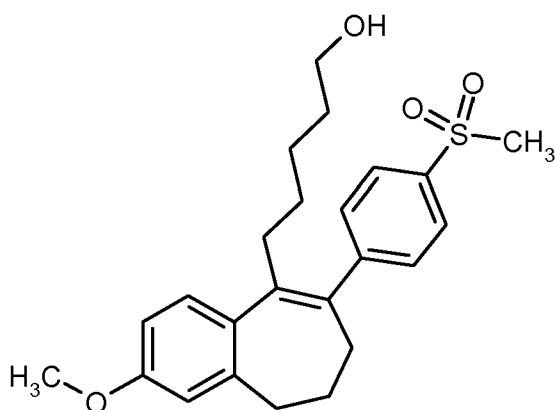


5.1 g (14.68 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 714 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 100 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen, eingeeengt und im Ölpumpenvakuum bei 50 °C getrocknet. Es wurden 5.1 g (99% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.95-1.28 (m, 8H), 1.93-2.10 (m, 4H), 2.30 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (s-breit, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 7.25 (mc, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.44-8.50 (m, 2H).

Intermediat 10-8

5-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol:

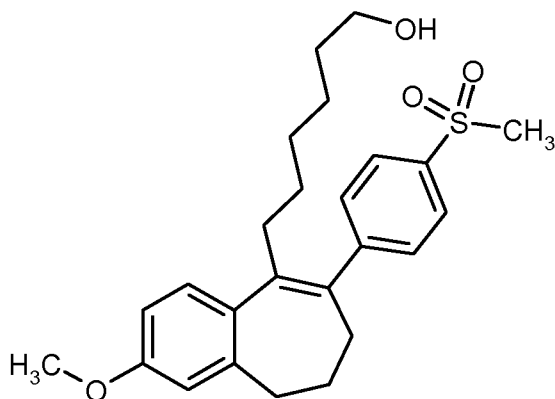


4.4 g (10.72 mmol) 5-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-yn-1-ol und 388.5 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 45 ml Ethylacetat und 45 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde
 5 über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1) gereinigt. Es wurden 3.77 g (85% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05-1.23 (m, 6H), 2.00-2.12 (m, 4H), 2.35 (mc, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.22 (mc, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (t, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.29 (mc, 1H), 7.52 (mc, 2H), 7.93 (mc, 2H).

Intermediat 11-8

6-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:

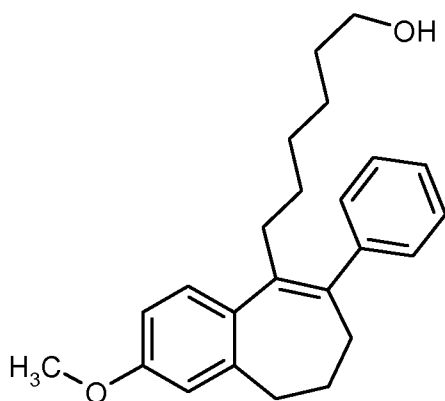


3.64 g (8.57 mmol) 6-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-yn-1-ol und 337.6 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat in 35 ml Ethylacetat und 35 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde
 über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde
 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 3:1 und 1:1) gereinigt. Es fielen 2.8
 g (76% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.07-1.47 (m, 8H), 2.03-2.23 (m, 4H), 2.36 (mc, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (mc, 2H), 7.93 (mc, 2H).

5 Intermediat 12-8

6-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)hexan-1-ol:

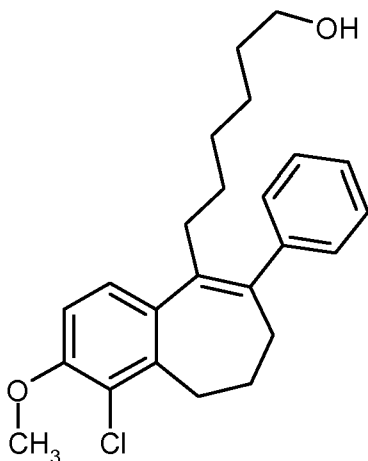


8.45 g (24.39 mmol) 6-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)hex-5-in-1-ol und 422.5 mg 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 340 ml 0.02 M methanolischer KOH wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit Tetrahydrofuran aufgelöst. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in 60 ml Methanol gelöst und mit 5.84 g Kaliumcarbonat versetzt 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 150 ml Wasser zugesetzt und dreimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 8.0 g (94% d. Th.) weißer Feststoff an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.89 (t, 1H), 1.05-1.33 (m, 6H), 1.35-1.48 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 4H), 2.39 (mc, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.53 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H).

Intermediat 13-8

6-(4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)hexan-1-ol:

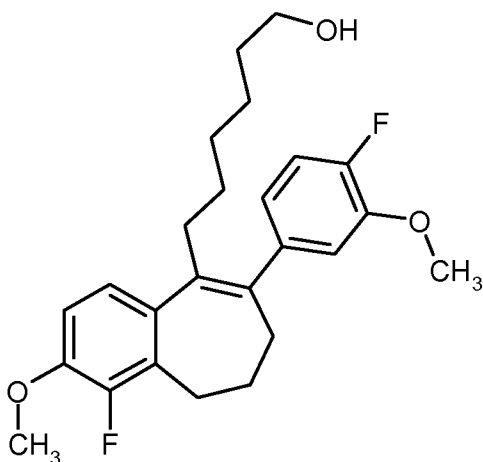


12.7 g (33.3 mmol) 6-(4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hex-5-in-1-ol wurden in 200 ml Methanol mit 2 g Kaliumhydroxid gelöst. Es wurden 1.52 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle zugegeben und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 3:1 und 1:1) chromatographiert. Es fielen 12.5 g (100% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.10-1.27 (m, 6H), 1.42 (mc, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.40 (mc, 2H), 2.95 (mc, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H).

Intermediat 14-8

6-[4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:



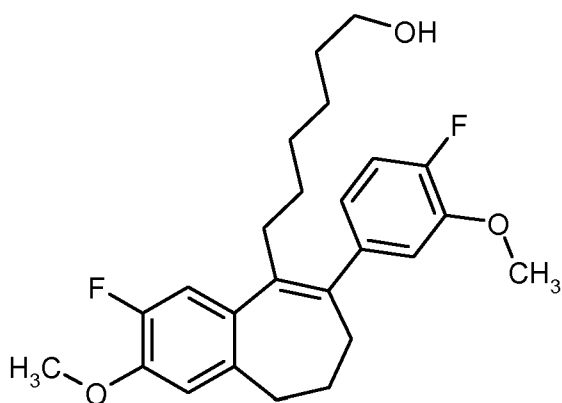
5.7 g (13.8 mmol) 6-[4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 0.632 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 100 ml 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und

Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 5.4 g (84% d. Th.) Produkt an.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.10-1.29 (m, 6H), 1.37-1.49 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 4H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.75 (ddd, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H).

Intermediat 15-8

- 10 6-[2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol:

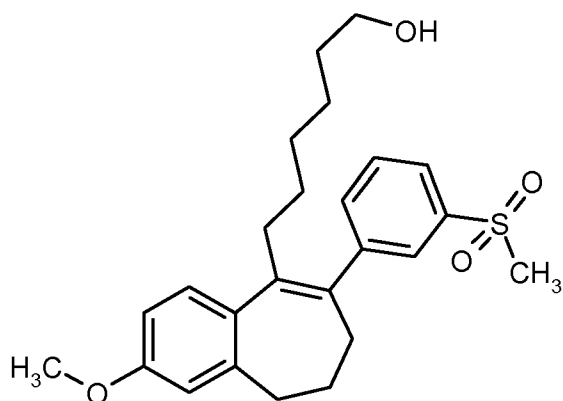


- 7.35 g (17.8 mmol) 6-[2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 0.796 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 200 ml
 15 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 6.82 g (92% d. Th.) Produkt an.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.09-1.29 (m, 6H), 1.37-1.49 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 4H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.54 (mc, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.75 (ddd, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H).

Intermediat 16-8

- 25 6-[8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol

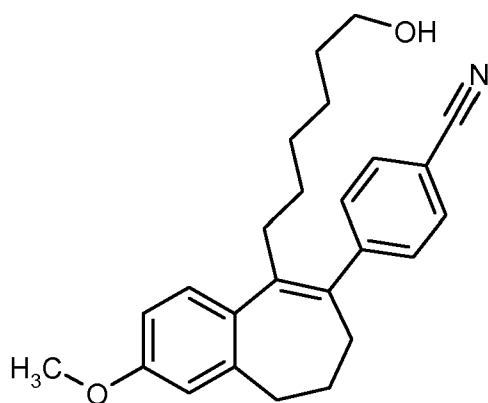


Ausgehend von 1.1 g 6-[8-(3-Mesyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol (Rohprodukt) wurden analog 1.10 g der Titelverbindung als Rohprodukt hergestellt. $C_{25}H_{32}O_4S$ (428.6). MS (ESIpos) gefundene Masse: 428.00.

5

Intermediat 17-8

4-[9-(6-Hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril

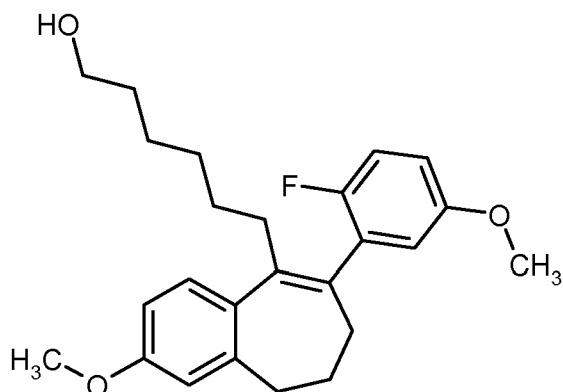


Ausgehend von 2.00 g 4-[9-(6-Hydroxyhex-1-in-1-yl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt) wurden analog 2.35 g 4-[9-(6-Hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril als Rohprodukt erhalten.

10

Intermediat 18-8

6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol



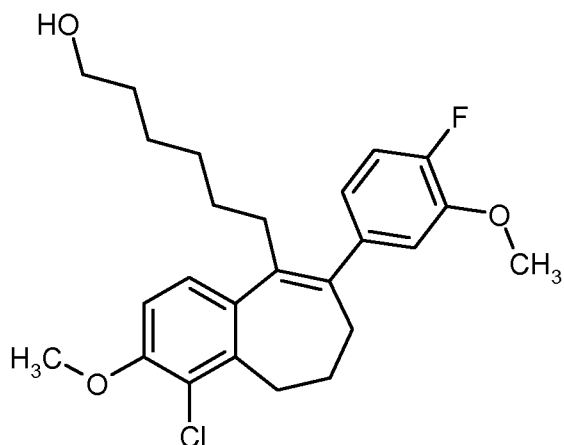
15

2.50 g 6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol wurden analog in Gegenwart von 10% Palladium auf Calciumcarbonat zu 2.48 g (98% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. $C_{25}H_{31}FO_3$ (398.52). MS (ES+) gefundene Masse 399.

5

Intermediat 19-8

6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol

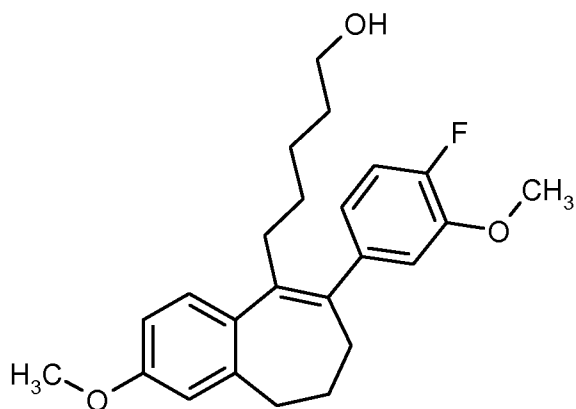


- 10 Eine Mischung aus 1.00 g 6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 200 mg Kaliumhydroxid in 20 ml Methanol wurde mit 5%iges Palladium auf Kohlenstoff versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Man filtrierte und engte ein und erhielt 1.30 g eines Rohproduktes, welches ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde. $C_{25}H_{30}ClFO_3$ (432.97). MS (ESIpos) gefundene Masse: 432.00.

15

Intermediat 20-8

5-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol



- 20 20.8 g 5-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol wurden in Gegenwart von Palladium auf Calciumcarbonat analog umgesetzt. Man erhielt 20.1 g (96% d. Th.) eines Rohproduktes

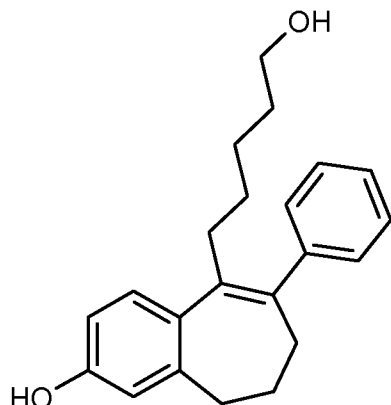
Intermediate 9

Allgemeine Vorschrift 9-1 für die Herstellung von 9 unter Schutzgasatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss: 1 g Methylether wurde in ca. 11.1-20.3 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst. Hierzu wurden 2.7-5.5 Äquivalente Natriumthiomethylat gegeben und 4-9 Stunden bei 140 °C gerührt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser gegossen, dreimal oder viermal mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser, halbgesättigter Natriumchloridlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.

Allgemeine Vorschrift 9-2 für die Herstellung von 9 unter Schutzgasatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss: Zu 3.5 Äquivalenten Bortribromid (1 mmol Bortribromid in 1.5-4 ml Dichlormethan) wurden 3.5 Äquivalente 2,6-Dimethylpyridin in Dichlormethan (ca. 4.4-5.5 ml/g) bei 3-5 °C zugegeben. Bei 3-5 °C wurden 1 Äquivalent Methylether gelöst in Dichlormethan (4.3-6.1 ml/g) zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Intermediat 1-9

9-(5-Hydroxypentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

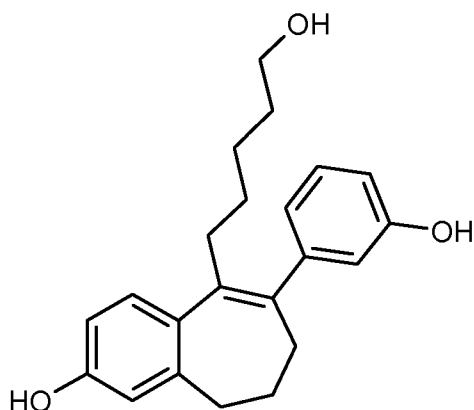


7.4 g (21.99 mmol) 5-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl)pentan-1-ol und 4.14 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3 und 6:4) chromatographiert. Der Feststoff wurde mit Diisopropylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet. Es fielen 3.42 g (48% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.06-1.36 (m, 6H), 1.99-2.14 (m, 4H), 2.37 (mc, 2H), 2.61 (mc, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.62-6.71 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H).

Intermediat 2-9

9-(5-Hydroxypentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

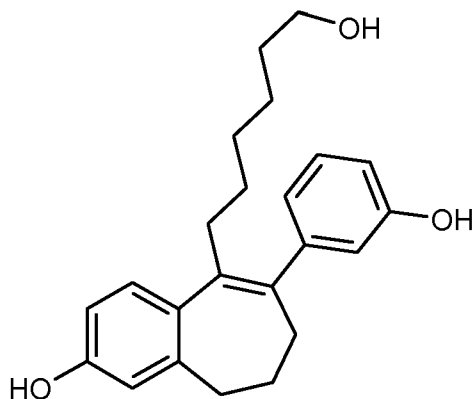


6.6 g (18.01 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 6.82 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen
5 Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 4:6) gereinigt. Es fielen 4 g (66% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.07-1.40 (m, 6H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.61-6.70 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H).

10 Intermediat 3-9

9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

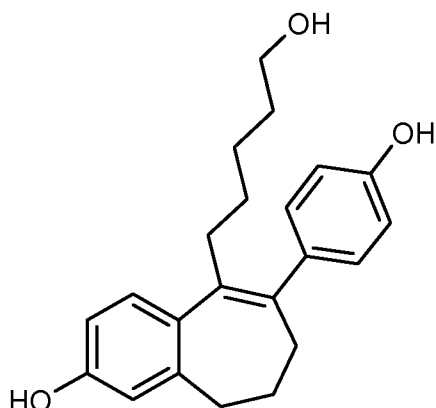


7.6 g (19.97 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 7.56 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der Vorschrift 9-1
15 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit 40 ml Diisopropylether versetzt und der feste Rückstand wurde abgesaugt und getrocknet. Es fielen 3.52 g (50% d. Th.) Produkt an. Die Mutterlauge wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 4:6) chromatographiert. Es wurden 0.82 g (12% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02-1.16 (m, 6H), 1.25 (mc, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H),
20 1.98-2.06 (m, 2H), 2.33 (mc, 2H), 2.53 (t, 2H), 3.26 (mc, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.61-6.68 (m, 5H), 7.09-7.16 (m, 2H), 9.28 (s-breit, 1H), 9.32 (s-breit, 1H).

Intermediat 4-9

9-(5-Hydroxypentyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

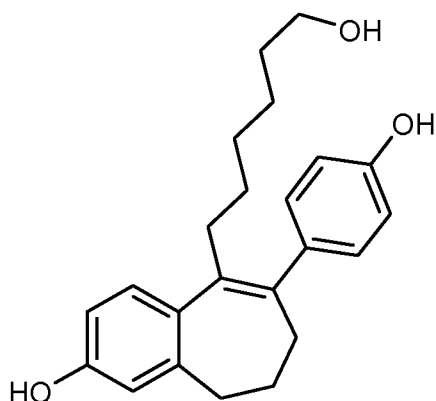


3.4 g (9.28 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 3.51 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es wurden 2.12 g (68% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.08-1.26 (m, 4H), 1.32 (mc, 2H), 1.97-2.11 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.58 (mc, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.74 (mc, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.10 (d, 1H).

Intermediat 5-9

9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

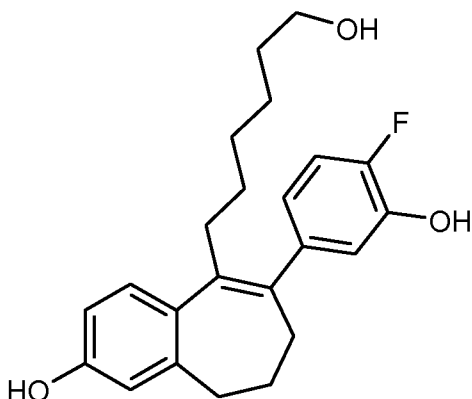


4.19 g (11.01 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 4.17 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1 und 2:3) gereinigt. Es fielen 3.48 g (90% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.05-1.25 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 6.59-6.70 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.10 (d, 1H).

5 **Intermediat 6-9**

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

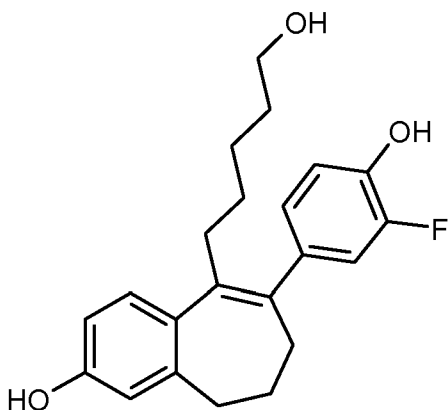


6.5 g (16.31 mmol) 6-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 6.17 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Diisopropylether versetzt, im Tiefkühlschrank über Nacht aufbewahrt, abgesaugt und über Nacht im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 1.55 g (25% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen. Die Mutterlauge wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 4:6) chromatographiert. Es wurden 4.35 g (72% d. Th) eines weißen Produktes gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.05-1.26 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 4H), 2.37 (mc, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 6.58-6.70 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H).

20 **Intermediat 7-9**

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

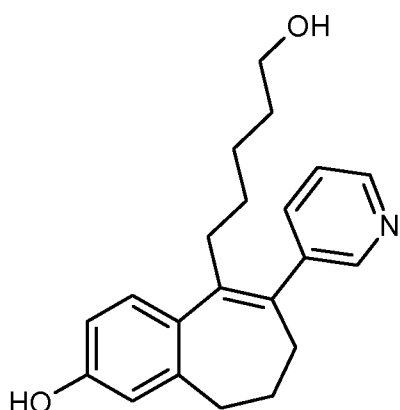


4.58 g (11.91 mmol) 5-[8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 4.62 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es fielen 2.9 g (68% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.07-1.40 (m, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.11 (d, 1H).

Intermediat 8-9

9-(5-Hydroxypentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

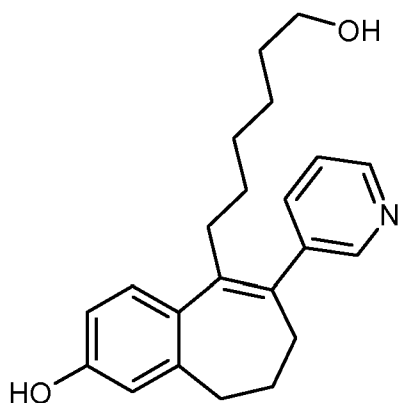


5.4 g (16.00 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 3.02 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether versetzt, abgesaugt und über Nacht im Trockenschrank getrocknet. Es fielen 3.35 g (68% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.94-1.23 (m, 6H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.27 (mc, 2H), 2.52 (mc, 2H), 3.19 (mc, 2H), 4.21 (t, 1H), 6.58-6.69 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 8.39-8.51 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

Intermediat 9-9

9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

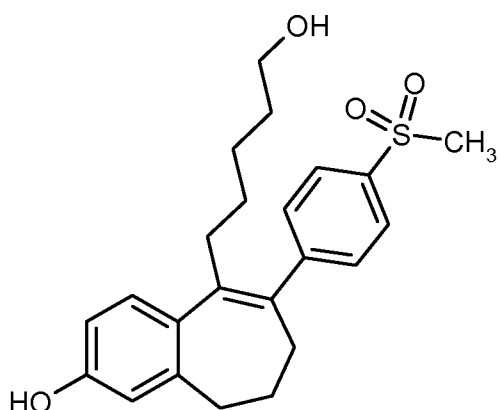


5.1 g (14.51 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 2.74 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde in Diisopropylether und Diethylether gerührt, abgesaugt und getrocknet. Es fielen 1.85 g (38% d. Th.) Produkt an.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93-1.27 (m, 8H), 1.88-2.07 (m, 4H), 2.27 (mc, 2H), 2.52 (t, 2H), 3.22 (mc, 2H), 4.22 (t, 1H), 6.59-6.67 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 8.39-8.47 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

Intermediat 10-9

- 10 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

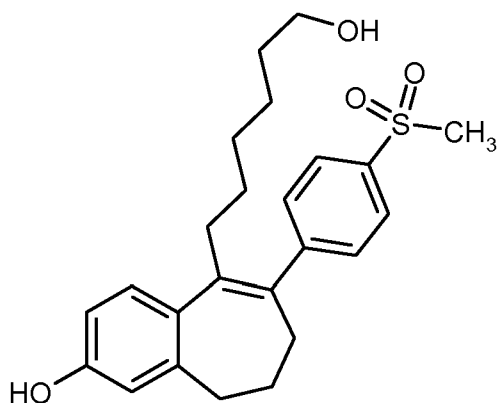


3.7 g (8.93 mmol) 5-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 3.38 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1 und 2:3) gereinigt. Es fielen 1.18 g (33% d. Th.) Produkt an.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.03-1.26 (m, 6H), 1.98-2.11 (m, 4H), 2.33 (mc, 2H), 2.57 (mc, 2H), 3.18-3.27 (m, 5H), 4.21 (t, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.34 (s, 1H).

20 Intermediat 11-9

9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

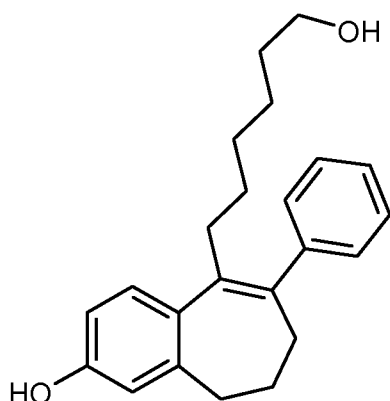


2.8 g (6.53 mmol) 6-[8-(4-Mesyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 2.47 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1 und 1:4) gereinigt. Es fielen 0.63 g (23% d. Th.) Produkt an.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.06-1.29 (m, 6H), 1.40 (mc, 2H), 1.76 (s-breit, 1H), 2.00-2.17 (m, 4H), 2.34 (mc, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 6.32 (s-breit, 1H), 6.72-6.81 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

Intermediat 12-9

- 10 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

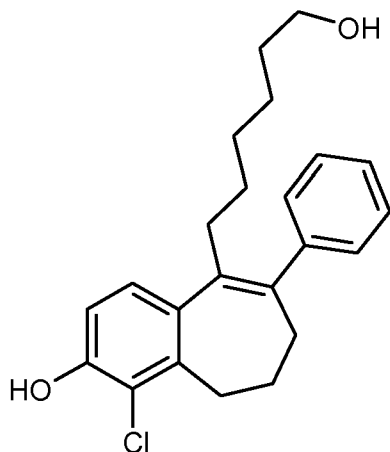


8.75 g (24.96 mmol) 6-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hexan-1-ol und 9.45 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert und bei 40 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Es wurden 5.6 g (67% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.95-1.27 (m, 8H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.49-2.56 (m, 2H), 3.22 (mc, 2H), 4.20 (t, 1H), 6.59-6.66 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 9.26 (s, 1H).

20 Intermediat 13-9

4-Chlor-9-(6-hydroxyhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



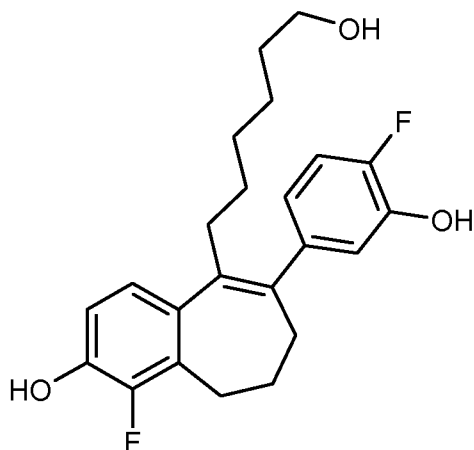
12.5 g (32.47 mmol) 6-(4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hexan-1-ol und 6.145 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Dichlormethan, 5 Dichlormethan-Methanol 97:3 und 95:5) gereinigt. Es wurden 8.2 g (68% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.10-1.28 (m, 6H), 1.42 (mc, 2H), 2.04-2.19 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H).

10

Intermediat 14-9

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

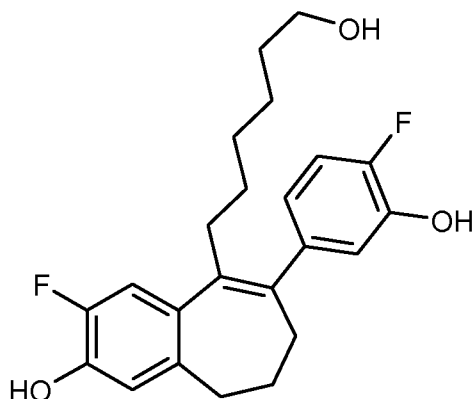


5.4 g (12.96 mmol) 6-[4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-2 umgesetzt, wobei jedoch jeweils 4 Äquivalente Bortribromid und 2,6-Dimethylpyridin eingesetzt wurden. Nachdem Ausgießen in Eis/Wasser wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 3.8 g (75% 15 d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98-1.14 (m, 6H), 1.17-1.26 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 4H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.58 (mc, 2H), 3.23 (t, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 6.74-6.82 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.81 (s, 1H).

5 **Intermediat 15-9**

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

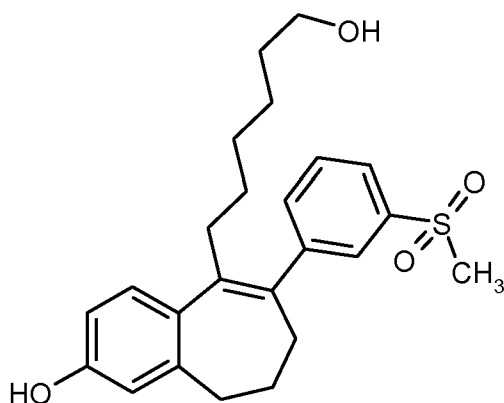


6.3 g (15.13 mmol) 6-[2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-2
10 umgesetzt, wobei jedoch jeweils 4 Äquivalent Bortribromid und 2,6-Dimethylpyridin eingesetzt wurden. Nach dem Ausgießen in Eis/Wasser wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Ethylacetat aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 3.46 g (59% d. Th.) Produkt gewonnen. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt und verworfen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform
15 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 1.25 g (21% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.95-1.15 (m, 6H), 1.16-1.28 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 4H), 2.21-2.32 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 6.57 (ddd, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 2H), 9.68 (s,
20 1H), 9.77 (s, 1H).

Intermediat 16-9

9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-mesyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



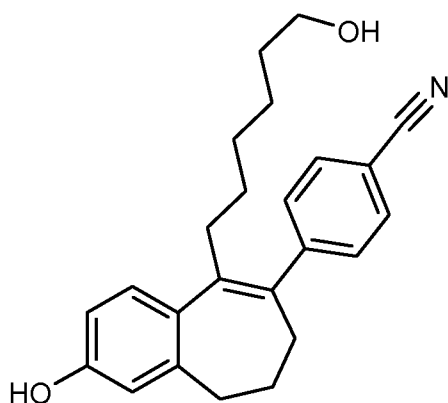
Eine Mischung aus 521 mg (1.22 mmol) 6-[8-(4-Mesyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol in 6 ml Dichlormethan wurde mit einem Eisbad abgekühlt und 4.25 ml 1M Bortribromidlösung in Dichlormethan zugegeben. Danach wurde bei einer

5 Temperatur von unter 5°C mit einer Lösung aus 496 Microliter 2,6-Lutidin in 2 ml Dichlormethan versetzt. Man rührte 2 h unter Eisbadkühlung und 18 h 45 min bei Raumtemperatur. Man goss auf Eiswasser, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, wusch mit Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Nach Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol) wurden

10 266 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. $C_{24}H_{30}O_4S$ (414.6). MS (ESIpos) gefundene Masse: 414.00.

Intermediat 17-9

4-[3-Hydroxy-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril



2.35 g 4-[9-(6-Hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril wurden analog umgesetzt. Nach säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat) wurden 818 mg 4-[3-Hydroxy-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril als Rohprodukt (gelblicher Schaum) erhalten. $C_{24}H_{27}NO_2$ (361.49). 1H -NMR (400 MHz, Chloroform-d): δ 1.08 – 1.26 (m), 1.38 – 1.47 (m), 2.06 – 2.16

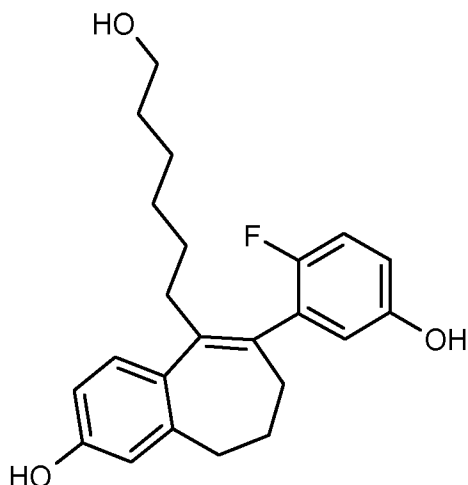
15

20

(m, 4H), 2.31 – 2.38 (m, 2H), 2.60 – 2.65 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.32 – 7.39 (m, 2H), 7.62 – 7.69 (m, 2H).

Intermediat 18-9

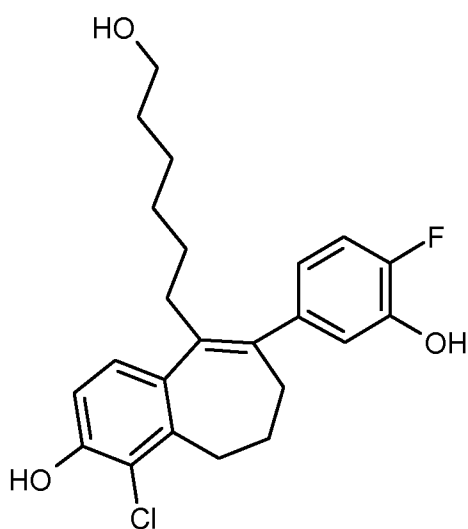
5 8-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



Ausgehend von 2.4 g 6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden analog umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan / Methanol) wurden 1.73 g (78% d.
10 Th.) der Titelverbindung erhalten. C₂₃H₂₇FO₃ (370.47). MS (ESIpos) gefundene Masse: 370.00.

Intermediat 19-9

4-Chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

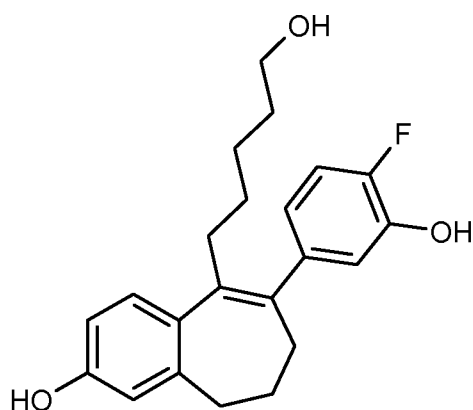


1.00 g 6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden analog umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an

Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) und nachfolgender Reinigung durch präparative HPLC (Säule XBridge, Firma Waters, Lösemittel Acetonitril / Wasser mit 0.1% Ameisensäure versetzt) wurden 316 mg der Titelverbindung erhalten. $C_{23}H_{26}ClFO_3$ (404.91). MS (ESIpos) gefundene Masse: 404.00. 1H -NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.96 – 1.29 (m, 8H), 1.82 – 2.04 (m, 4H), 2.26 – 2.37 (m, 2H), 2.70 – 2.82 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 4.0 – 4.4 (breites s.), 6.55 – 6.63 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 – 7.12 (2H), 9.7 – 10.1 (breites s.).

Intermediat 20-9

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



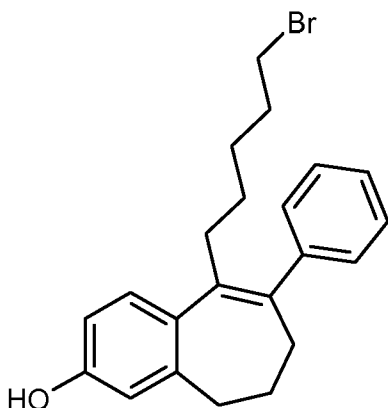
10.6 g 5-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol (Rohprodukt) wurden mit Bortribromid in Gegenwart von Lutidin analog umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 2.17 g der Titelverbindung. $C_{22}H_{25}FO_3$ (356.44). MS (EI+): mass found 356 [100]. 1H -NMR (600 MHz, DMSO d_6): δ 1.05 – 1.66 (m, 4H), 1.21 (quint. 2H), 1.92- 1.97 (m, 2H), 1.99 – 2.05 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.51 – 2.55 (m, verdeckt durch Wassersignal), 3.24 (t, 2H), 4.17 – 4.31 (breites s., 1H), 6.60 – 6.68 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.22 – 9.35 (breites s., 1H), 9.69 – 9.83 (breites s., 1H).

Intermediate 10

Allgemeine Vorschrift 10 für die Herstellung von 10 unter Schutzgasatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss: 1 g Alkohol wurde in ca. 13-33 ml Dichlormethan, einem Gemisch aus Dichlormethan und Tetrahydrofuran oder reinem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0-5 °C wurden 1.5-1.6 Äquivalente Triphenylphosphin und 1.5-1.6 Äquivalente Tetrabromkohlenstoff portionsweise zugegeben. Bei 3-5 °C wurde 2-3 Stunden nachgerührt, wenn es nicht anders beschrieben ist. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan oder Methyl-tert-butylether verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Anschließend wurde über Kieselgel 60 chromatographiert.

Intermediat 1-10

9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

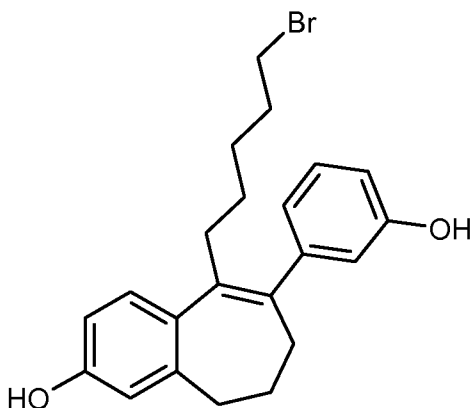


5 3.3 g (10.23 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.11 g Triphenylphosphin und 5.19 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) gereinigt. Der Rückstand wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es fielen 3.50 g (89% d. Th.) Produkt an.

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.04-1.21 (m, 4H), 1.52 (mc, 2H), 1.90-2.07 (m, 4H), 2.29 (mc, 2H), 2.52 (mc, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H und Wasser), 6.58-6.67 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 2H), 9.27 (s, 1H).

Intermediat 2-10

15 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

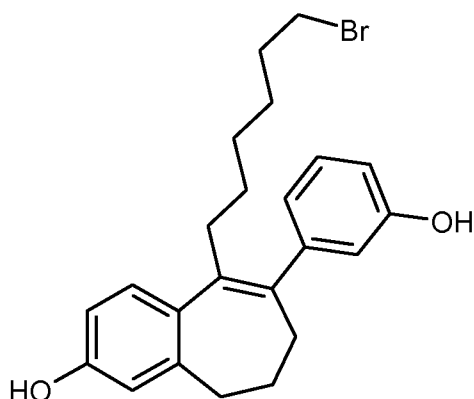


4 g (11.82 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.74 g Triphenylphosphin und 6 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) gereinigt. Es wurden 3.95 g (83% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09-1.24 (m, 4H), 1.58 (mc, 2H), 1.92-2.08 (m, 4H), 2.34 (mc, 2H), 2.54 (mc, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.61-6.68 (m, 5H), 7.10-7.18 (m, 2H), 9.26 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

5 Intermediat 3-10

9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

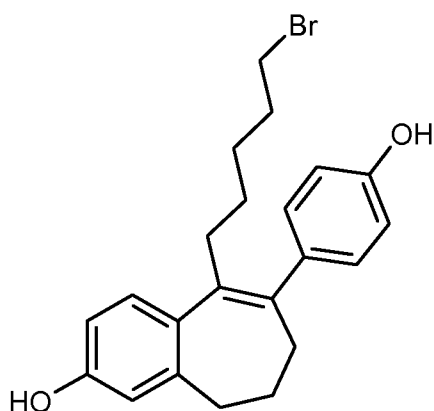


4 g (11.35 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.55 g Triphenylphosphin und 5.76 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) gereinigt. Es wurden 3.12 g (66% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.02-1.21 (m, 6H), 1.63 (mc, 2H), 1.91-2.07 (m, 4H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.54 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.60-6.68 (m, 5H), 7.09-7.18 (m, 2H), 9.26 (s-breit, 1H), 9.31 (s-breit, 1H).

Intermediat 4-10

9-(5-Brompentyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



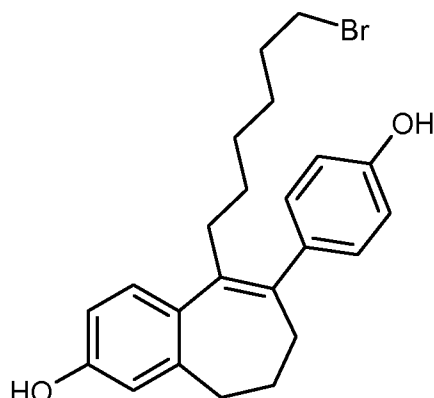
2.0 g (5.91 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 2.371 g Triphenylphosphin und 2.998 g Tetrabrommethan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt

und noch 2.7 g Triphenylphosphin und 3 g Tetrabrommethan zugegeben. Nach weiteren 24 Stunden wurde aufgearbeitet. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 gereinigt. Es wurden 1.20 g (51% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.06-1.20 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

Intermediat 5-10

9-(6-Bromhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

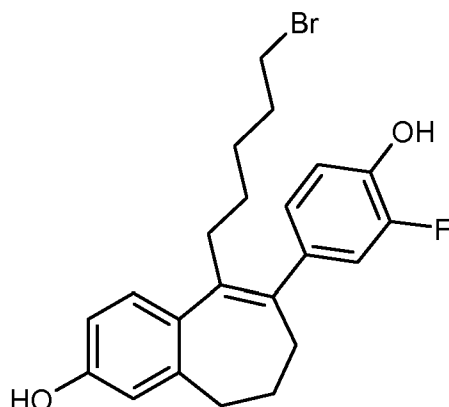


3.45 g (9.79 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 3.93 g Triphenylphosphin und 4.97 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2 und 1:1) gereinigt. Es fielen 2.462 g (61% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.04-1.26 (m, 6H), 1.65 (mc, 2H), 1.97-2.13 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H und Methanol-Signal), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.10 (d, 1H).

Intermediat 6-10

9-(5-Brompentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

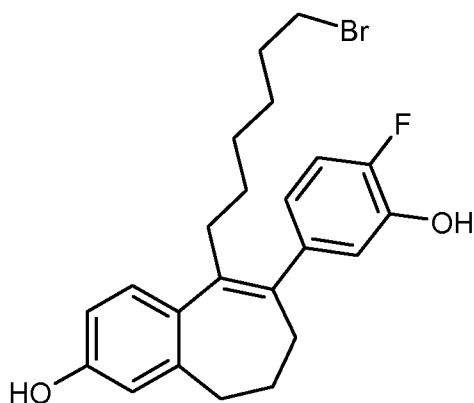


420 mg (1.18 mmol) 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 598 mg Triphenylphosphin und 473 mg Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Nach 3 Stunden wurde noch einmal die gleichen Mengen an Reagenzien zugegeben und am nächsten Morgen aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1) gereinigt. Es fielen 177 mg (36% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.12-1.31 (m, 4H), 1.62 (mc, 2H), 1.97-2.15 (m, 4H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 6.62-6.69 (m, 2H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.11 (d, 1H).

Intermediat 7-10

9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

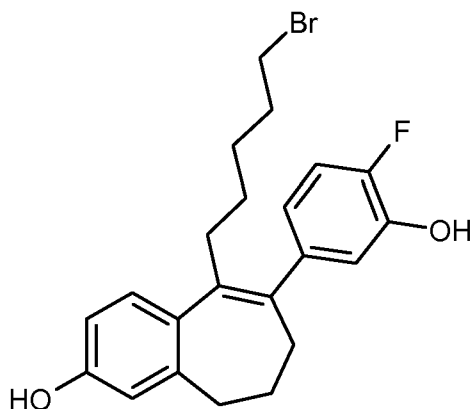


4.35 g (11.74 mmol) 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.71 g Triphenylphosphin und 5.96 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) chromatographiert. Der Rückstand wurde mit Hexan-Diisopropylether ausgerührt, abgesaugt und im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Es wurden 3.85 g (81% d. Th.) weißes Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.05-1.20 (m, 6H), 1.63 (mc, 2H), 1.95 (t, 2H), 2.02 (mc, 2H), 2.33 (mc, 2H), 2.53 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 6.60-6.67 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).

Intermediat 8-10

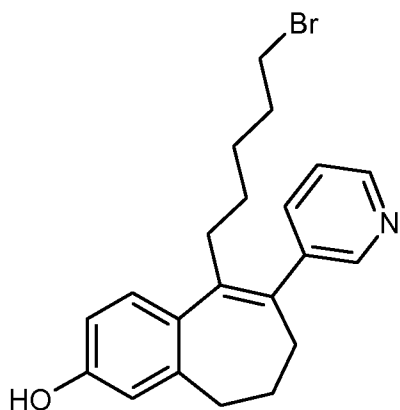
9-(5-Brompentyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



6.85 g 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 in Tetrahydrofuran umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 6.25 g (78% d. Th.) der Titelverbindung. $C_{22}H_{24}BrFO_2$ (419.34). 1H -NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.04 – 1.22 (m, 4H), 1.54 (quint., 2H), 1.86 – 2.02 (m, 4H), 2.25 – 2.34 (m, 2H), 3.23 – 3.37 (m, zum Teil verdeckt durch Wassersignal), 6.55 – 6.65 (m, 3H), 6.73 – 6.80 (m 1H), 7.01 – 7.13 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

Intermediat 9-10

9-(5-Brompentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

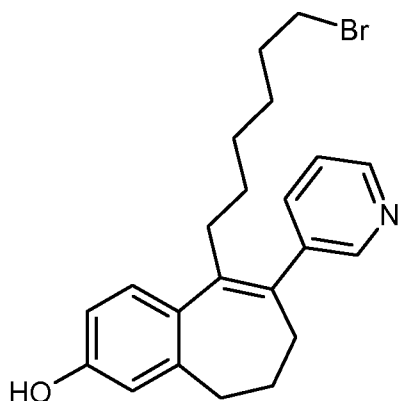


3 g (9.28 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 3.72 g Triphenylphosphin und 4.71 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt, wobei 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde. Der Rückstand wurde auf Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1 und 8:2) gereinigt. Es wurden 2.0 g (56% d. Th.) Produkt isoliert.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.05-1.27 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.95-2.13 (m, 4H), 2.33 (mc, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H und Wasser), 6.65-6.71 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.45-8.52 (m, 2H), 9.37 (s, 1H).

Intermediat 10-10

9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

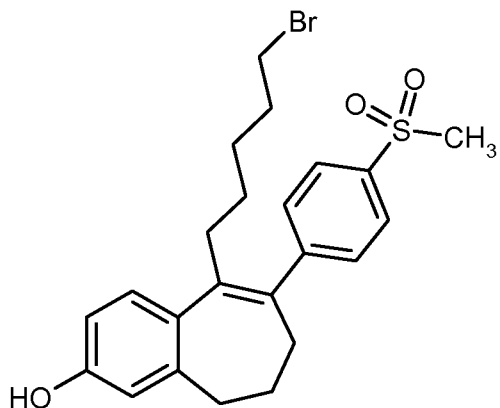


1.85 g (5.48 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 2.2 g Triphenylphosphin und 2.78 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt, wobei 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 90:10 und 85:15) gereinigt. Es wurden 1.05 g (48% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.97-1.17 (m, 6H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 4H), 2.27 (mc, 2H), 2.52 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.60-6.67 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.62 (dt, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 9.33 (s, 1H).

Intermediat 11-10

9-(5-Brompentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

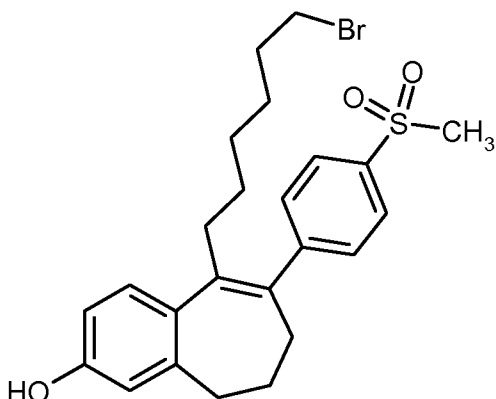


1.1 g (2.75 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 1.1 g Triphenylphosphin und 1.39 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1) chromatographiert. Es fielen 1.14 g (90% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.17-1.29 (m, 4H), 1.66 (mc, 2H), 2.08-2.17 (m, 4H), 2.37 (mc, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 4.86 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 2H).

Intermediat 12-10

9-(6-Bromhexyl)-8-(4-mesyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

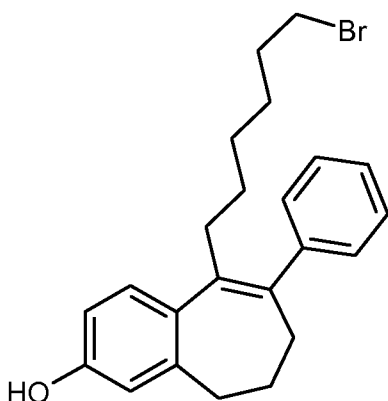


0.6 g (1.45 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(4-mesyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 0.58 g Triphenylphosphin und 0.73 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel KP-SIL (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) chromatographiert. Es fielen 0.285 g (41% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.08-1.35 (m, 6H), 1.71 (mc, 2H), 2.07-2.18 (m, 4H), 2.35 (mc, 2H), 2.64 (mc, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.94 (s-breit, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.93 (mc, 2H).

Intermediat 13-10

9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

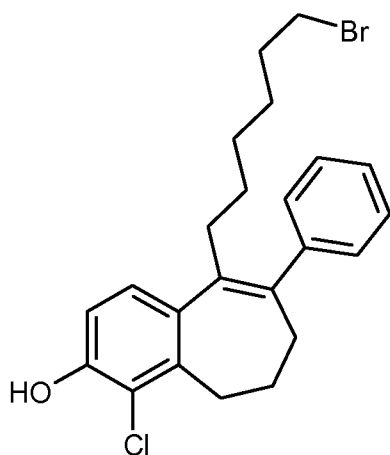


5.6 g (16.64 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 6.68 g Triphenylphosphin und 8.44 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 5.79 g (87% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.06-1.30 (m, 6H), 1.64-1.76 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.64 (mc, 2H), 3.29 (t, 2H), 4.69 (s, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H).

5 Intermediat 14-10

9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

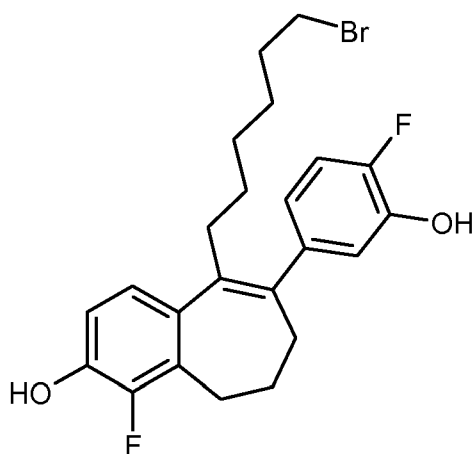


4.80 g (12.94 mmol) 4-Chlor-9-(6-hydroxyhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 5.19 g Triphenylphosphin und 6.57 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 4.61 g (82% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.07-1.30 (m, 6H), 1.71 (quin, 2H), 2.03-2.20 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 5.63 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H).

Intermediat 15-10

9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol I:

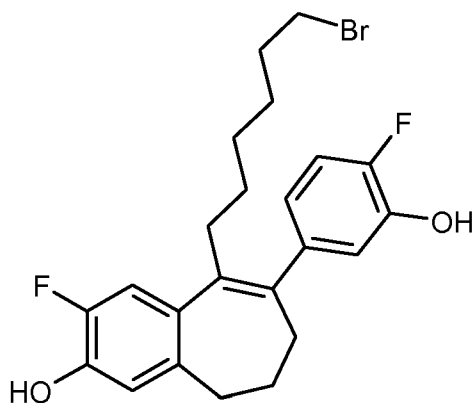


3.6 g (9.27 mmol) 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 3.72 g Triphenylphosphin und 4.70 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 3.2 g (77% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.09-1.30 (m, 6H), 1.72 (quin, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 5.09-5.13 (m, 2H), 6.71 (ddd, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H).

10 Intermediat 16-10

9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

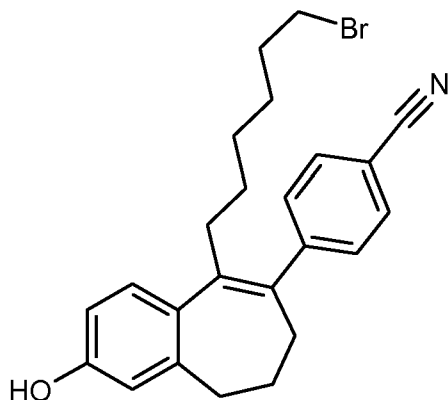


5.1 g (13.13 mmol) 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 5.61 g Triphenylphosphin und 7.1 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt, jedoch wurde Ethylacetat zum Verdünnen genommen. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) chromatographiert. Es wurden 4.8 g (81% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.10-1.31 (m, 6H), 1.72 (quin, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 5.05 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 6.70 (ddd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.98-7.09 (m, 2H).

Intermediat 17-10

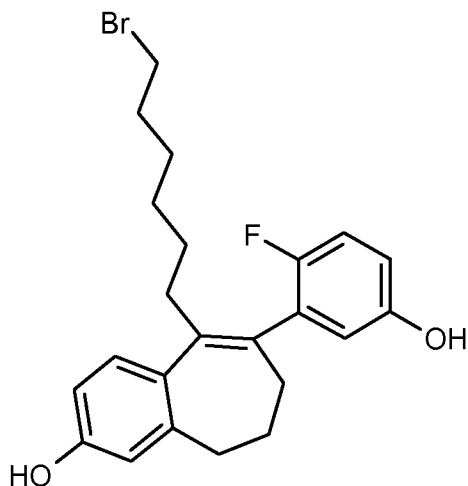
4-[9-(6-Bromhexyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril



Ausgehend von 814 mg 4-[3-Hydroxy-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt) erhielt man analog nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) und präparativer HPLC (Säule Chiralpak AD-H 5µm 250x20 mm, Hexan / 2-Propanol 80:20 + 0.1% Diethylamin) 525 mg 4-[9-(6-Bromhexyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt). ¹H-NMR (ausgewählte Signale, 400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.53 – 1.63 (m, 2H), 2.24 – 2.31 (m, 2H), 2.49 – 2.55 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.61 – 6.66 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.34 (s, 1H).

10 Intermediat 18-10

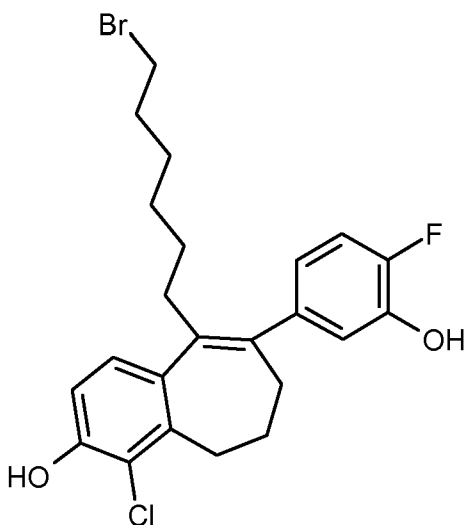
9-(6-Bromhexyl)-8-(2-fluor-5-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



1.7 g 4-Fluor-3-[9-(6-hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]phenol wurden analog zur allgemeinen Vorschrift 10 mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in einer Mischung aus THF (2 ml) und Dichlormethan (50 ml) umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 1.75 g der Titelverbindung verunreinigt mit 9-(6-Chlorhexyl)-8-(2-fluor-5-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol. C₂₃H₂₆BrFO₂ (433.37). MS (ESIpos) mass found: 433.00. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.95 – 2.05 (m, 2H), 2.18 – 2.27 (m, 2H), 2.49 – 2.55 (m, 2H), 3.36 (t), 6.53 – 6.57 (m, 1H), 6.59 – 6.66 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 9.28 – 9.31 (m, 1.6H).

Intermediat 19-10

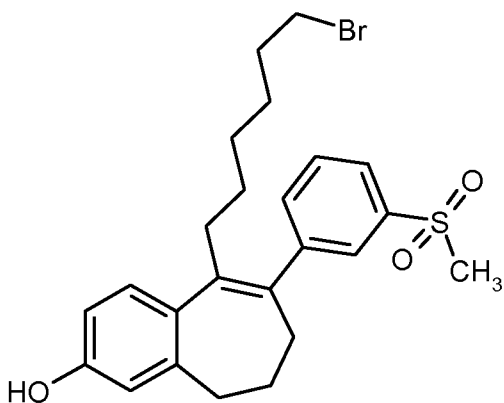
9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



- 5 300 mg 4-Chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in THF analog zur allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat) 350 mg der Titelverbindung. C₂₃H₂₅BrClFO₂ (467.81). MS (ESIpos) mass found: 667.00. ¹H-NMR (300
- 10 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 – 1.27 (m), 1.41 – 1.68 (m), 1.74 – 1.92 (m), 1.92 – 2.06 (m), 2.25 – 2.38 (m, 2H), 2.67 – 2.87 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 6.56 – 6.64 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 – 7.13 (2H), 9.78 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

15 **Intermediat 20-10**

9-(6-Bromhexyl)-8-(3-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



- 266 mg 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol in 5 ml Dichlormethan wurden analog zur allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan / Ethylacetat) erhielt man 276 mg der
- 20

Titelverbindung als Rohprodukt. $C_{24}H_{29}BrO_3S$ (477.5); MS (ESIpos) mass found: 477.00. 1H -NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, Chloroform d_1): δ 2.07 – 2.17 (m, 4H), 2.29 – 2.40 (m, 2H), 2.69 – 2.71 (m, 2H), 3.20 (t), 6.71 – 6.81 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.81 – 7.87 (m, 2H).

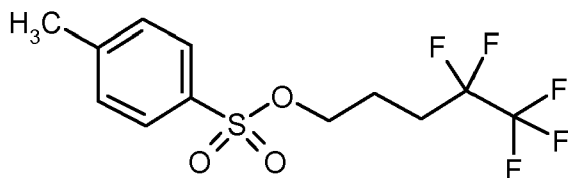
5

Intermediate 12

Allgemeine Vorschrift 12 für die Herstellung von 12 unter Feuchtigkeitsausschluss: 1 Moläquivalent Alkohol wurde in 5 Moläquivalenten Pyridin gelöst und bei 0-5 °C mit 1.1 Moläquivalenten Tosylchlorid versetzt. Anschließend wurde 2.5 Stunden bei 0 °C und 1-2 Stunden oder über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Mischung aus Eiswasser und konzentrierter Schwefelsäure (10 ml : 1 ml) eingerührt. Hierbei wurden je 10 ml Pyridin 29-53 ml Wasser als Basis genommen. Es wurde dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Intermediat 1-12

4,4,5,5,5-(Pentafluoropentyl)-4-methylbenzolsulfonat

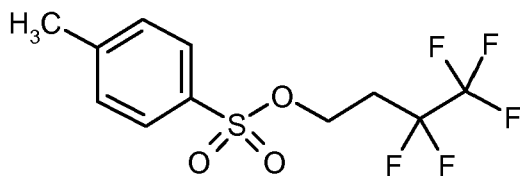


40 g (224.6 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluoropentan-1-ol wurden mit 47.04 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 12 umgesetzt. Es wurden 39.5 g (53% d. Th.) Produkt gewonnen.

1H -NMR (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.90-2.00 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

Intermediat 2-12

3,3,4,4,4-(Pentafluorbutyl)-4-methylbenzolsulfonat



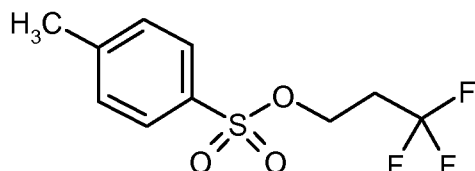
19.82 g (120.8 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-1-ol wurden mit 25.33 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 12 umgesetzt. Es wurden 27.5 g (72% d. Th.) Produkt gewonnen.

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.40-2.54 (m, 5H), 4.28 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.80 (dt, 2H).

Intermediat 3-12

5 3,3,3-(Trifluorpropyl)-4-methylbenzolsulfonat



25.5 g (223.5 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol wurden mit 45.93 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 12 umgesetzt. Es wurden 47.26 g (80% d. Th.) Produkt gewonnen.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.43-2.59 (m, 5H), 4.22 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.80 (dt, 2H).

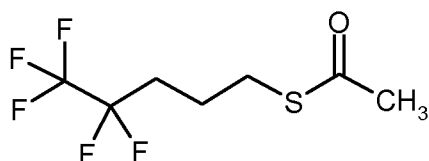
Intermediate 13

Allgemeine Vorschrift 13 für die Herstellung von 13: 1 Moläquivalent Tosylat/Iodid/Chlorid wurde mit 1.63 Moläquivalenten Kaliumthioacetat in Aceton (5.1-8.1 ml Aceton pro g Substanz) 3-3.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser gegeben. Es wurde dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und einmal oder zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Allgemeine Vorschrift 13a für die Herstellung von 13: 1 Moläquivalent Halogenid wurde mit 1.63 Moläquivalenten in Kaliumthioacetat in Aceton (5.1-8.1 ml Aceton pro g Substanz) 3-3.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem Abkühlen wurde abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Es wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Intermediat 1-13

S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat



30 155 g (466.5 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 86.92 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Der Rückstand

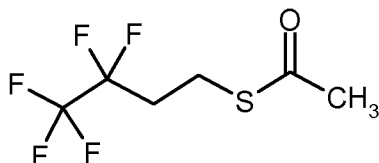
wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 170 °C wurden 84.3 g (77% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.82-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.95 (t, 2H).

5

Intermediat 2-13

S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)thioacetat

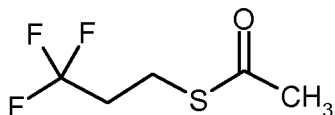


35.6 g (111.9 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 20.82 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 70 °C wurden 16.6 g (67% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.24-2.44 (m, 5H), 3.07 (mc, 2H).

15 **Intermediat 3-13**

S-(3,3,3-Trifluorpropyl)thioacetat

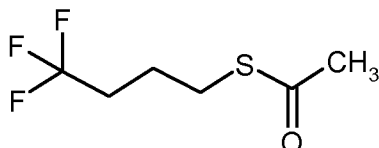


44.88 g (167.3 mmol) 3,3,3-Trifluorpropyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 31.18 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 135-137 °C wurden 20.71 g (72% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.33-2.45 (m, 5H), 3.03 (mc, 2H).

Intermediat 4-13

S-(4,4,4-Trifluorbutyl)thioacetat



125 g (0.525 mol) 1,1,1-Trifluor-4-iodbutan wurden mit 97.8 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13a umgesetzt. Es wurde bei 95 mbar destilliert. Die erste Fraktion enthielt 36.57 g (37% d. Th.; 35-95 °C) und die zweite Fraktion 48.02 g (49% d. Th.; 95-98 °C).

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.81-1.90 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, 2H).

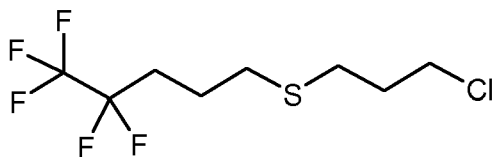
Intermediate 14

- 5 Allgemeine Vorschrift 14 für die Herstellung von 14: 1 Moläquivalent Thioacetat wurde zu 1.1-2.0 Moläquivalenten einer 30%igen Natriummethylatlösung in Methanol unter Eisbadkühlung zugetropft. Es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur zu 1.3-2 Moläquivalenten 1-Brom- ω -chloralkan in Methanol (1.2-1.7 ml pro g Halogenid) zugetropft. Es wurde 2-4 Stunden bei
- 10 Raumtemperatur nachgerührt. Es wurde Diethylether oder Methyl-tert-butylether zugegeben, die Phasen wurden separiert und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, wenn notwendig mit gesättigter Natriumchloridlösung, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde fraktioniert über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert.

15

Intermediat 1-14

(3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid

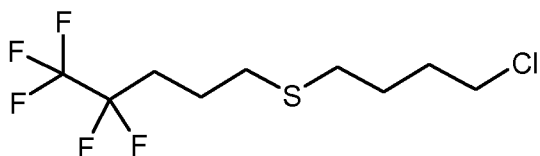


- 132 g (558.54 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 131.97 g (558.84 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 126 g (83% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p18\text{ mbar}} = 117\text{ }^\circ\text{C}$.
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.85-1.94 (m, 2H), 2.04 (quin, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

Intermediat 2-14

(4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid

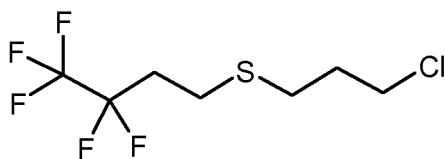


- 30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 32.67 g (190.51 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 32.28 g (89% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p3.6\text{ mbar}} = 110-112\text{ }^\circ\text{C}$.
- 30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.74-1.86 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 4H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 4H), 3.61 (t, 2H).

Intermediat 3-14

(3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfid



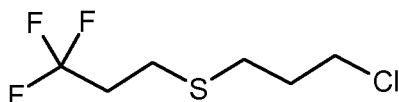
- 5 16.6 g (74.72 mmol) S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)thioacetat in 10 ml Methanol wurden mit 14.7 ml (149.43 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 17.6 g (92% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p55 \text{ mbar}} = 70^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 2.05$ (quin, 2H), 2.24-2.44 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

10

Intermediat 4-14

(3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid



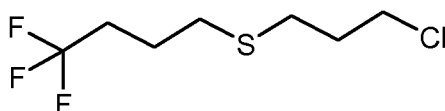
- 15 40 g (232.33 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)thioacetat in 60 ml Methanol wurden mit 47.55 g (302.03 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum mit einer Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Es wurden 36.5 g (76% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p10 \text{ mbar}} = 75^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 2.05$ (quin, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

20

Intermediat 5-14

(3-Chlorpropyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfid



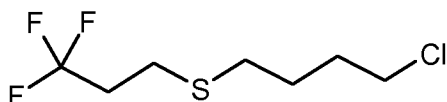
- 25 3.0 g (16.11 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)thioacetat in 10 ml Methanol wurden mit 5.07 g (32.22 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es wurden 3.7 g (104% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.82$ -1.91 (m, 2H), 2.04 (quin, 2H), 2.16-2.33 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

30

Intermediat 6-14

(4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid



19.3 g (0.112 mol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)thioacetat in 30 ml Methanol wurden mit 24.99 g (0.146 mol) 1-Brom-4-chlorbutan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt.

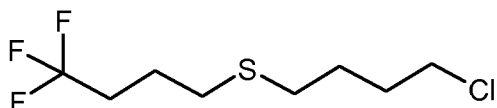
5 Das Lösungsmittel wurde bei 150 mbar und 40 °C abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit einer Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert. Es wurden 18.5 g (75% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p3\text{mbar}} = 85\text{ °C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.72\text{--}1.82$ (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.57 (t, 2H).

10

Intermediat 7-14

(4-Chlorbutyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfid



6.0 g (32.2 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)thioacetat in 20 ml Methanol wurden mit 6.08 g (35.4 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan in 20 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es verblieben 7.0 g (93% d. Th.) Produkt.

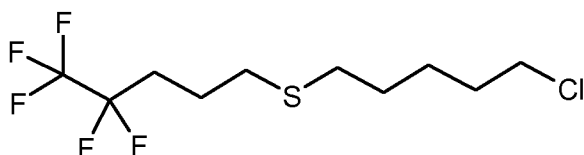
15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.71\text{--}1.80$ (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.52-2.61 (m, 4H), 3.56 (t, 2H).

20

Intermediat 8-14

(5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid



30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 25.1 ml (190.51 mmol) 1-Brom-5-chlorpentan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 32.78 g (86% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p3.8\text{ mbar}} = 124\text{--}125\text{ °C}$.

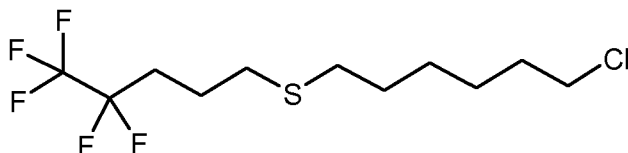
25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.48\text{--}1.68$ (m, 4H), 1.74-1.94 (m, 4H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.54 (t, 2H).

Intermediat 9-14

(6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid

30



30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 38.01 g (190.51 mmol) 1-Brom-6-chlorhexan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 34.71 g (87% d. Th.) Produkt gewonnen. $K_{p3.2 \text{ mbar}} = 134\text{-}136^\circ\text{C}$.

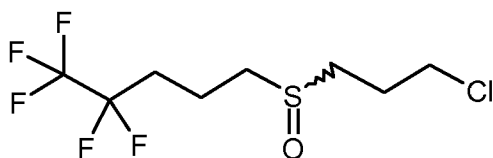
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.40\text{-}1.57$ (m, 4H), 1.65 (mc, 2H), 1.77-1.99 (m, 4H), 2.11-2.32 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.58 (t, 2H).

Intermediate 16

- Allgemeine Vorschrift 16 für die Herstellung von 16: 1 Moläquivalent Thioether wurde in Aceton (1 g Substanz in 7.3-11.2 ml), Methanol (1 g Substanz in 4.3-6.7 ml) und Wasser (2 ml Wasser pro 1 g Natriummetaperiodat) gelöst und mit 1.1 Moläquivalenten Natriummetaperiodat versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur 24-60 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und gut mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockene eingengt, der Rückstand wurde in Methyl-tert-butylether gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Intermediat 1-16

(*RS*)-(3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid

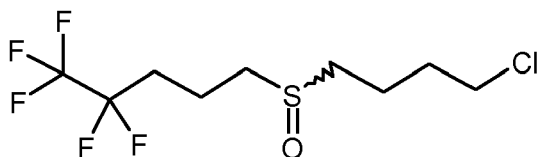


- 20 18 g (66.5 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 17.3 g (91% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 2.15\text{-}2.41$ (m, 6H), 2.75-3.01 (m, 4H), 3.69-3.83 (m, 2H).

25

Intermediat 2-16

(*RS*)-(4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid

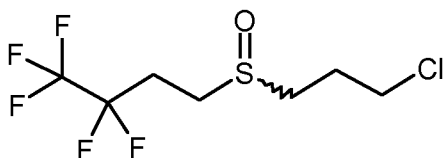


13 g (45.66 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 12.77 g (93% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.90-2.12 (m, 4H), 2.15-2.41 (m, 4H), 2.68-2.90 (m, 4H), 3.62 (t, 2H).

Intermediat 3-16

(*RS*)-(3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfoxid

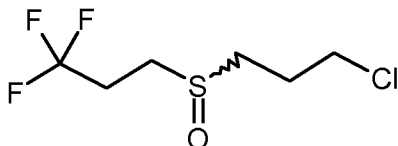


5.02 g (19.56 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Es wurden 4.8 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.31 (quin, 2H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 4H), 3.66-3.78 (m, 2H).

Intermediat 4-16

(*RS*)-(3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid

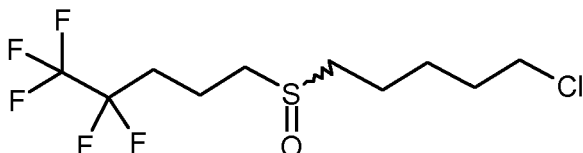


18 g (87.1 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt.. Es wurden 17.5 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.25-2.36 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H).

Intermediat 5-16

(*RS*)-(5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid

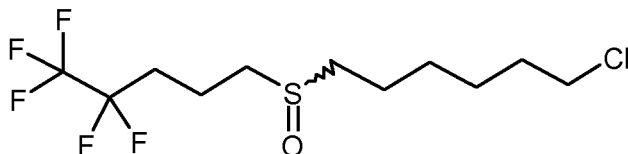


14 g (46.86 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 14.31 g (97% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.54-1.74 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.09-2.35 (m, 4H), 2.60-2.82 (m, 4H), 3.56 (t, 2H).

Intermediat 6-16

5 (RS)-(6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfoxid

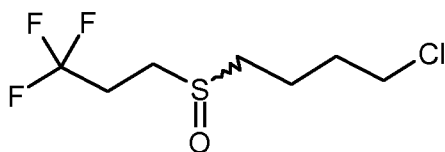


15 g (47.96 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 14.5 g (92% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.47-1.67 (m, 4H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.12-2.40 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

Intermediat 7-16

(RS)-(4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid



15 20.0 g (0.091 mol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Es wurden 19 g (95% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.88-2.05 (m, 4H), 2.55-2.95 (m, 6H), 3.55-3.62 (m, 2H).

20

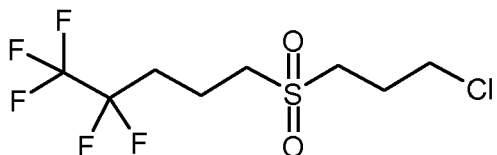
Intermediate 18

Allgemeine Vorschrift 18 für die Herstellung von 18: 1 Moläquivalent Thioether wurde in Chloroform gelöst. Auf dem Eisbad wurde meta-Chlorperbenzoesäure (ca. 80-90%ig) in Portionen so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 10 °C stieg. Es wurde 1.5-3
25 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt wurde. Überschüssige Persäure wurde durch Waschen mit 39%iger Natriumhydrogensulfidlösung reduziert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und/oder mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und/oder mit 2 M NaOH und gegebenenfalls mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

30

Intermediat 1-18

(3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon

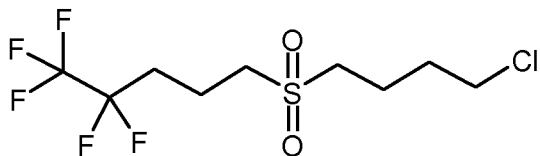


2.7 g (9.97 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden in 27 ml Chloroform mit 3.44 g (19.95 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 2.81 g (93% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.15-2.40 (m, 6H), 3.09 (t, 2H), 3.19 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H).

Intermediat 2-18

(4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon

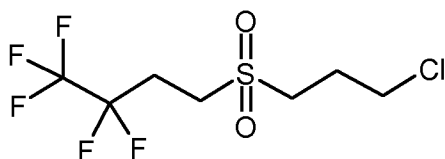


10 15 g (52.68 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid in 143 ml Chloroform wurden mit 27.27 g (158.05 mmol) entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 16.25 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.91-2.12 (m, 4H), 2.14-2.38 (m, 4H), 2.99-3.11 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

Intermediat 3-18

(3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfon

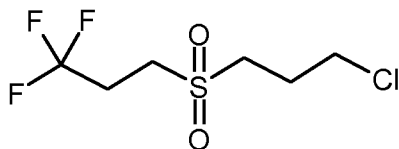


20 7 g (27.27 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfid in 75 ml Chloroform wurden mit 15.06 g (87.27 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 7.28 g (92% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 2.38 (mc, 2H), 2.54-2.75 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

Intermediat 4-18

(3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon

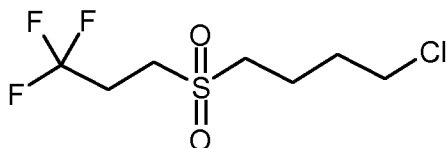


18.2 g (88.07 mmol) (3-Chloropropyl)(3,3,3-trifluoropropyl)sulfid in 300 ml Chloroform wurden mit 45.59 g (264.2 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Hexan verrührt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 20.6 g (98% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.32-2.40 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

Intermediat 5-18

10 (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluoropropyl)sulfon

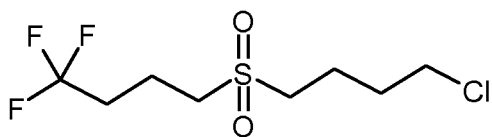


20.0 g (0.091 mol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluoropropyl)sulfid in 200 ml Chloroform wurden mit 46.92 g (0.272 mol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 22.5 g (98% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.91-2.14 (m, 4H), 2.60-2.78 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.15-3.24 (mc, 2H), 3.60 (t, 2H).

Intermediat 6-18

20 (4-Chlorbutyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfon

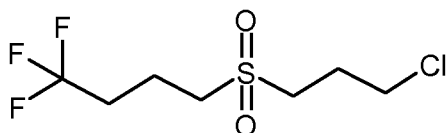


1 g (4.26 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfid in 10 ml Chloroform wurden mit 3 g (17.38 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 1.1 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.90-2.22 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

Intermediat 7-18

(3-Chlorpropyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfon



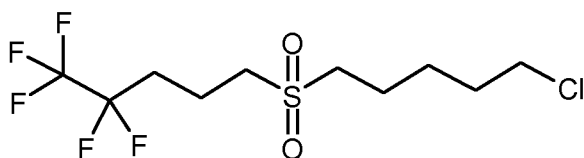
5 g (22.7 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfid in 53 ml Chloroform wurden mit 14.66 g (85.0 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt, jedoch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde mit

5 Pentan versetzt und abgesaugt. Es wurden 4.9 g (86% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.11-2.24 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 4H), 3.08 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H).

Intermediat 8-18

10 (5-Chlorpenty)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon

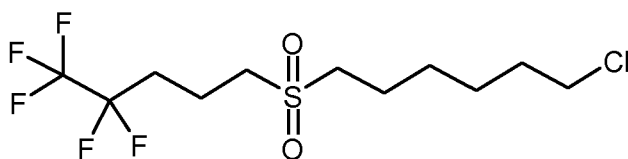


15 g (50.21 mmol) (5-Chlorpenty)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid in 135 ml Chloroform wurden mit 26 g (150.64 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 16.11 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

15 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.59-1.68 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.15-2.36 (m, 4H), 3.01 (mc, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.56 (t, 2H).

Intermediat 9-18

(6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon



20 15 g (47.96 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid in 130 ml Chloroform wurden mit 24.83 g (143.87 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 16.44 g (99% d. Th.) Produkt gewonnen.

25 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.45-1.55 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 4H), 2.15-2.36 (m, 4H), 3.00 (mc, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.54 (t, 2H).

Intermediate 15, 17, 19

Allgemeine Vorschrift 15-17-19-A für die Herstellung von 15-17-19: 1 Moläquivalent Chlorid wurde in Ethanol (1.7-5.5 ml pro g Chlorid) gelöst und mit einer 40%igen wässrigen

Methylaminlösung (12-18 ml pro g Chlorid) versetzt. Es wurde 4 Stunden bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde dreimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M NaOH gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

- 5 Allgemeine Vorschrift 15-17-19-B für die Herstellung von 15-17-19: 1 g Chlorid wurde in 10-25 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung gelöst und bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingeeengt.

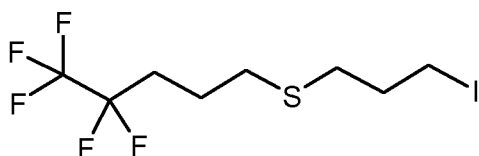
- 10 Allgemeine Vorschrift 15-17-19-C für die Herstellung von 15-17-19: 1 g Chlorid wurde in 7-14 ml Methanol gelöst und mit 1.05 Moläquivalenten Triethylamin und 2-5 Moläquivalenten Amin bei 60 °C gerührt. Alternativ konnte auch in der Mikrowelle gerührt werden. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung oder Wasser und 2 M Natronlauge versetzt und mit Dichlormethan oder Chloroform dreimal/viermal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden, falls notwendig, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

- 15 Allgemeine Vorschrift 15-17-19-D für die Herstellung von 15-17-19: 1 g Chlorid wurde in 10-67 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung gelöst und bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge auf pH >10 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen
20 Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Intermediat 1-15

Stufe A:

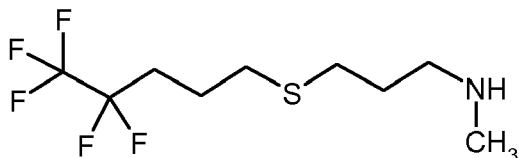
(3-Iodpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid



- 25 10 g (36.94 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfid wurden in 220 ml Methyläthylketon gelöst und mit 17.6 g (117.4 mmol) Natriumiodid versetzt. Es wurde 5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 13.32 g (99% d. Th.) Produkt an.
- 30 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.84-1.96 (m, 2H), 2.01-2.31 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 4H), 3.29 (t, 2H).

Stufe B:

N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin

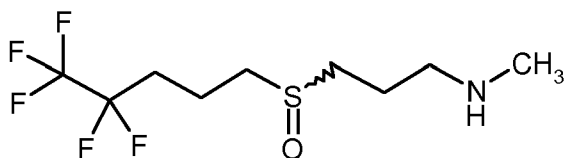


13.2 g (36.45 mmol) (3-Iodopropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfid wurden in 20 ml Ethanol
 5 und 140 ml 40%ige wässrige Methylaminlösung gelöst. Es wurde 4 Stunden bei 40 °C im
 Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde dreimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert.
 Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 1 M Natriumhydroxid gewaschen,
 über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel:
 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen
 10 5.15 g (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.78-1.93 (m, 4H), 2.05-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H),
 2.58 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.74 (t, 2H).

Intermediat 1-17

N-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin

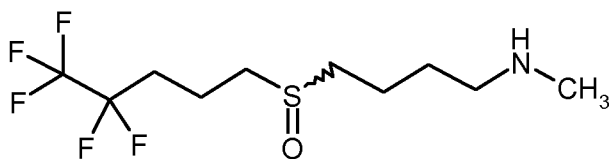


30 g (104.6 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfoxid wurden entsprechend
 der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über
 Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 1:1 und Methanol)
 20 gereinigt. Es fielen 12.84 g (44% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.12 (s-br, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 4H),
 2.43 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 6H).

Intermediat 2-17

N-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin



14 g (46.56 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfoxid wurden entsprechend
 der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel:

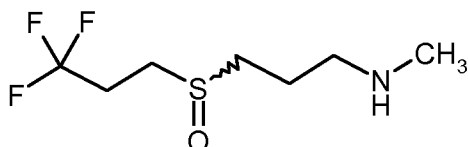
Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 12.09 g (88% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.56-1.93 (m, 4H), 1.96-2.36 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.60-2.83 (m, 6H).

5

Intermediat 3-17

N-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin



10

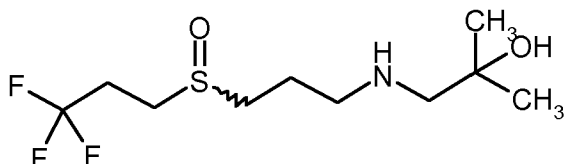
4.2 g (18.86 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 2Vol.% und 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 1.86 g (45% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.72-1.88 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 3H), 2.54-2.92 (m, 7H), 2.96-3.06 (m, 1H).

15

Intermediat 4-17

2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol



20

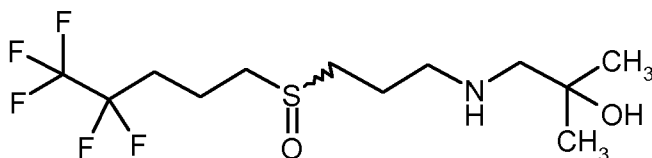
4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid und 5.61 ml 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 2.2 g (44% d. Th.) Produkt an.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.23 (s, 6H), 2.09 (quin, 2H), 2.58-2.78 (m, 4H), 2.84-3.06 (m, 5H), 3.12 (ddd, 1H).

Intermediat 5-17

2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol



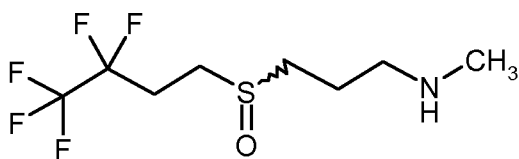
6.126 g (21.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfoxid und 4.84 g (54.3 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 5 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% und 10Vol.%

33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 2.3 g (31% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.18 (s, 6H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 4H), 2.56 (AB, 2H), 2.69-2.88 (m, 6H).

Intermediat 6-17

N-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propan-1-amin

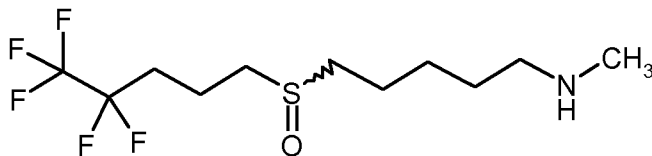


4.75 g (17.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfoxid wurden in 100 ml 33%iger ethanolischen Methylaminlösung 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 4.45 g (96% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.74 (mc, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.44-2.91 (m, 7H), 3.06 (ddd, 1H).

Intermediat 7-17

N-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]pentan-1-amin:

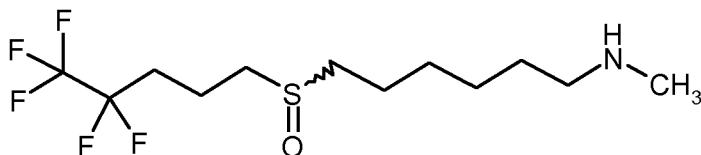


14 g (44.48 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 11.4 g (83% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.43-1.62 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 4H), 2.04-2.32 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.91 (t, 2H).

Intermediat 8-17

N-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]hexan-1-amin:

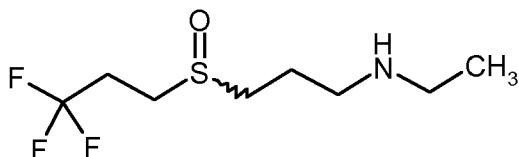


14 g (42.58 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 12.92 g (94% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.37-1.56 (m, 6H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.62-2.78 (m, 4H).

Intermediat 9-17

N-Ethyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin:

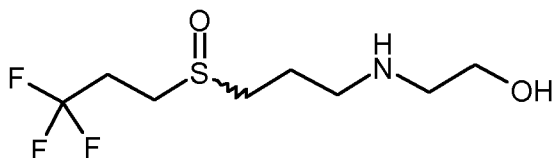


4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid wurden mit 25 ml 30-40%iger methanolischer Ethylaminlösung 30 Stunden bei 60 °C gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde eingeeengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 3.4 g (82% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.10 (t, 3H), 1.28 (s-br, 1H), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.51-2.70 (m, 4H), 2.73-2.97 (m, 6H).

Intermediat 10-17

2-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol:

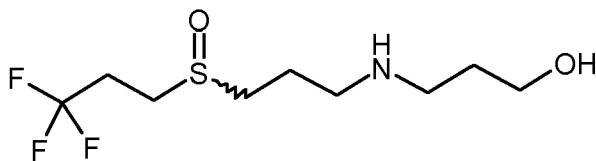


4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid und 6.41 ml 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 1.67 g (38% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.98 (quin, 2H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.74-2.94 (m, 8H), 3.63 (t, 2H).

Intermediat 11-17

3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol:

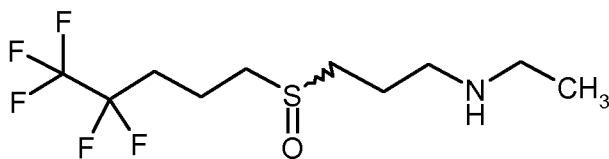


- 5 4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid und 6.41 ml 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 2.1 g (45% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.70 (quin, 2H), 1.99 (quin, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H),
10 2.72-2.94 (m, 8H), 3.79 (t, 2H).

Intermediat 12-17

N-Ethyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin:

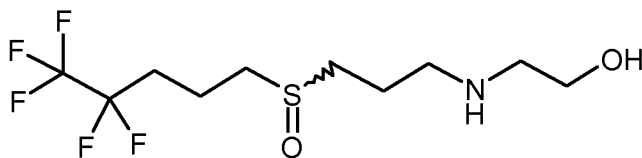


- 15 Bei -5 °C wurden zu 6.5 g (22.67 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid 35 ml 30-40%ige methanolische Ethylaminlösung zugegeben. Es wurde 120 Stunden bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Es wurde eingeeengt, der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.
20 Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1 und 2:1) gereinigt. Es fielen 3.08 g (46% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.44 (t, 3H), 2.03-2.61 (m, 6H), 2.82-3.28 (m, 8H).

Intermediat 13-17

- 25 2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol:



7 g (24.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 5.85 ml (97.7 mmol) 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Minuten in der Mikrowelle bei 120 Watt gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60

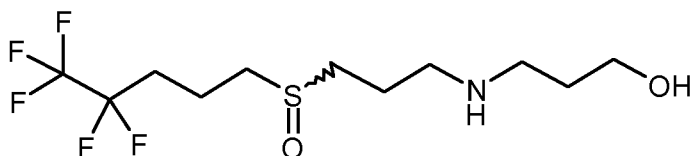
(Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 2.85 g (37% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.98 (quin, 2H), 2.05-2.33 (m, 6H), 2.67-2.87 (m, 8H), 3.64 (mc, 2H).

5

Intermediat 14-17

3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol:



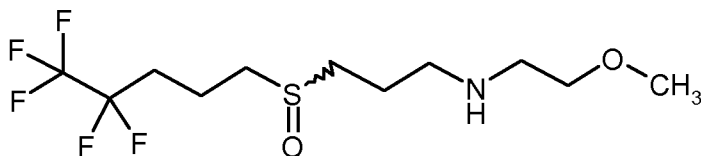
7 g (24.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 7.45 ml (97.7 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Minuten in der Mikrowelle bei 120 Watt gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.54 g (45% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.71 (quin, 2H), 1.99 (quin, 2H), 2.10-2.32 (m, 4H), 2.70-2.83 (m, 6H), 2.89 (t, 2H), 3.80 (t, 2H).

15

Intermediat 15-17

N-(2-Methoxyethyl)-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin:



6.2 g (21.6 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 6.50 g (86.5 mmol) 2-Methoxyethan-1-amin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 5 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde zweimal über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10, 80:20, 67:33 und Methanol mit 5Vol.% 33%ige Ammoniaklösung, und Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 9:1, 4:1, 2:1 und Methanol mit 5Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 2.30 g (33% d. Th.) Produkt an.

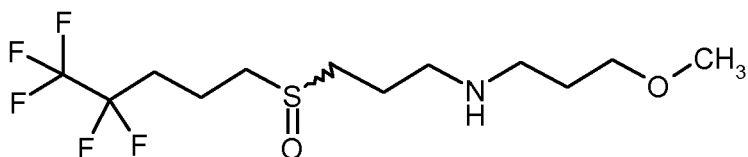
¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.96 (quin, 2H), 2.07-2.33 (m, 4H), 2.68-2.85 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (t, 2H).

25

Intermediat 16-17

3-Methoxy-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}propan-1-amin:

30

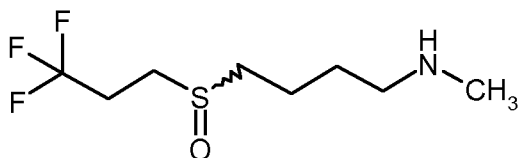


6.3 g (22.0 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 7.84 g (88.0 mmol) 3-Methoxypropan-1-amin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 5 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, 5
Dichlormethan-Methanol 90:10, 50:50 und Methanol mit 5Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.33 g (42% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.74 (quin, 2H), 1.94 (quin, 2H), 2.08-2.35 (m, 4H), 2.61-2.84 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.43 (t, 2H).

10 Intermediat 17-17

N-Methyl-4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]butan-1-amin:

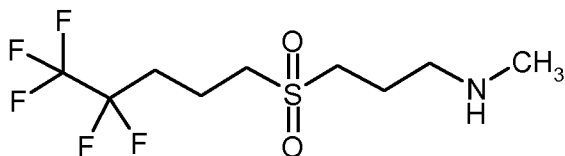


4.40 g (18.6 mmol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid wurden in 75 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen, 50 ml Wasser wurde zugegeben und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Mit 2 M Natriumhydroxidlösung wurde ein pH von 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 2.5 g (58% d.Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.58-1.74 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.55-2.93 (m, 8H).

Intermediat 1-19

N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin

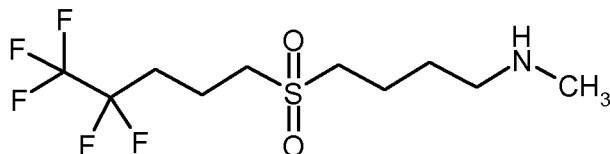


30 g (99.1 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es fielen 27.8 g (94% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.22 (s-br, 1H), 2.00 (mc, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (t, 2H) 3.11 (mc, 2H).

Intermediat 2-19

5 *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin

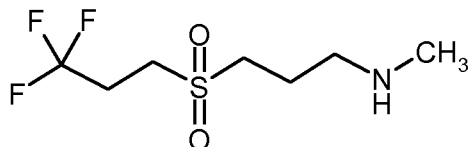


16.2 g (51.15 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden bei 40 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und
10 Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 14.2 g (89% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.49 (s-br, 1H), 1.66 (quin, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.16-2.34 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H).

15 **Intermediat 3-19**

N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin

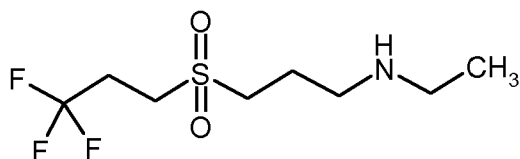


5.8 g (24.2 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluoropropyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über
20 Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1.5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.92 g (69% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.03 (quin, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.33-3.45 (m, 4H).

25 **Intermediat 4-19**

N-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin



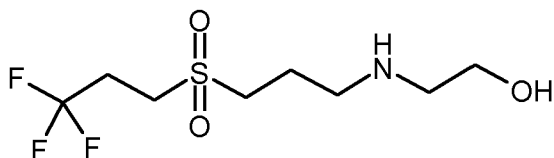
4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluoropropyl)sulfon wurden mit 25 ml 30-40%iger methanolischer Ethylaminlösung 30 Stunden bei 60 °C gerührt. Die erkaltete
30 Reaktionslösung wurde eingengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und

dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 3.6 g (87% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.05 (s-br, 1H), 1.09 (t, 3H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.59-2.81 (m, 6H), 3.13-3.25 (m, 4H).

Intermediat 5-19

2-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol

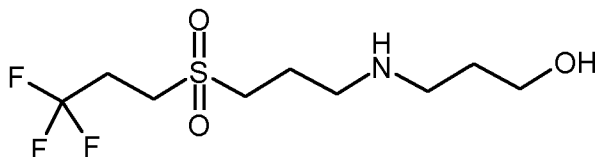


4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon und 5.98 ml 2-Aminoethan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 2.3 g (52% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.82 (s-br, 2H), 2.04 (mc, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 4H), 3.14-3.23 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

Intermediat 6-19

3-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol

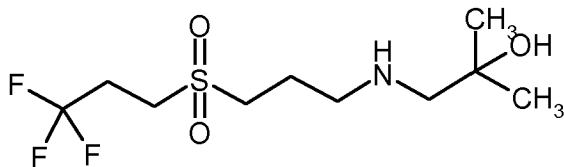


4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon und 5.88 ml 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 2.7 g (58% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.70 (quin, 2H), 2.04 (mc, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.19 (mc, 2H), 3.79 (t, 2H).

Intermediat 7-19

2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol

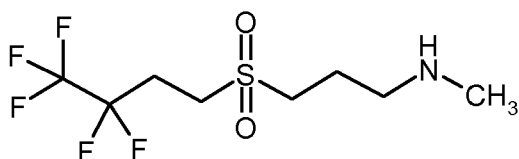


4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon und 5.24 ml 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1 und 1:1) gereinigt. Es fielen 2.1 g (43% d. Th.) Produkt an.

5 ¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.19 (s, 6H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.24 (mc, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H).

Intermediat 8-19

N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin

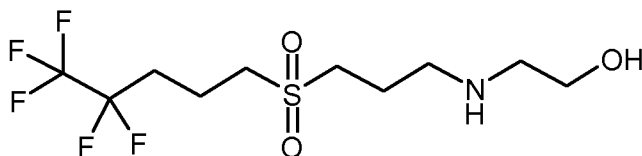


10 7.7 g (26.67 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1.5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 5.21 g (69% d. Th.) Produkt an.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.03 (quin, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.57-2.77 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.45 (mc, 2H).

Intermediat 9-19

2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol

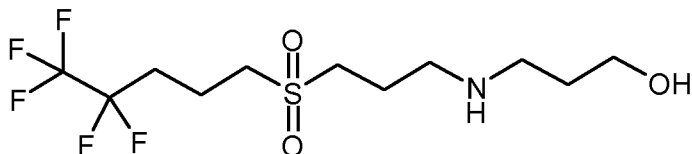


20 7.39 g (24.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon und 5.97 g (97.7 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Minuten bei 120 Watt in der Mikrowelle gerührt und viermal mit Chloroform extrahiert. Nach der Extraktion wurde ein weißer Niederschlag aus den vereinigten organischen Phasen abgesaugt und getrocknet. Es fielen 385 mg (5% d. Th.) Produkt an. Aus der wässrigen Phase wurde ein Niederschlag abgesaugt, der in Chloroform aufgenommen, einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt wurde. Es wurden 0.92 g (12% d. Th.) weißes Produkt gewonnen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 25 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 4Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 1.36 g (17% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.98-2.09 (m, 2H), 2.14-2.38 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.03-3.16 (m, 4H) 3.66 (mc, 2H).

Intermediat 10-19

5 3-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol

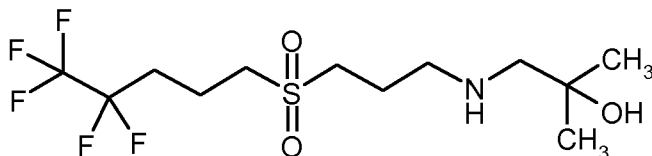


7 g (23.1 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon und 6.95 g (92.5 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 7 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 2Vol.% und 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 4.18 g (53% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.71 (quin, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.14-2.35 (m, 4H), 2.71 (br s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.03-3.11 (m, 4H) 3.79 (t, 2H).

15 Intermediat 11-19

2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol

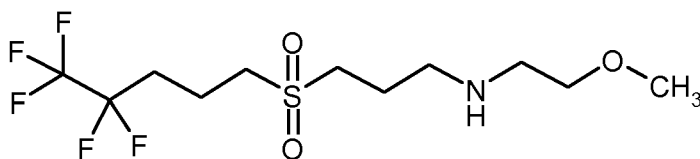


6.5 g (21.5 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon und 4.86 g (54.6 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 8 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 4Vol.% und 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 1.45 g (19% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.19 (s, 6H), 2.03 (mc, 2H), 2.15-2.38 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.07 (t, 2H) 3.12 (mc, 2H).

25 Intermediat 12-19

N-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin

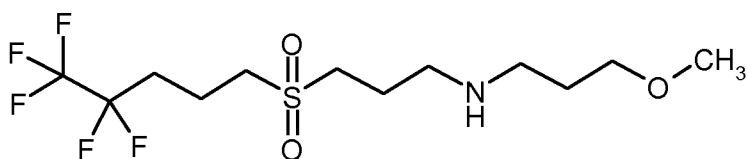


8.00 g (26.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon und 5.96 g (79.3 mmol) 2-Methoxyethylamin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 7 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10, 80:20, 50:50 und Methanol mit 4Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.36 g (37% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.02 (mc, 2H), 2.12-2.38 (m, 4H), 2.75-2.83 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.48 (t, 2H).

Intermediat 13-19

3-Methoxy-N-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}propan-1-amin

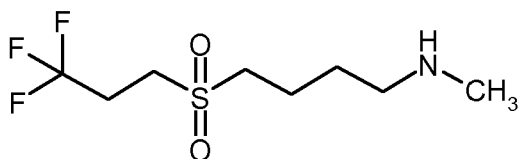


8.00 g (26.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon und 5.89 g (66.1 mmol) 3-Methoxypropylamin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 7 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10, 70:30, 50:50 und Methanol mit 4Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.99 g (42% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.74 (quin, 2H), 2.00 (mc, 2H), 2.12-2.37 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.44 (t, 2H).

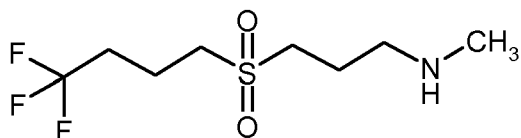
Intermediat 14-19

N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin



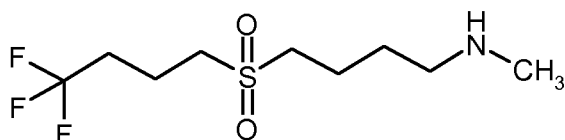
5.0 g (19.8 mmol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluoropropyl)sulfon wurden in 80 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen, 50 ml Wasser wurde zugegeben und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Mit 2 M Natriumhydroxidlösung wurde ein pH von 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 4.4 g (90% d.Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 4H), 3.08 (mc, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H).

Intermediat 15-19*N*-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin

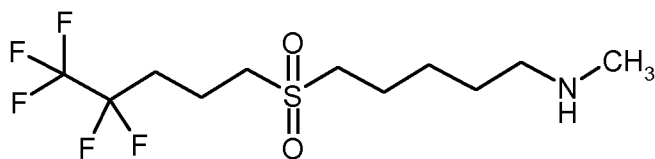
1.0 g (3.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfon wurden in 50 ml 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 0.56 g (57% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 2.00 (mc, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.04 (mc, 2H), 3.10 (mc, 2H).

Intermediat 16-19*N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin

15.0 g (56.2 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfon wurden in 300 ml 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-D 36 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 12.8 g (87% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 3.00-3.07 (mc, 4H).

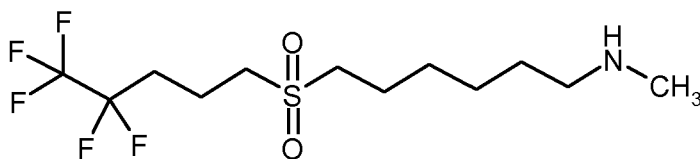
Intermediat 17-19*N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]pentan-1-amin:

16 g (48.36 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 12.02 g (76% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.49-1.62 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.25-2.46 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.99 (mc, 2H), 3.14 (mc, 2H), 3.21 (t, 2H).

Intermediat 18-19

N-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexan-1-amin:

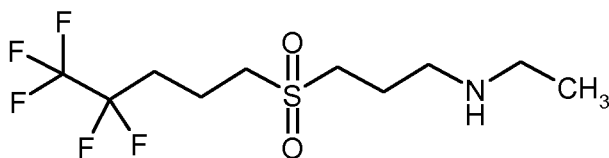


16.4 g (47.57 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 16 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über
5 Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 10.07 g (62% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30-1.36 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.53 (quin, 2H),
1.64-1.71 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.34-2.48 (m, 5H), 2.75 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.22 (t,
10 2H).

Intermediat 19-19

N-Ethyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin:

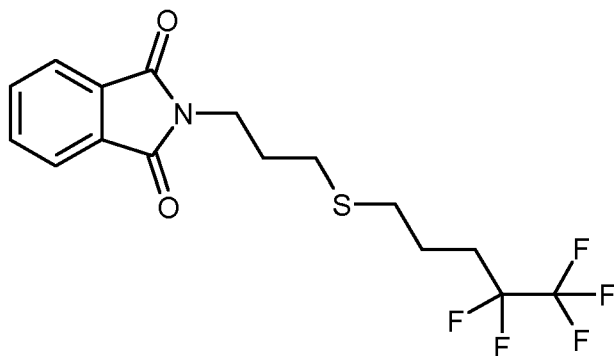


6.5 g (21.5 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfon wurden mit 35 ml 30-
40%iger methanolischer Ethylaminlösung 2 Tage bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Die
erkaltete Reaktionslösung wurde eingengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt
und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über
Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel:
20 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% 33%ige
Ammoniaklösung) gereinigt. Es wurden 2.48 g (37% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.10 (t, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.14-2.34 (m, 4H),
2.65 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.06 (t, 2H) 3.12 (mc, 2H).

Intermediat 21

2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion:

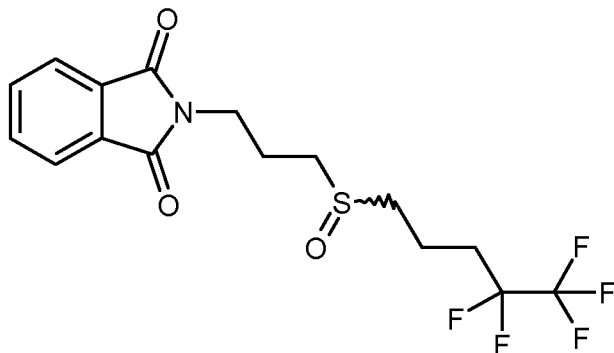


5 g (21.17 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)thioacetat in 25 ml Methanol wurden auf dem Eisbad mit 1 Moläquivalent 30%iger Natriummethylatlösung in Methanol versetzt und 30 Minuten auf dem Eisbad nachgerührt. Es wurden 5.68 g (21.18 mmol) 2,2-(3-Brompropyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion portionsweise zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt, in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 8 g (99% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.82-1.91 (m, 2H), 1.97 (quin, 2H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.82-8.87 (m, 2H).

Intermediat 22

2-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion:

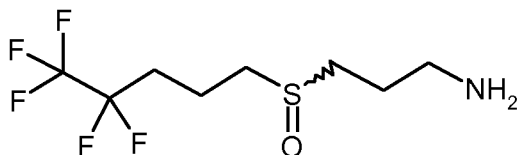


8 g (20.98 mmol) 2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 17 umgesetzt. Der Rückstand wurde in Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 7 g (84% d. Th.) weiße Kristalle isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 2.07-2.33 (m, 6H), 2.66-2.83 (m, 4H), 3.80-3.94 (m, 2H), 7.74 (dd, 2H), 7.85 (dd, 2H).

Intermediat 23

3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin:



3.5 g (8.81 mmol) 2-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isindol-1,3-dion wurden in 30 ml 33%iger Methylaminlösung in Ethanol 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wurde zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel
 5 60 (Laufmittel: Methanol und Methanol mit 1.5Vol.% 25%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Die gesammelten Fraktionen wurden zur Trockene eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Hexan versetzt, abgesaugt und im Trockenschrank über Kaliumhydroxid getrocknet. Es wurden 400 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

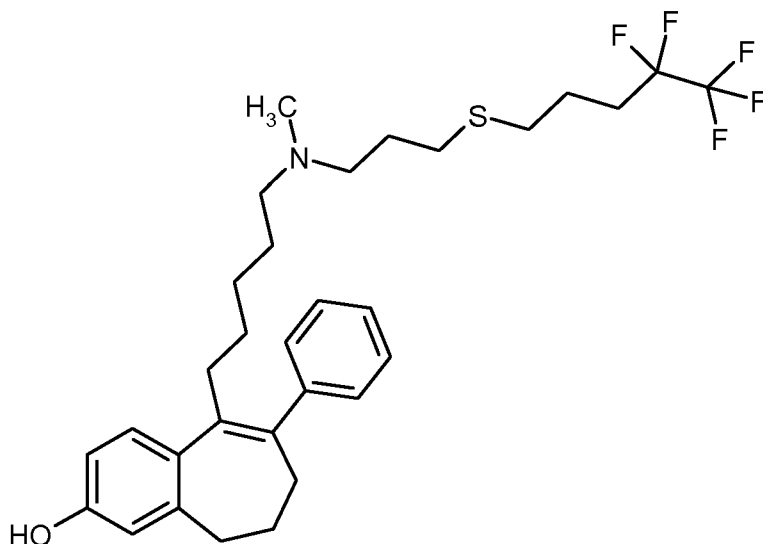
10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.59-1.70 (m, 2H), 1.87 (quin, 2H), 2.24-2.46 (m, 2H), 2.56-2.88 (m, 6H).

Beispiele

Allgemeine Vorschrift 11 für die Herstellung der Beispiele unter Schutzgasatmosphäre und
 15 Feuchtigkeitsausschluss: 1 g Bromid wurde in ca. 30-55 ml DMF gelöst. Es wurden 1.2-1.4 Äquivalente Amin (bezogen auf das Bromid), 0.5 Äquivalente Natriumiodid (bezogen auf das Bromid) und 1.0 Äquivalente Natriumcarbonat (bezogen auf das Bromid) zugegeben. Es wurde 10-24 Stunden bei 80-85 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum am Rotationsverdampfer
 20 eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat oder Dichlormethan aufgenommen, zwei- bis dreimal gewaschen (Wasser, gegebenenfalls gesättigte Natriumchloridlösung), über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Anschließend wurde über Kieselgel 60 oder mittels HPLC chromatographiert.

Beispiel 1

25 9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

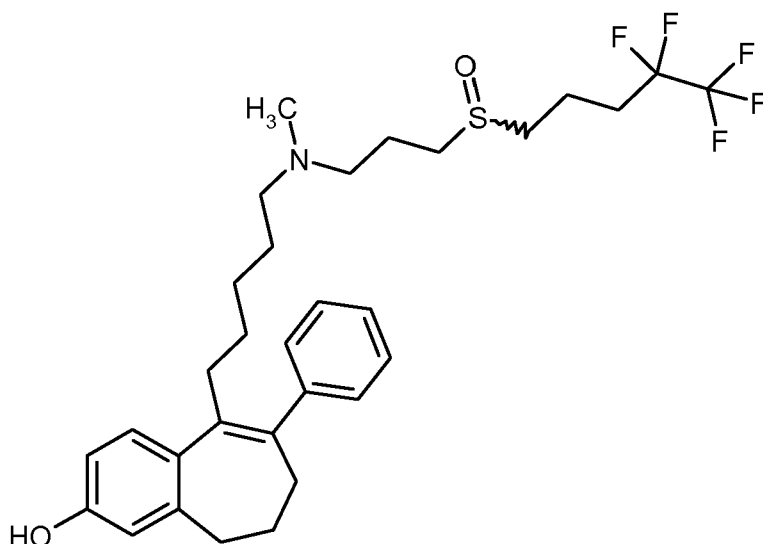


300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 289.2 mg (1.09 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es fielen 240 mg (54% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.08-1.46 (m, 6H), 1.74-1.97 (m, 4H), 2.08-2.71 (m, 21H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.20 (mc, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H).

10 Beispiel 2

9-[5-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



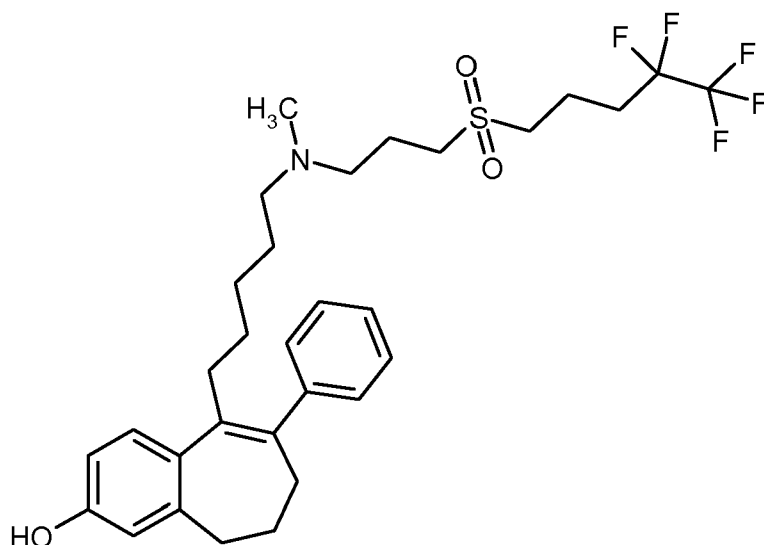
300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 306.6 mg (1.09 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 15

Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 330 mg (72% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.01-1.15 (m, 2H), 1.16-1.35 (m, 4H), 1.90 (mc, 2H), 2.03-2.47 (m, 17H), 2.57-2.85 (m, 6H), 6.70-6.79 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 2H).

Beispiel 3

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

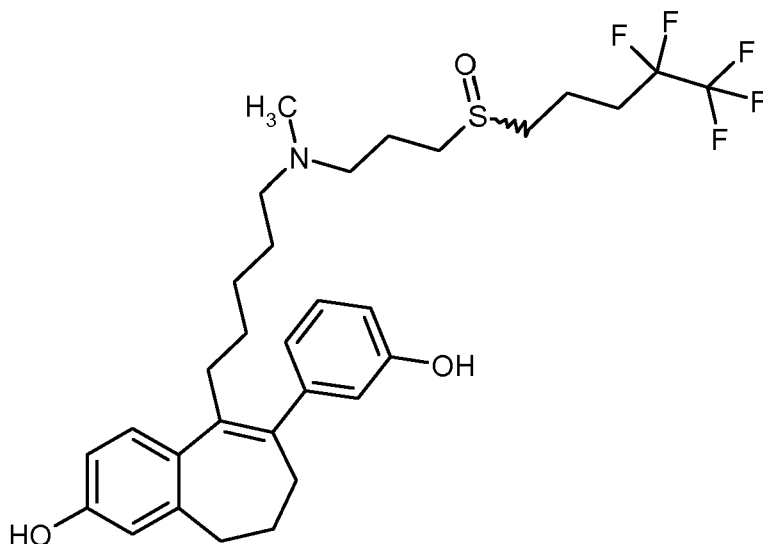


300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 324 mg (1.09 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Der Rückstand wurde mit Hexan versetzt, abgesaugt und im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Es fielen 280 mg (60% d. Th.) Produkt an. Fp.: 111 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.01-1.32 (m, 6H), 1.94 (mc, 2H), 2.04-2.44 (m, 17H), 2.63 (mc, 2H), 2.96-3.08 (m, 4H), 6.68-6.76 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H).

Beispiel 4

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

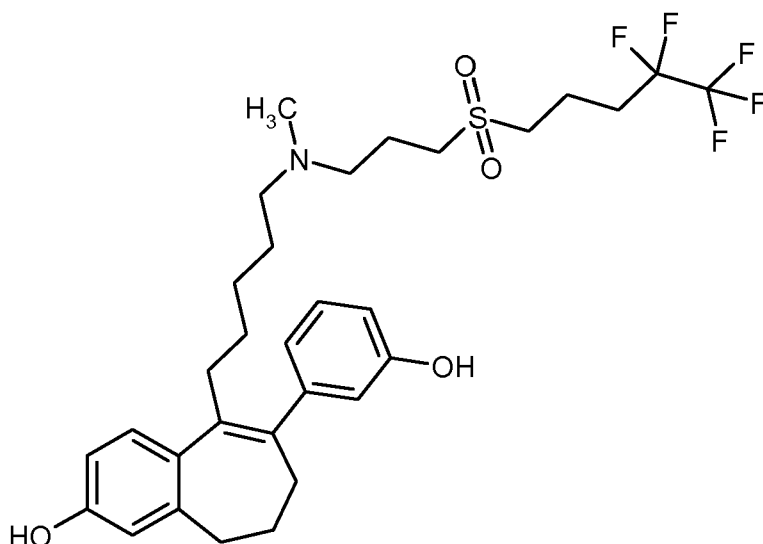


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 245 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
5 mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 369 mg (98% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.13-1.23 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H), 1.40 (mc, 2H), 1.95-2.34 (m, 15H), 2.43 (t, 2H), 2.51 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.69-2.86 (m, 4H), 6.65-6.76 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

10 Beispiel 5

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

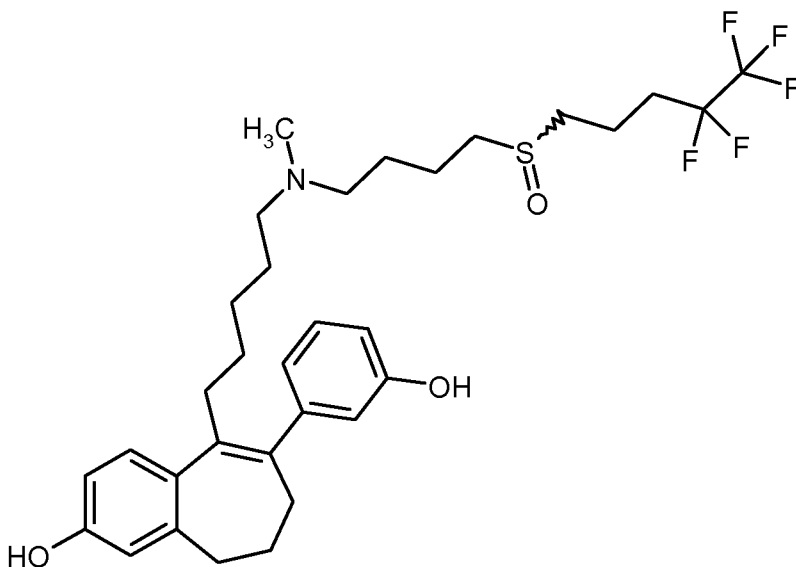


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 259 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2
15 gereinigt. Es fielen 285 mg (74% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.16-1.34 (m, 4H), 1.46 (mc, 2H), 2.03-2.33 (m, 13H), 2.37 (mc, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

5 Beispiel 6

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

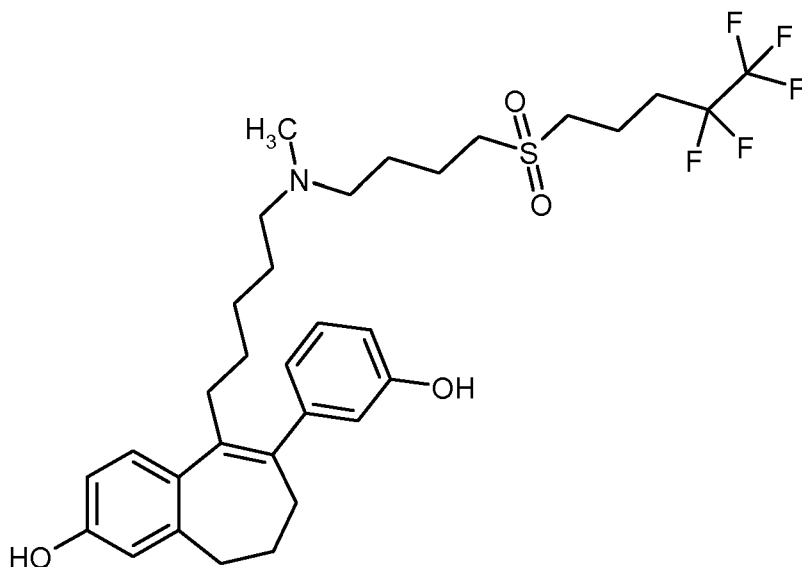


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 258 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 339 mg (88% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.16-1.35 (m, 4H), 1.45 (mc, 2H), 1.60-1.87 (m, 4H), 2.02-2.37 (m, 13H), 2.38-2.50 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 7

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

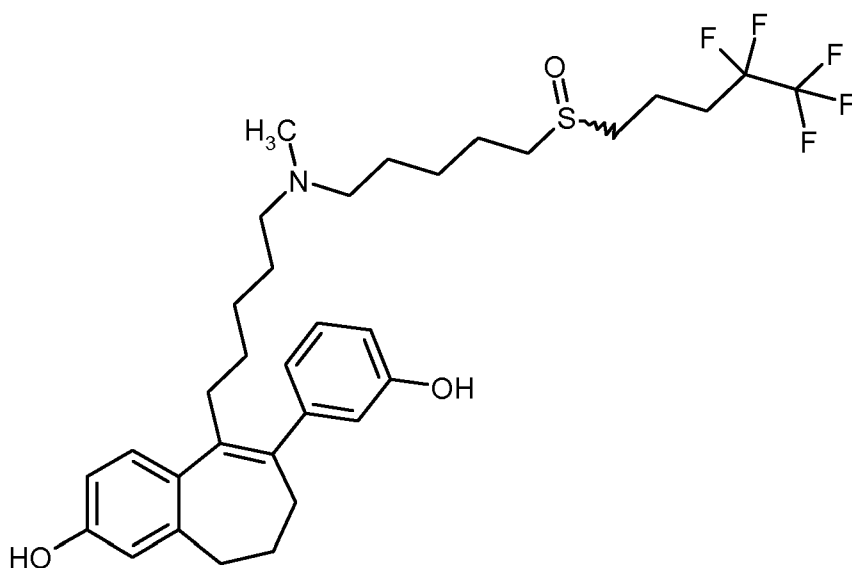


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 271 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1
5 gereinigt. Es fielen 339 mg (88% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.19-1.37 (m, 4H), 1.51 (mc, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.02-2.31 (m, 11H), 2.36-2.50 (m, 6H), 2.61 (t, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (t, 1H).

10 Beispiel 8

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



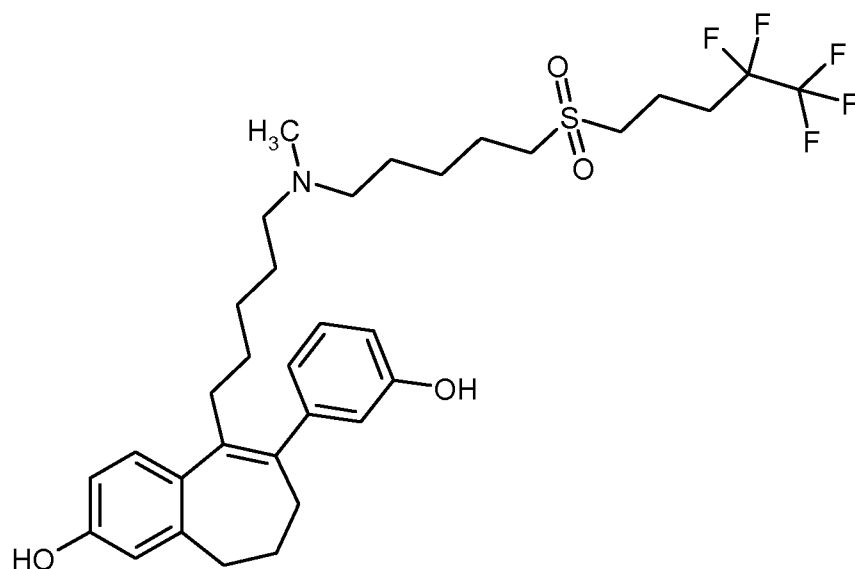
15 250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 270 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentyl)sulfinyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 344 mg (88% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.17-1.35 (m, 4H), 1.38-1.65 (mc, 6H), 1.83 (mc, 2H), 2.02-2.31 (m, 11H), 2.32-2.49 (m, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.62-2.83 (m, 4H), 6.61-6.64 (m, 1H),
 5 6.68-6.76 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 9

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

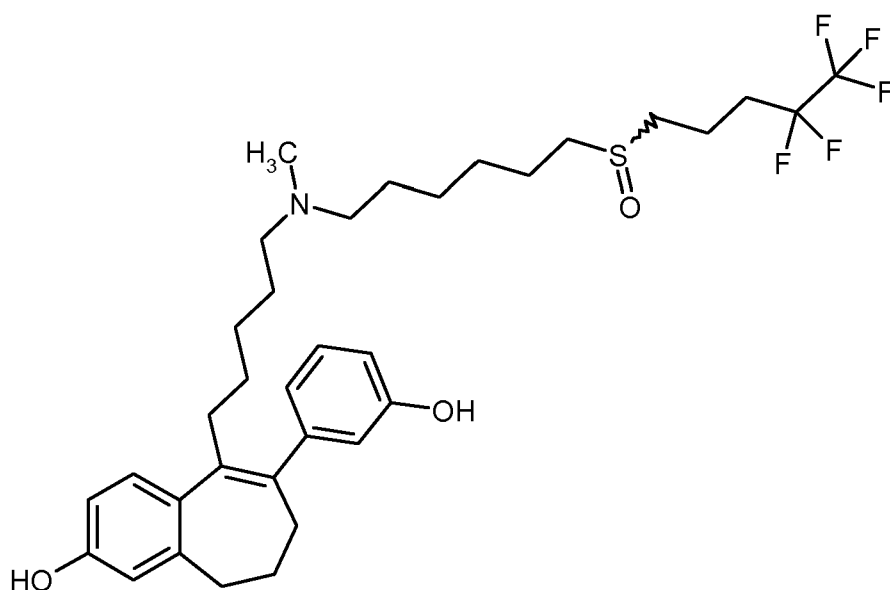


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 284 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 313 mg (78% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.20-1.37 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 4H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 9H), 2.37-2.51 (m, 6H), 2.61 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (t, 1H).

Beispiel 10

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

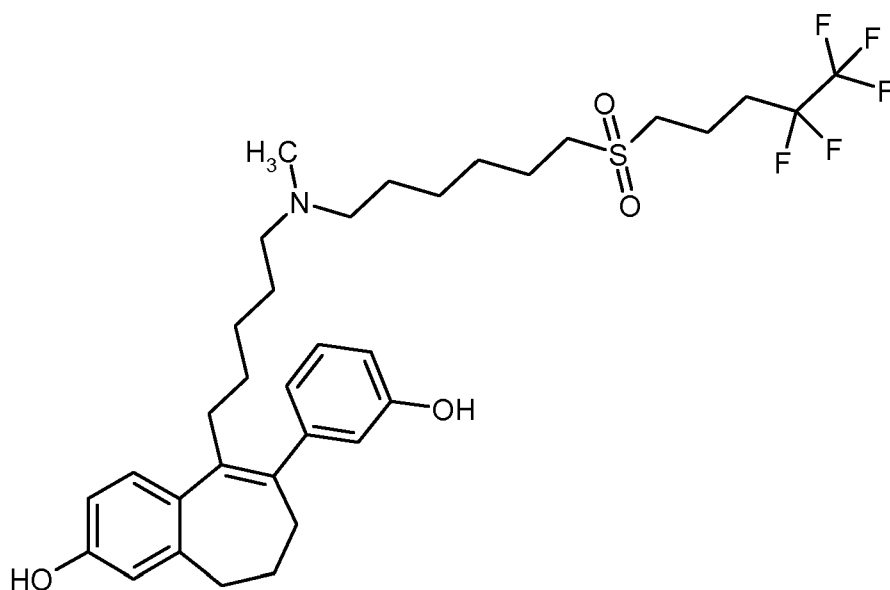


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 282 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 355 mg (88% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.17-1.39 (m, 6H), 1.41-1.62 (m, 6H), 1.79 (mc, 2H), 2.01-2.32 (m, 11H), 2.34-2.49 (m, 6H), 2.55-2.81 (m, 6H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

10 Beispiel 11

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



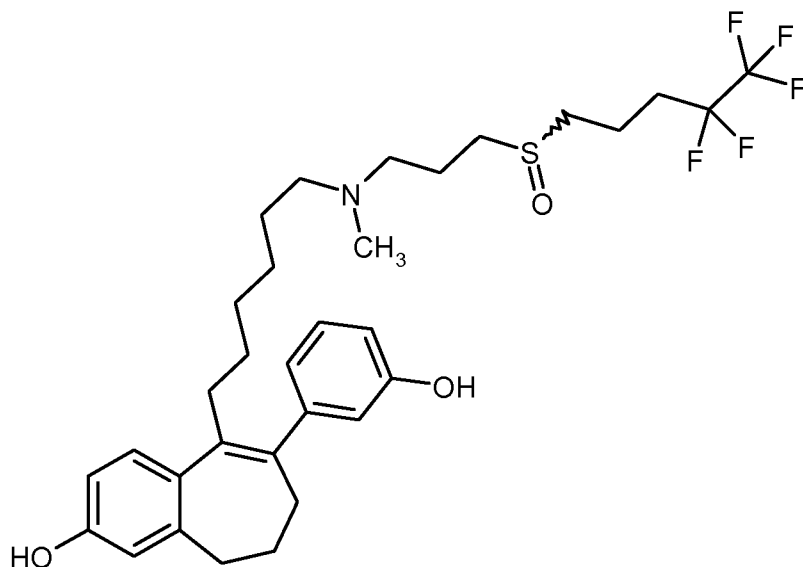
250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 296 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexan-
 15

1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 320 mg (78% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.20-1.40 (m, 6H), 1.43-1.66 (m, 6H), 1.85 (mc, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 9H), 2.38-2.51 (m, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.92-3.05 (m, 4H),
5 6.57-6.60 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (t, 1H).

Beispiel 12

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

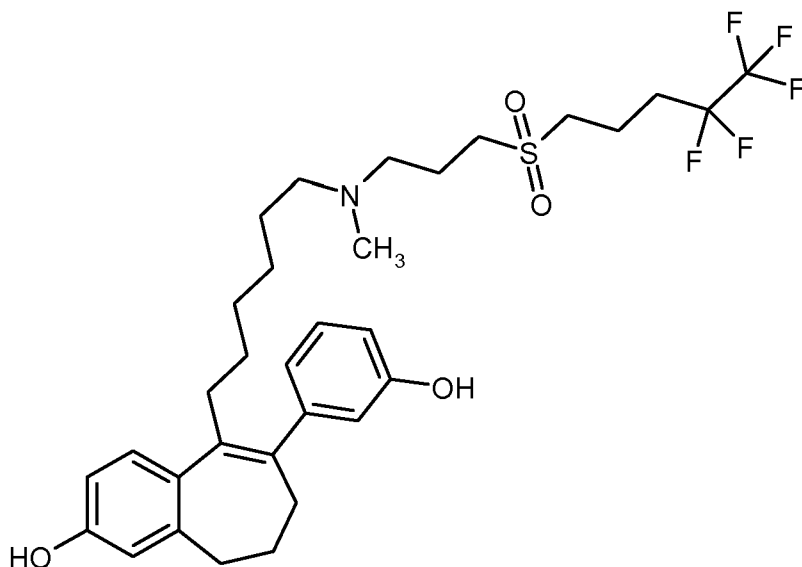


10 250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 237 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
15 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 290 mg (78% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.97-1.17 (m, 6H), 1.19-1.31 (m, 2H), 1.75 (mc, 2H), 1.85-2.47 (m, 17H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.59-2.78 (m, 3H), 2.80-2.89 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H), 9.20-9.36 (m, 2H).

Beispiel 13

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



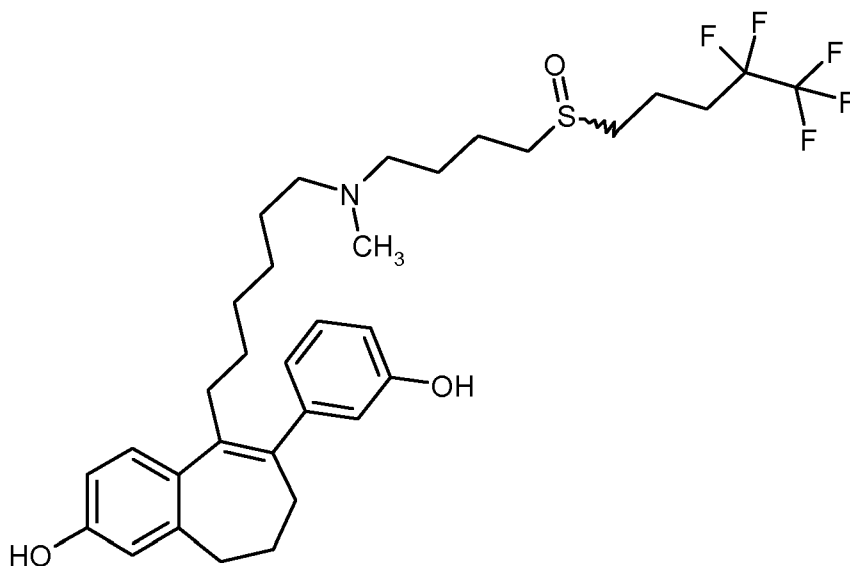
250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 251 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es fielen 300 mg (79% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98-1.17 (m, 6H), 1.19-1.38 (m, 2H), 1.78 (mc, 2H), 1.87-2.47 (m, 17H), 2.52-2.57 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 6.60-6.68 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H), 9.20-9.34 (m, 2H).

10

Beispiel 14

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



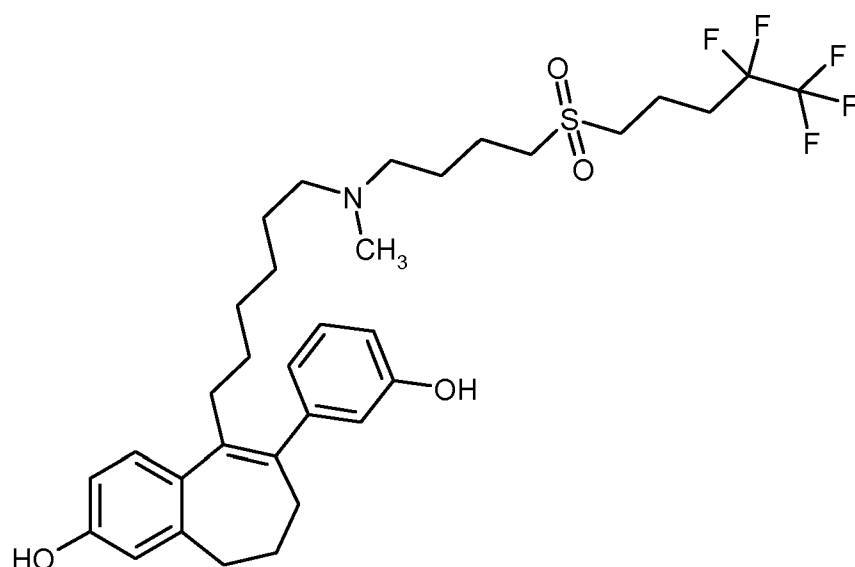
15 250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 249 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 290 mg (77% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Cloroform-d₁): δ = 1.05-1.28 (m, 6H), 1.40 (mc, 2H), 1.65-1.92 (m, 4H), 2.04-2.41 (m, 15H), 2.52 (mc, 2H), 2.59 (mc, 2H), 2.68-2.89 (m, 4H), 6.69-6.77 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 15

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

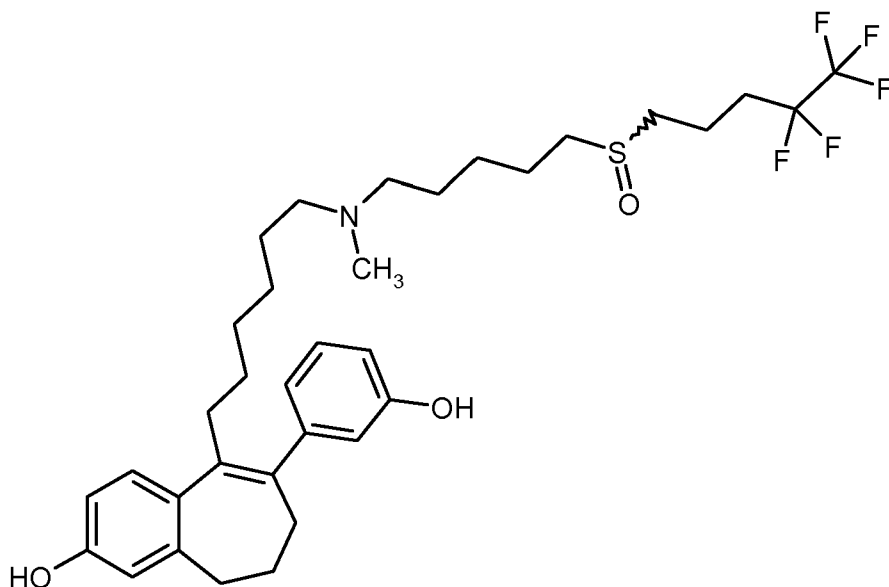


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 262 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (77% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Cloroform-d₁): δ = 1.04-1.28 (m, 6H), 1.46 (mc, 2H), 1.79 (mc, 2H), 1.94 (mc, 2H), 2.05-2.39 (m, 15H), 2.52-2.63 (m, 4H), 3.03-3.11 (m, 4H), 6.69-6.77 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 16

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



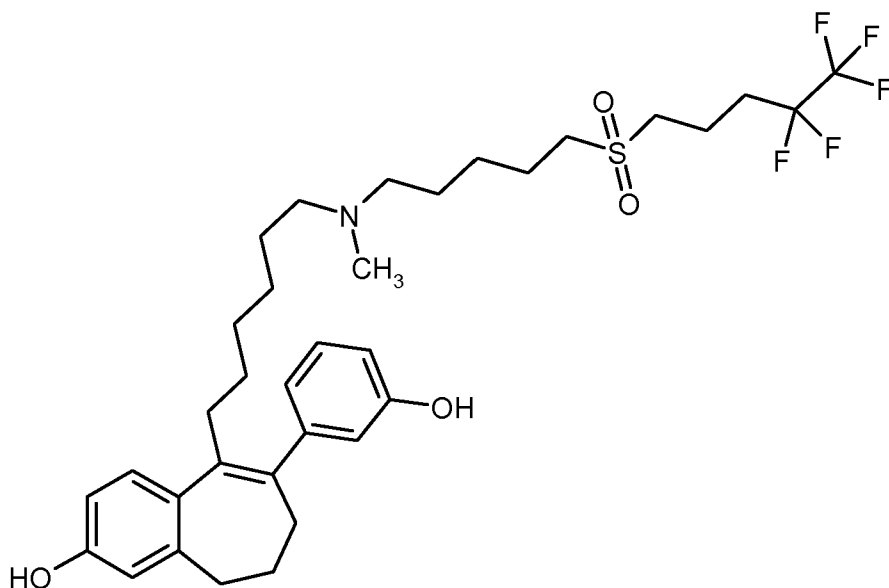
250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 261 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (77% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.04-1.31 (m, 6H), 1.40-1.74 (m, 6H), 1.87 (mc, 2H), 2.01-2.47 (m, 15H), 2.49-2.62 (m, 4H), 2.65-2.87 (m, 4H), 6.68-6.77 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

10

Beispiel 17

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

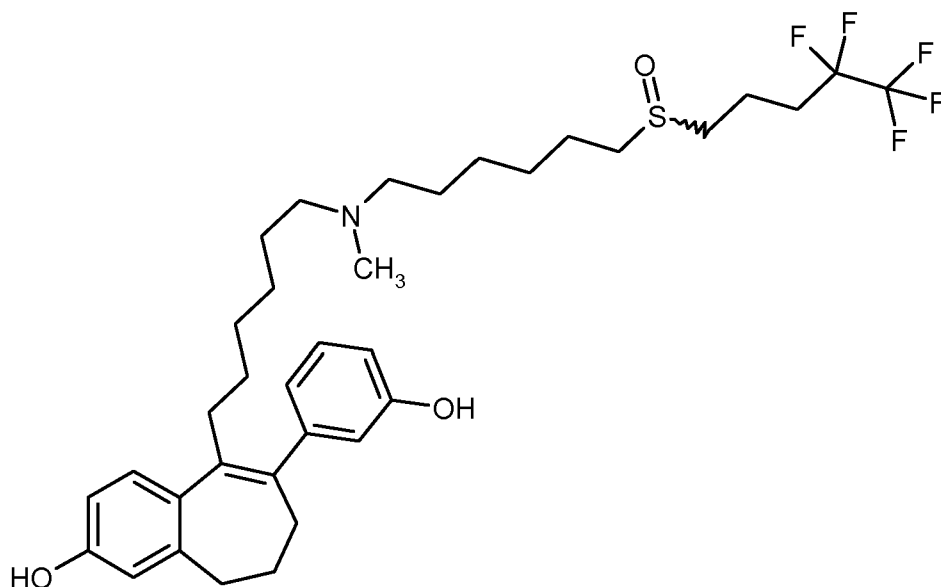


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 274 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (76% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.03-1.28 (m, 6H), 1.44-1.60 (m, 4H), 1.71 (mc, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.05-2.13 (m, 4H), 2.15-2.50 (m, 11H), 2.53-2.65 (m, 4H), 3.01-3.10 (m, 4H), 6.70-6.77 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 18

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

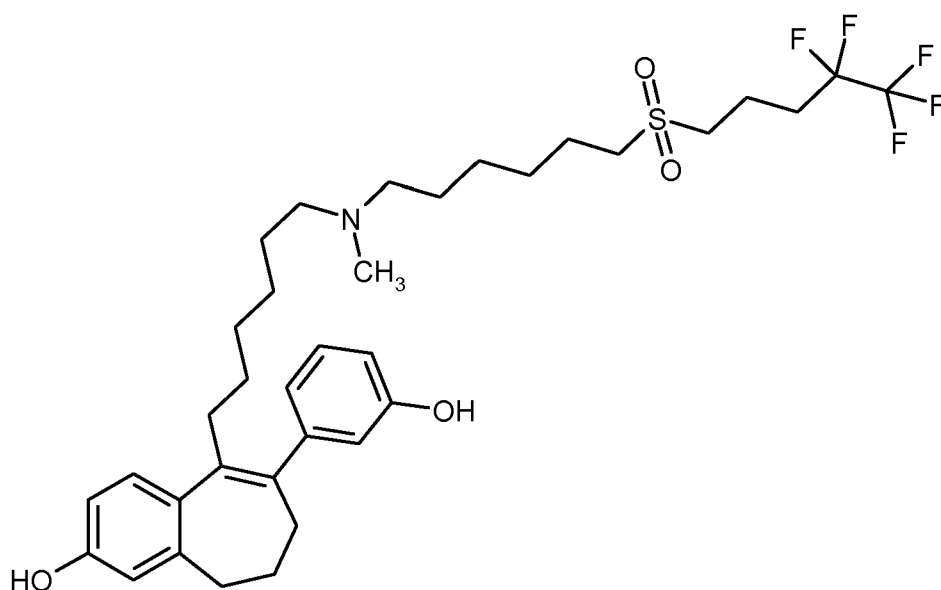


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 272 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 230 mg (58% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.05-1.27 (m, 6H), 1.30-1.60 (m, 8H), 1.80 (mc, 2H), 2.06-2.10 (m, 4H), 2.11-2.44 (m, 13H), 2.56 (mc, 2H), 2.61-2.84 (m, 4H), 6.66-6.78 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 19

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



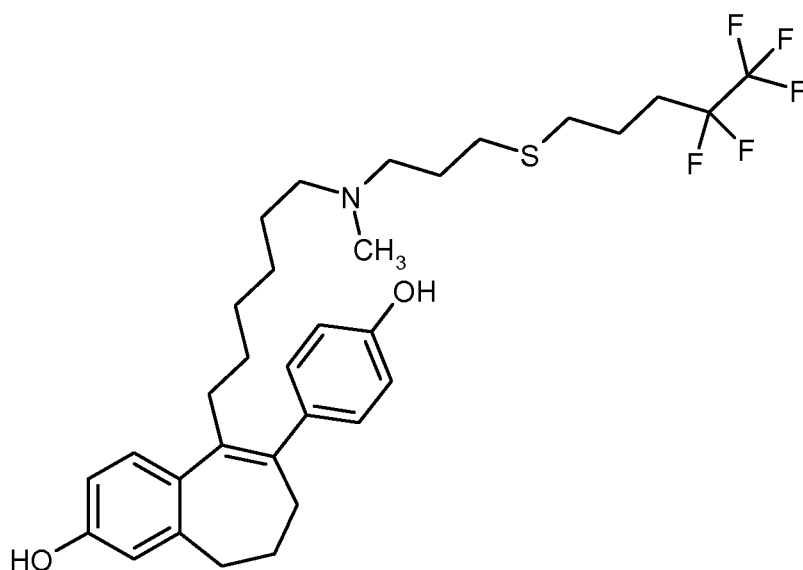
250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 286 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (74% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.03-1.29 (m, 6H), 1.44 (mc, 2H), 1.49-1.61 (m, 4H), 1.72 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.03-2.40 (m, 11H), 2.42-2.74 (m, 8H), 2.98-3.12 (m, 4H), 6.70-6.78 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

10

Beispiel 20

8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



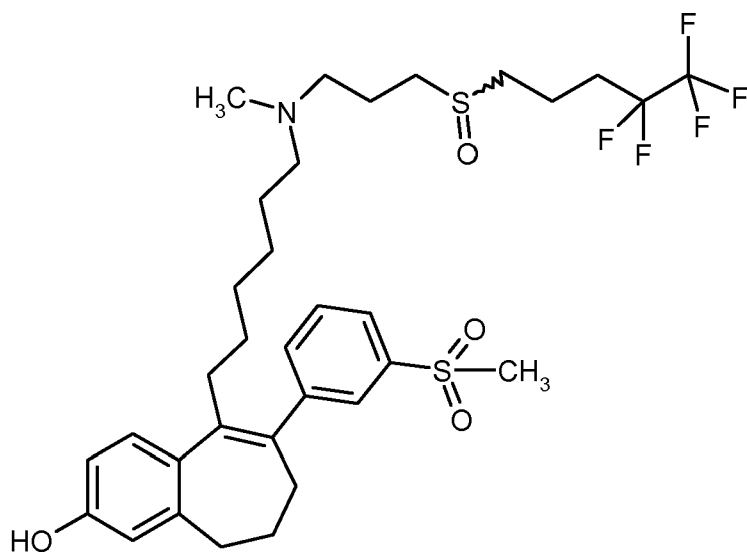
15 500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 479 mg (1.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-

1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Der Feststoff wurde mit Diisopropylether digeriert. Es fielen 348 mg (48% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.01-1.38 (m, 8H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.97-2.33 (m, 11H), 2.35-2.40 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.59 (t, 4H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.74 (dt, 2H), 7.03 (dt, 2H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 21

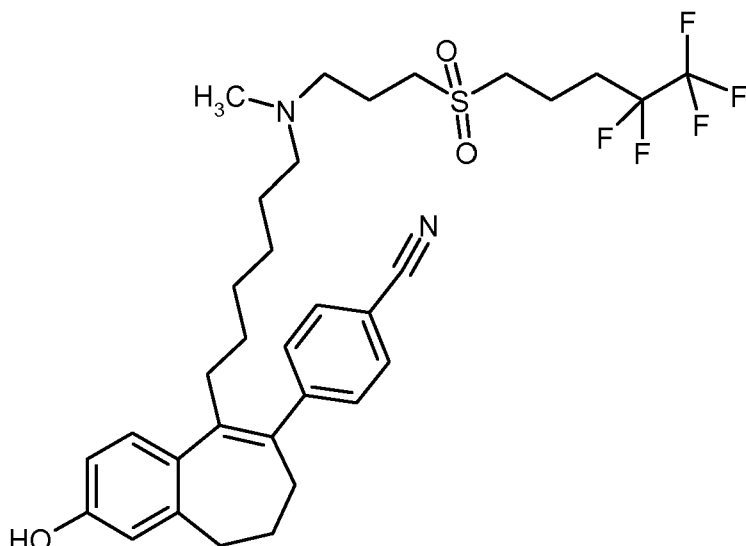
8-(3-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



Eine Mischung aus 163 mg *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin und 198 mg 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol, 44 mg Natriumcarbonat und 34 mg Kaliumiodid in 5 ml DMF wurde 4 h bei 85°C gerührt. Danach wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Es wurden 161 mg der Titelverbindung erhalten. C₃₃H₄₄F₅NO₄S₂ (677.84). ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d, ausgewählte Signale): δ 1.0 – 1.4 (m, 8H), 3.1 (s), 6.8 – 6.9 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.5 – 7.7 (m, 2H), 7.8 – 7.9 (m, 2H). LC-MS (ESIpos) gefundene Masse: 677.00.

Beispiel 22

4-{3-Hydroxy-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl}benzonitril

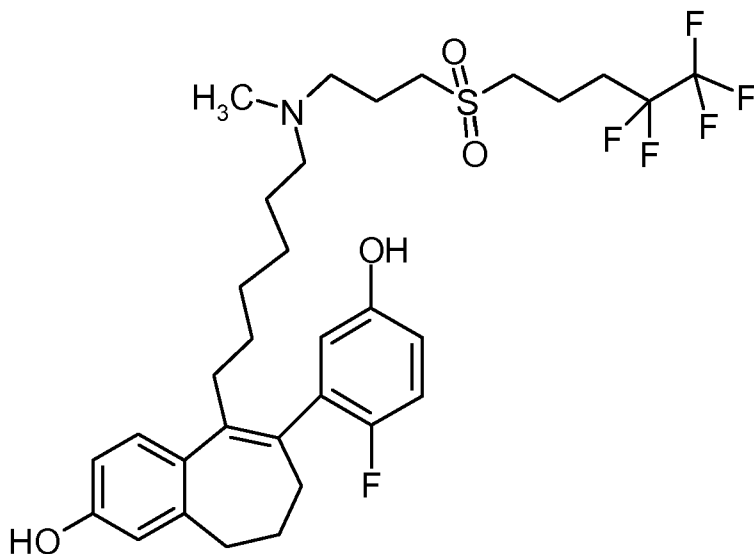


100 mg 4-[9-(6-Bromhexyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt) wurden mit 84 mg *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin analog umgesetzt. Nach Reinigung per präparativer HPLC erhielt man 85 mg der Titelverbindung.

C₃₃H₄₁F₅N₂O₃S (640.76). MS (ESIpos) mass found: 640.28. ¹H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.66 -1.80 (m, 2H), 2.03 (s), 2.10 (t, 2H), 2.99 – 3.10 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.59 – 6.67 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 23

8-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

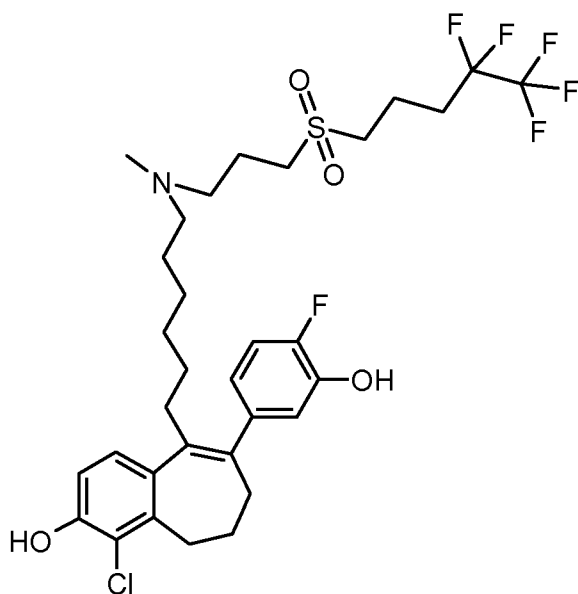


100 mg 9-(6-Bromhexyl)-8-(2-fluor-5-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 96 mg *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin analog zur allgemeinen Vorschrift 11 und nachfolgender HPLC Aufreinigung (Säule XBridge (Firma Waters, C18 5µm 30 x 100mm, Acetonitril / Wasser + 0,1% Ammoniak) und

Gefriertrocknung zu 50 mg der Titelverbindung umgesetzt. $C_{32}H_{41}F_6NO_4S$. MS (ESIpos) gefundene Masse: 649.27. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.93 – 1.29 (m, 8H), 1.67 – 1.76 (m, 2H), 1.83 – 1.93 (m, 4H), 1.95 – 2.05 (5H), 2.09 (t, 2H), 2.19 – 2.44 (m), 3.01 – 3.07 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.53 – 6.57 (m, 1H), 6.59 – 6.65 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 9.29 (s).

Beispiel 24

4-Chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

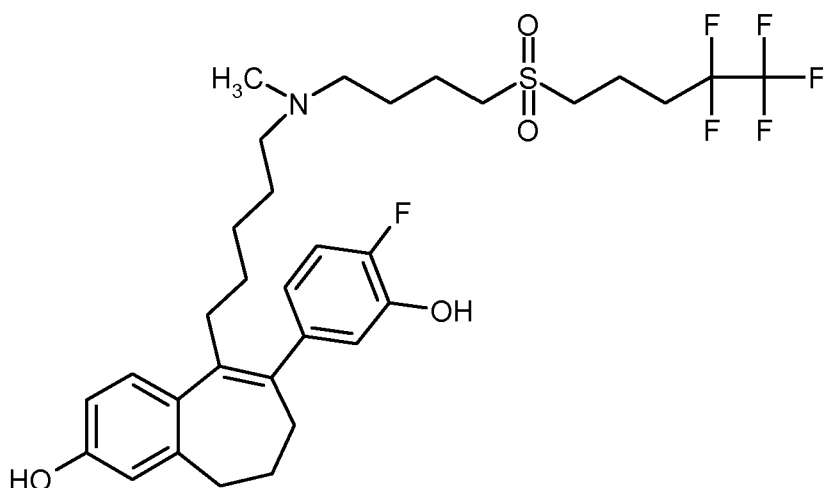


170 mg 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

wurden mit 130 mg *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin analog zur allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Nach Reinigung durch präparative HPLC erhielt man 30 mg der Titelverbindung. $C_{32}H_{40}ClF_6NO_4S$ (684.19). MS ESI(pos) gefundene Masse: 683.23. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.94 – 1.26 (m, 8H), 1.66 – 1.78 (m, 2H), 1.81 – 2.01 (m), 2.02 (s), 2.11 (t, 2H), 2.24 – 2.41 (m), 2.99 – 3.08 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.55 – 6.63 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 – 7.13 (m, 2H), 9.8 – 10.2 (breites s.).

Beispiel 25

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

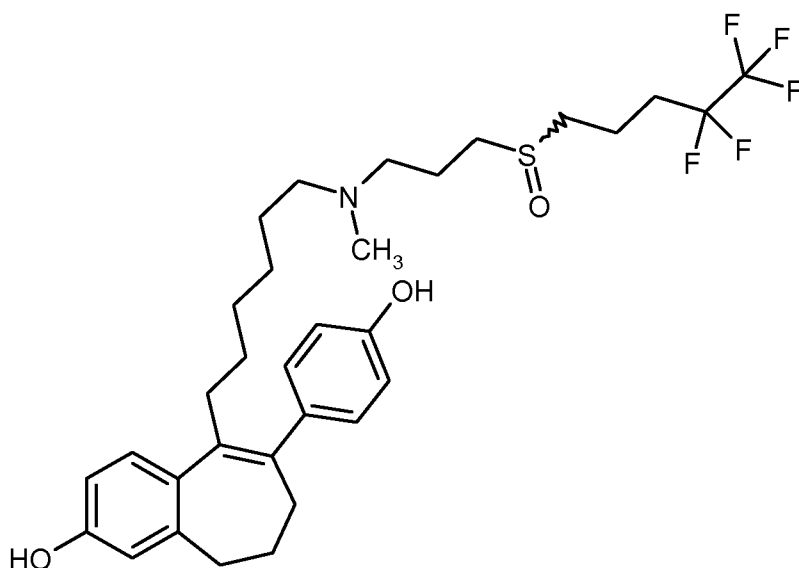


106 mg (0.25 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95 mg (0.30 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin analog zur allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt.

- 5 Nach Reinigung durch präparative HPLC erhielt man 72 mg (44% der Theorie) der Titelverbindung. $C_{32}H_{41}F_6NO_4S$ (649.74). MS ESI(pos) gefundene Masse: 649.27. 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.96 - 1.26 (m, 6H), 1.43 (quin, 2H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 1.81 - 2.06 (9H, enthält Singulett bei 2.02 ppm), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.25 - 2.44 (m), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 6.55 - 6.64 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.95 - 7.18 (m, 2H), 8.17 (s).
- 10

Beispiel 26

8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



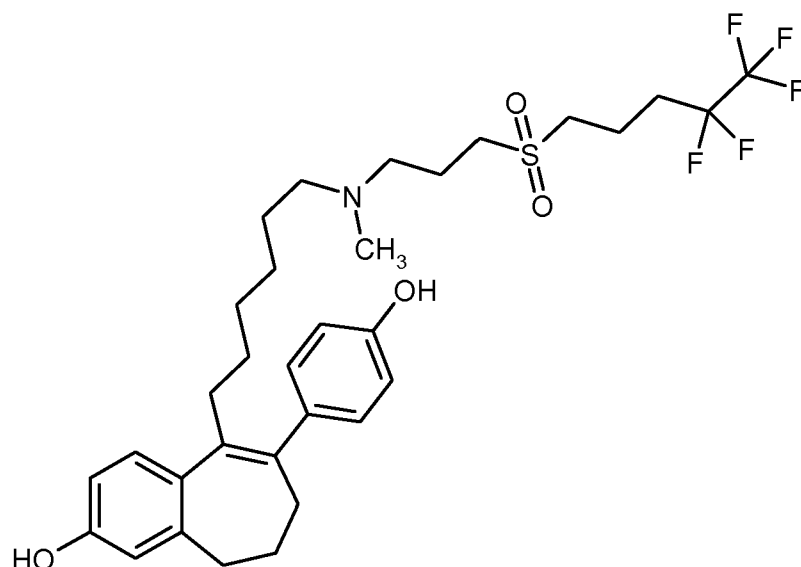
15 500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 508 mg (1.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde

über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 613 mg (83% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.01-1.40 (m, 8H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 6H), 2.20-2.43 (m, 9H), 2.47-2.63 (m, 4H), 2.70-2.96 (m, 4H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.74 (dt, 2H), 7.03 (dt, 2H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 27

8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

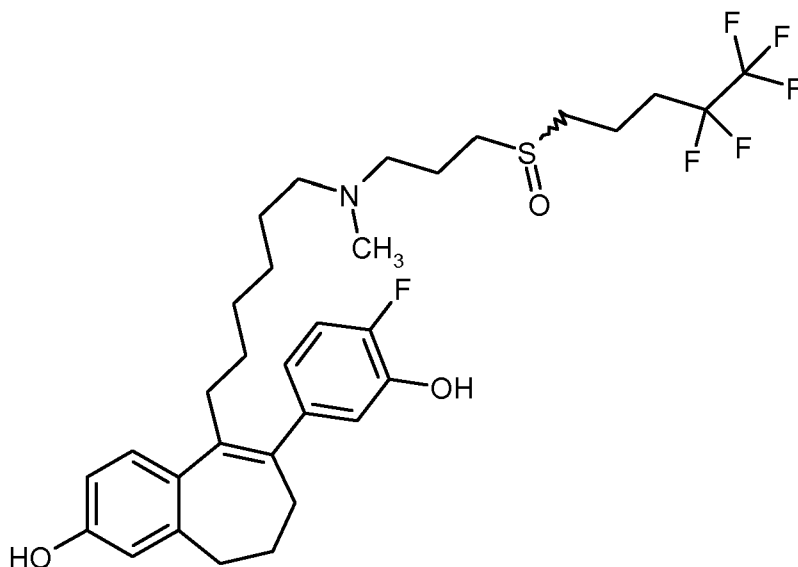


500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 537 mg (1.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 489 mg (64% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.92 (mc, 2H), 1.99-2.13 (m, 6H), 2.16-2.43 (m, 9H), 2.46 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.10 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.75 (dt, 2H), 7.03 (dt, 2H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 28

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

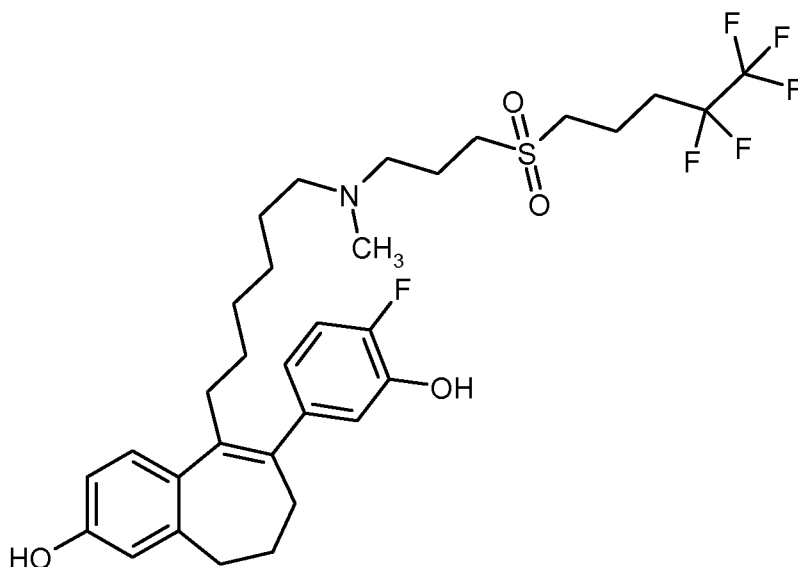


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 227 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 184 mg (50% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.36 (m, 8H), 2.00 (mc, 2H), 2.04-2.12 (m, 4H), 2.13-2.37 (m, 11H), 2.50 (mc, 2H), 2.59 (mc, 2H), 2.73-2.88 (m, 4H), 6.66 (ddd, 1H), 6.70. (d,
 10 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 29

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

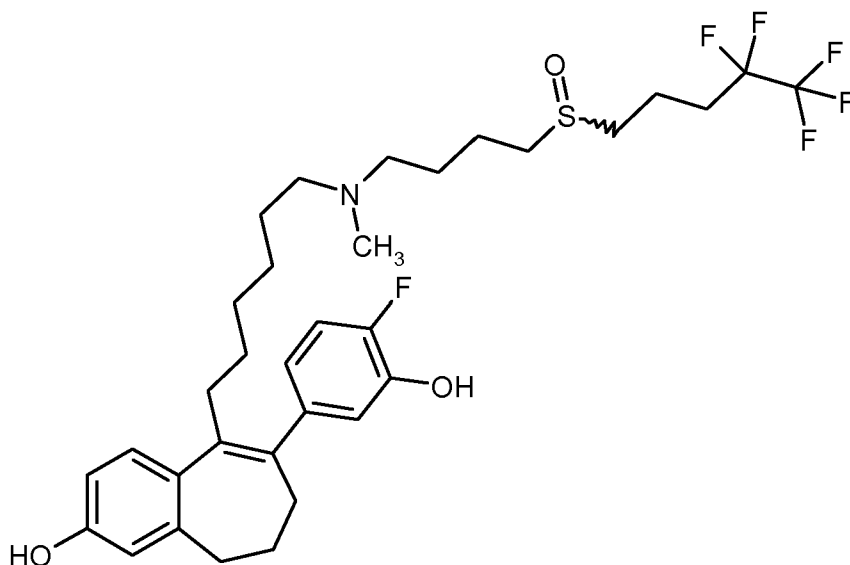


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 240 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 170 mg (45% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.02-1.11 (m, 2H), 1.13-1.28 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 6H), 2.15-2.35 (m, 11H), 2.51 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.06-3.13 (m, 4H), 6.66-6.75 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 30

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

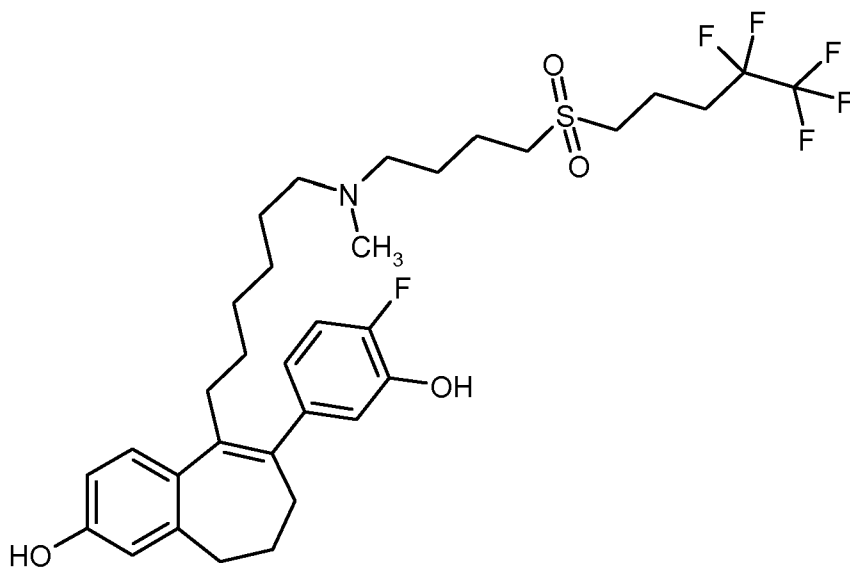


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 239 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 162 mg (43% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.03-1.38 (m, 8H), 1.60-1.89 (m, 4H), 2.03-2.34 (m, 15H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.59 (mc, 2H), 2.67-2.88 (m, 4H), 6.66 (ddd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 31

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

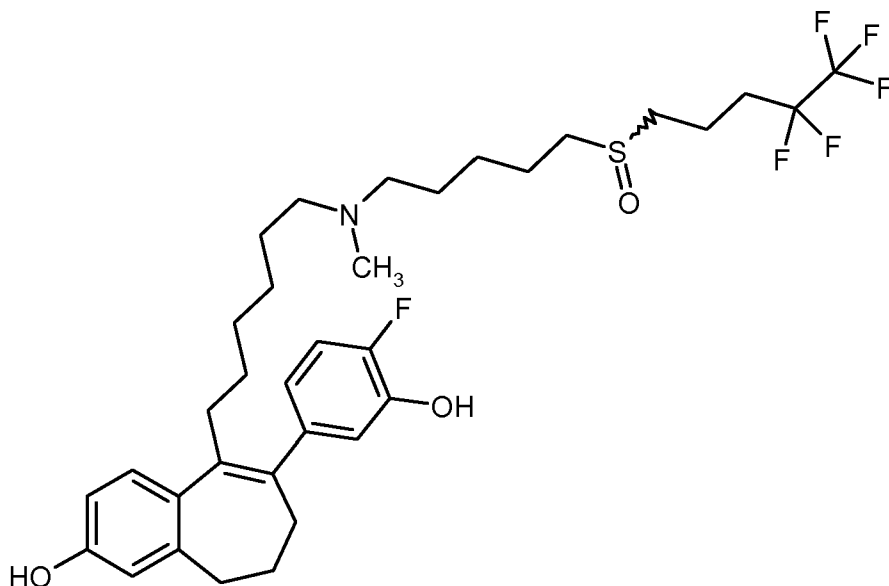


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 251 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 141 mg (57% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.11 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 4H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.15-2.34 (m, 11H), 2.43 (mc, 2H), 2.59 (mc, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 6.64-6.70 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 32

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

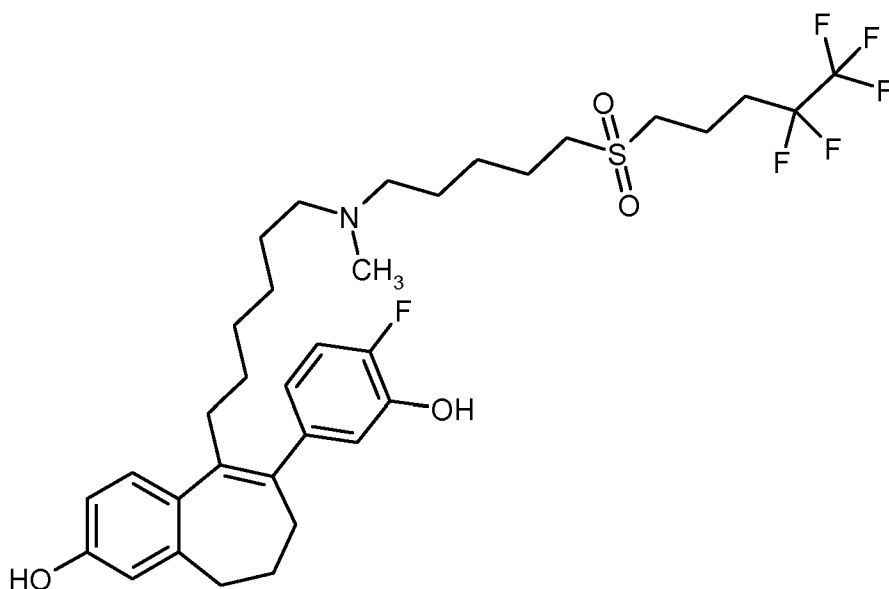


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 250 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 213 mg (56% d. Th.) Produkt an.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.02-1.29 (m, 6H), 1.32-1.65 (m, 6H), 1.85 (mc, 2H), 2.03-2.11 (m, 4H), 2.12-2.33 (m, 11H), 2.39 (mc, 2H), 2.58 (mc, 2H), 2.64-2.84 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 33

- 10 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

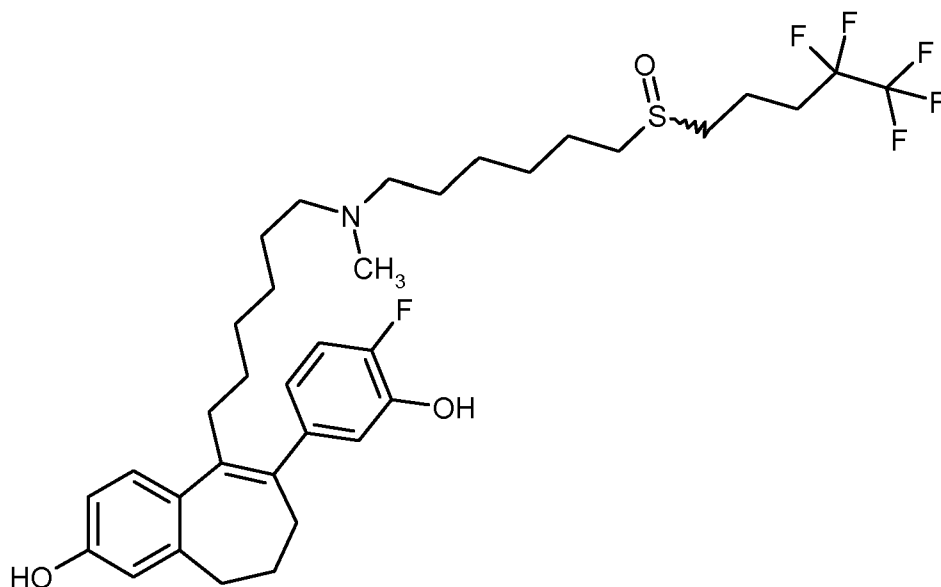


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 263 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 201 mg (51% d. Th.) Produkt an.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.11 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 4H), 1.36-1.56 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.01-2.11 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 11H), 2.45 (mc, 2H), 2.57 (mc, 2H), 2.99-3.09 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H),
20 7.01 (dd, 1H), 7.15 d, 1H).

Beispiel 34

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

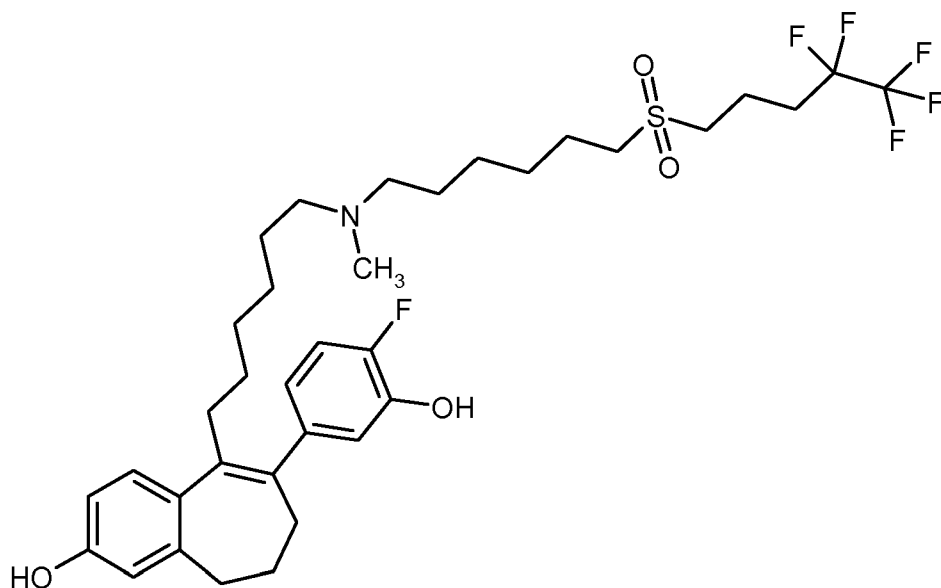


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 261 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 232 mg (59% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.26 (m, 6H), 1.31-1.64 (m, 8H), 1.81 (mc, 2H), 1.99-2.09 (m, 4H), 2.11-2.33 (m, 11H), 2.44 (mc, 2H), 2.55 (mc, 2H), 2.63-2.83 (m, 4H), 6.61 (ddd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H).

10 Beispiel 35

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



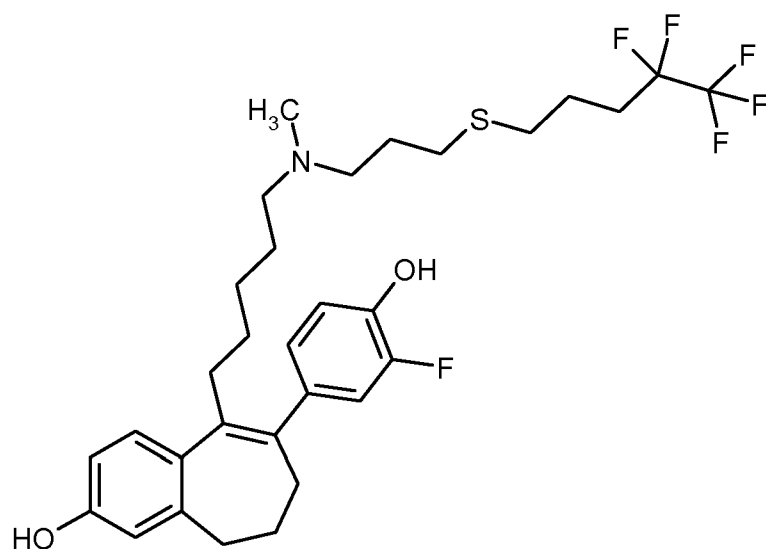
250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 274 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentyl)sulfonyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 321 mg (80% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.11 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 4H), 1.33-1.56 (m, 6H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.88 (mc, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.14-2.34 (m, 11H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.58 (mc, 2H), 2.97-3.07 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H).

Beispiel 36

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

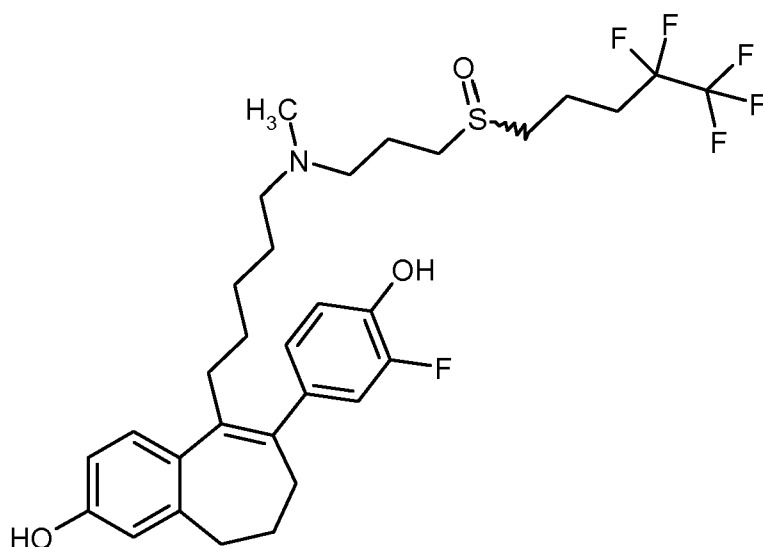


500 mg (1.19 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 459 mg (1.73 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether ausgerührt. Es fielen 378 mg (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.07-1.38 (m, 6H), 1.70-1.93 (m, 4H), 2.02-2.33 (m, 13H), 2.37 (mc, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.56-2.65 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 37

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



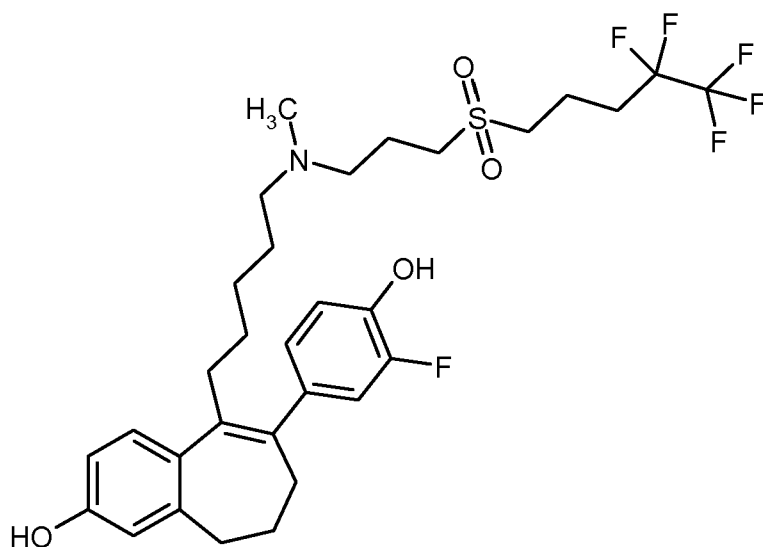
270 mg (0.64 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 273 mg (0.97 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 292 mg (73% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.08-1.35 (m, 6H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 6H), 2.18-2.43 (m, 9H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.71-2.94 (m, 4H), 6.63 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 7.11 (d, 1H).

10

Beispiel 38

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



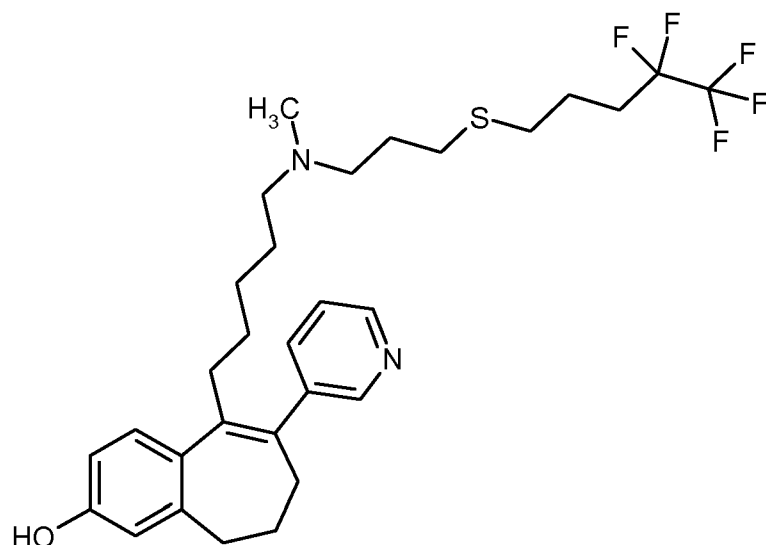
15 500 mg (1.19 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 532 mg (1.79 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde

über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 477 mg (63% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.05-1.14 (m, 2H), 1.16-1.30 (m, 4H), 1.95 (mc, 2H), 2.03-2.42 (m, 17H), 2.60 (t, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 39

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

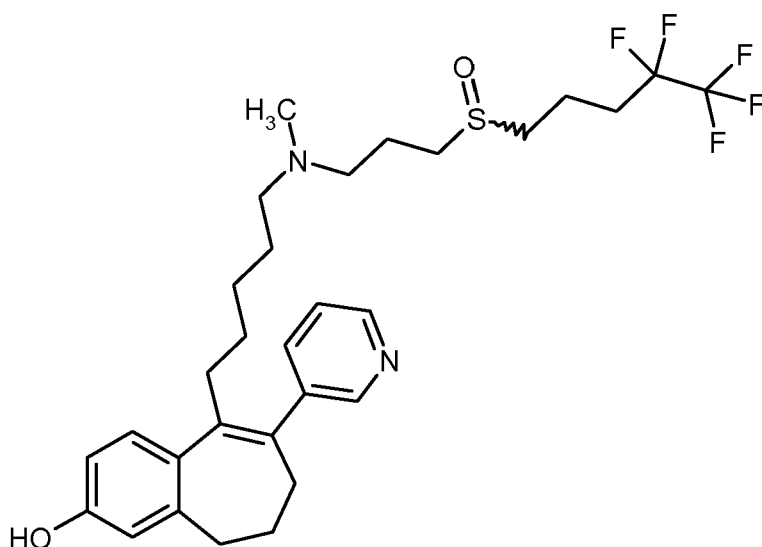


320 mg (0.83 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 308 mg (1.16 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 310 mg (66% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.08-1.15 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.34 (mc, 2H), 1.77 (mc, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.07-2.32 (m, 11H), 2.36 (mc, 2H), 2.47 (mc, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H).

Beispiel 40

9-[5-(Methyl{3-[(RS)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

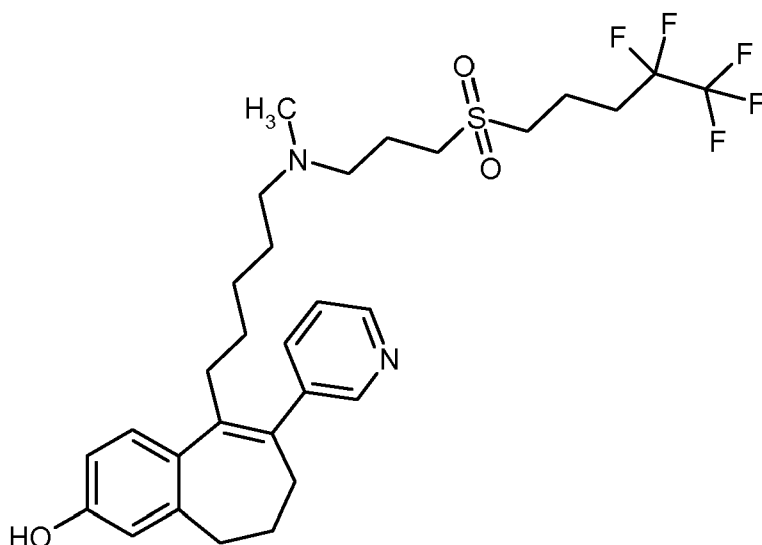


320 mg (0.83 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 326 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 240 mg (49% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.07 (mc, 2H), 1.19-1.31 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.09-2.31 (m, 11H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 3H), 2.72-2.84 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.54 (d, 10 1H).

Beispiel 41

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



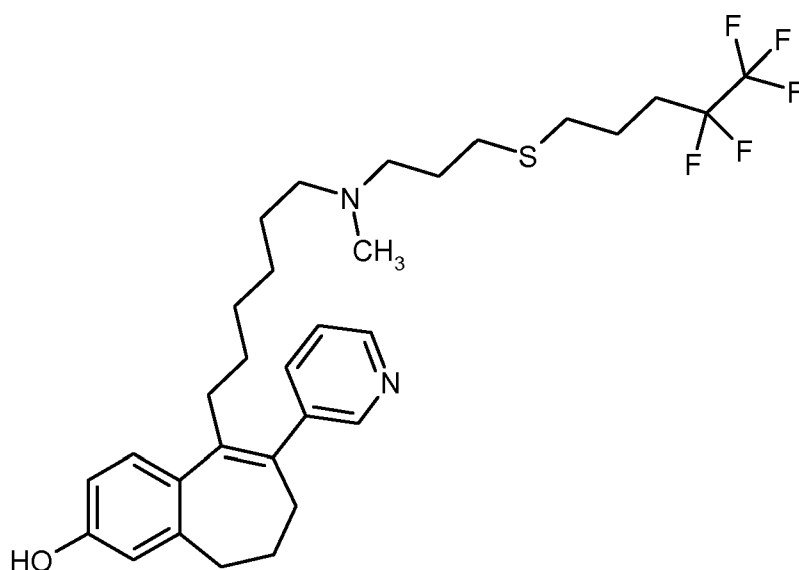
320 mg (0.83 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 345 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-

amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 310 mg (62% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.06-1.13 (m, 2H), 1.19-1.30 (m, 4H), 1.96 (mc, 2H),
 2.08-2.32 (m, 13H), 2.37 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 6.74 (d, 1H),
 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 42

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

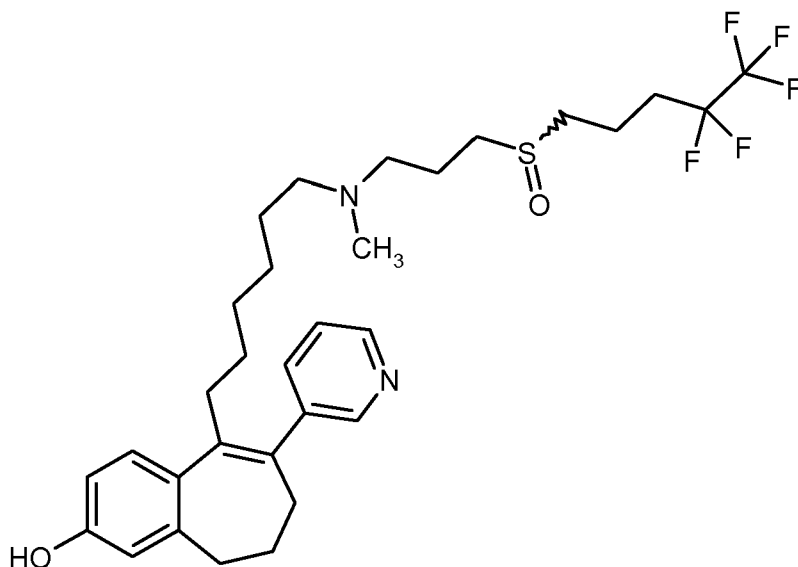


331 mg (0.83 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 308 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 300 mg (62% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.16 (m, 4H), 1.16-1.27 (m, 2H), 1.39 (mc, 2H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.06-2.23 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 4H), 2.51-2.66 (m, 8H), 6.74-6.79 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H).

Beispiel 43

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



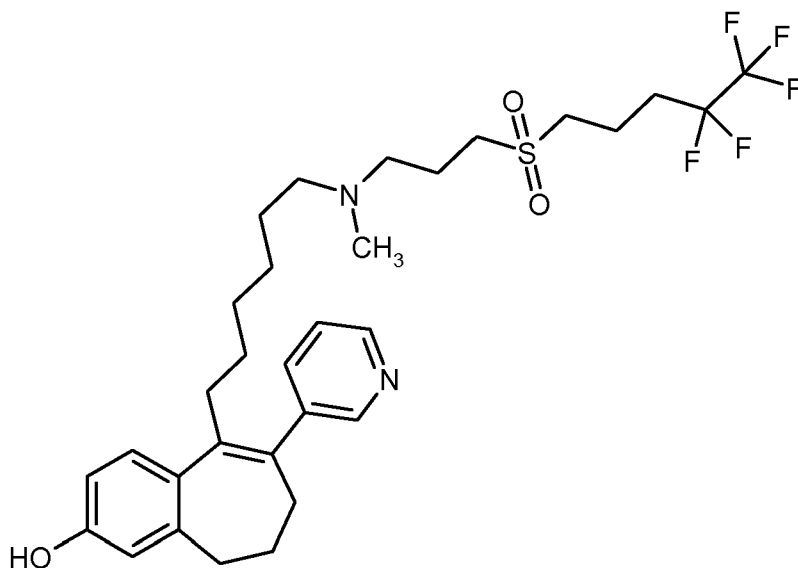
331 mg (0.83 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 326 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 92.5:7.5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 330 mg (66% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.04-1.15 (m, 4H), 1.17-1.29 (m, 4H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.05-2.50 (m, 17H), 2.63 (mc, 2H), 2.76-2.86 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.78 dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

10

Beispiel 44

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



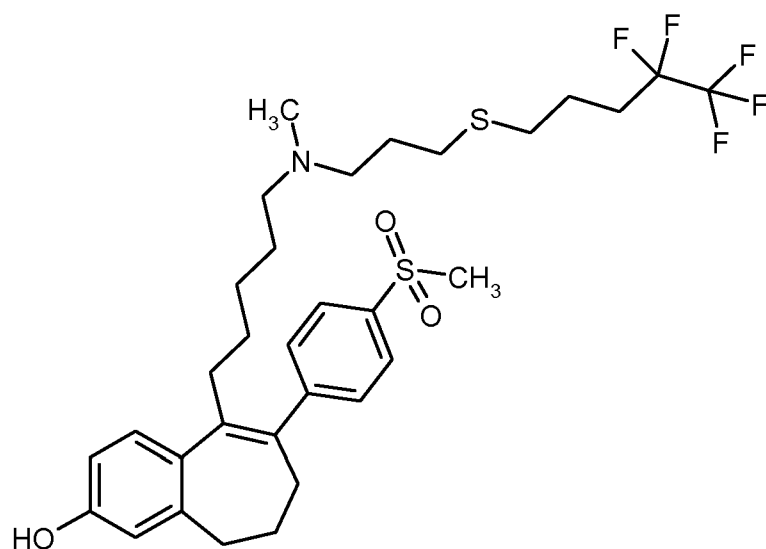
15 331 mg (0.83 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 345 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-

amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 340 mg (67% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.03-1.16 (m, 4H), 1.16-1.34 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.07-2.40 (m, 15H), 2.48 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.07 (mc, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.77 dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 45

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

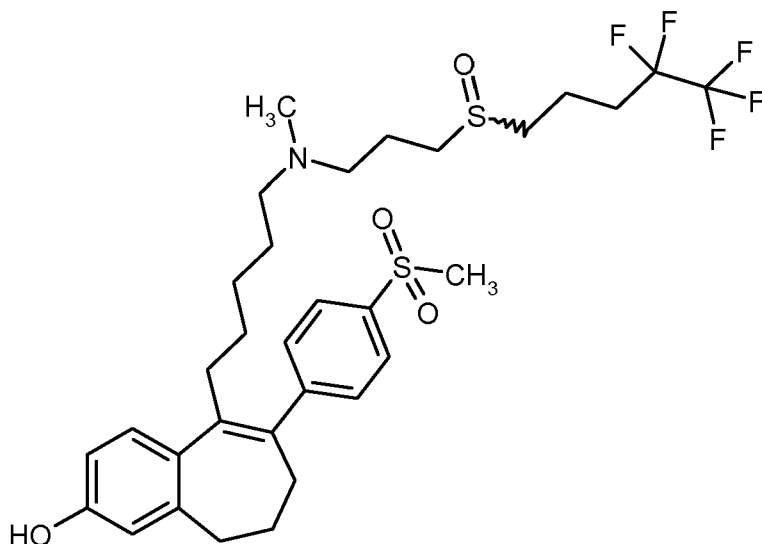


300 mg (0.65 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 258 mg (0.97 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 258 mg (60% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.05-1.16 (m, 2H), 1.17-1.35 (m, 4H), 1.72 (mc, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.07-2.26 (m, 11H), 2.30-2.44 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.92 (dt, 2H).

Beispiel 46

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(RS)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

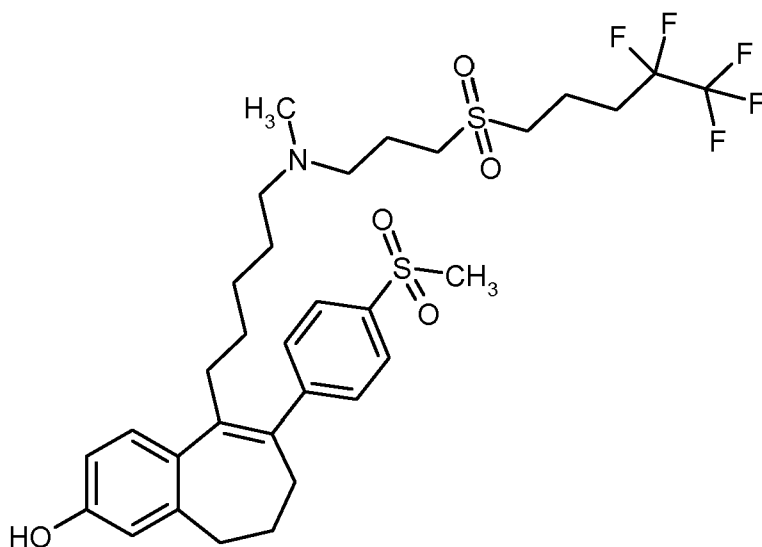


300 mg (0.65 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 273 mg (0.97 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
 5 über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 346 mg (81% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.04-1.11 (m, 2H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.31 (m, 13H), 2.35 (t, 2H), 2.41 (mc, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (mc, 2H), 7.92 (mc,
 10 2H).

Beispiel 47

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

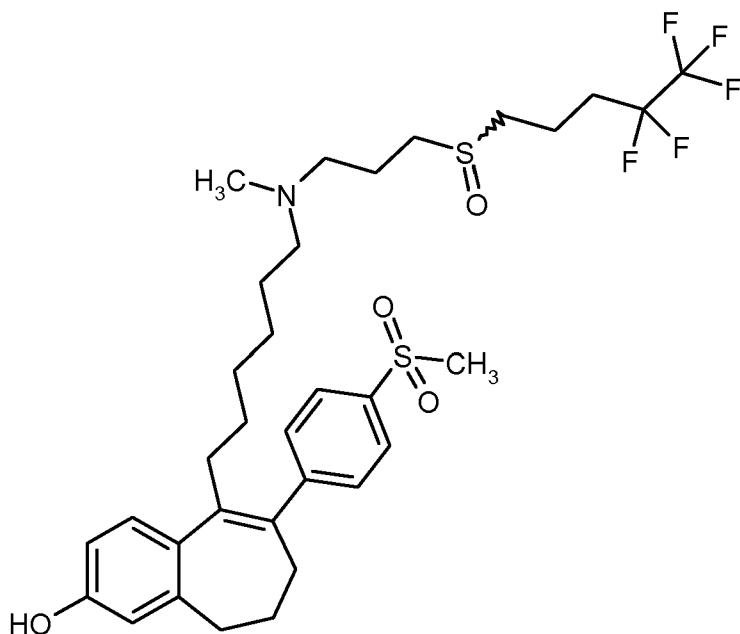


500 mg (1.08 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 481 mg (1.62 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 257 mg (35% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.04-1.14 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 4H), 1.93 (mc, 2H), 2.07-2.41 (m, 17H), 2.65 (t, 2H), 2.98-3.09 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (dt, 2H), 7.93 (dt, 2H).

Beispiel 48

8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

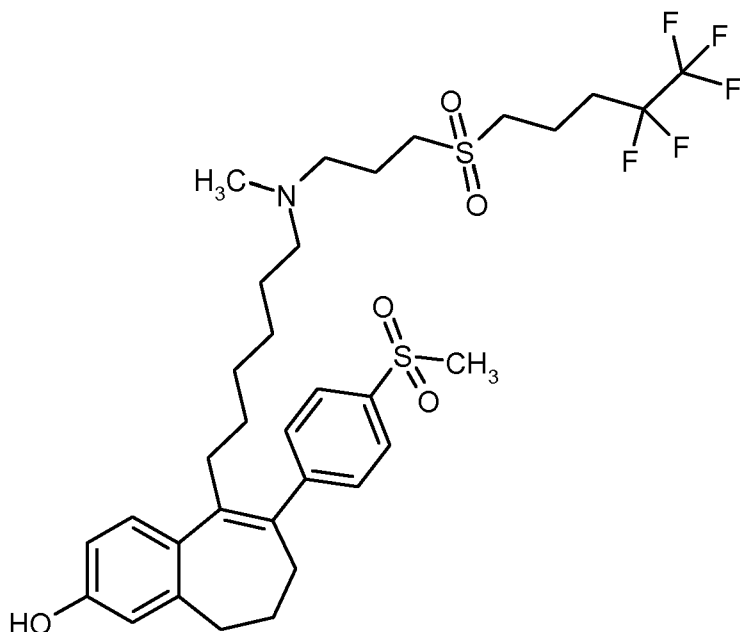


135 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 111.3 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan -> Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 190 mg (99% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.05-1.14 (m, 4H), 1.18-1.27 (m, 4H), 1.93 (mc, 2H), 2.08-2.31 (m, 13H), 2.35 (t, 2H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.63 (mc, 2H), 2.71-2.87 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.78 dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.92 (dt, 2H).

Beispiel 49

8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



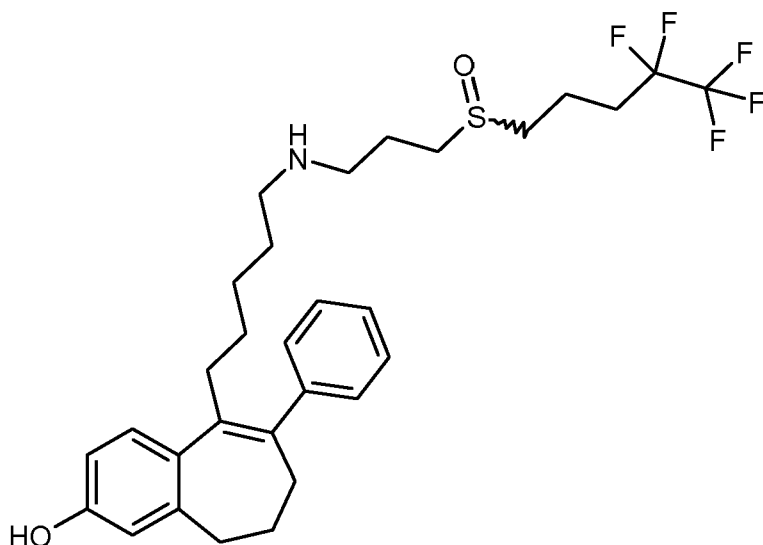
135 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 117.7 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan -> Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es fielen 100 mg (51% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H), 1.97 (mc, 2H), 2.08-2.37 (m, 15H), 2.42 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.93 (dt, 2H).

10

Beispiel 50

9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

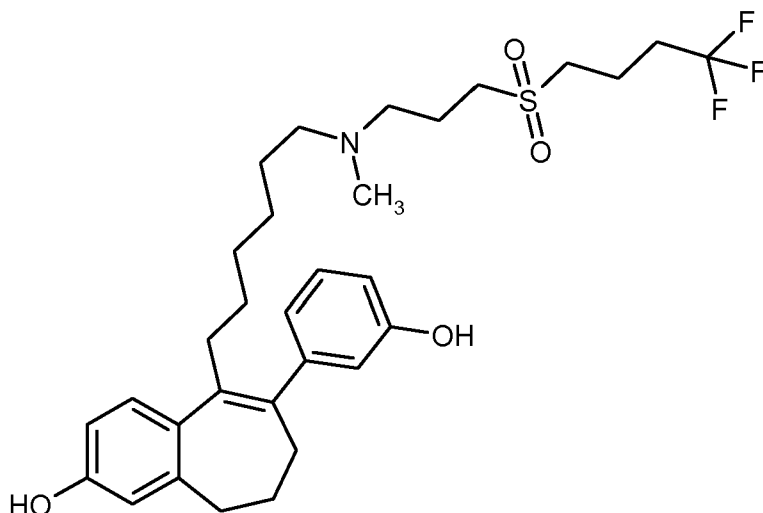


300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 291 mg (1.09 mmol) 3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 280 mg (63% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.02-1.18 (m, 4H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.77 (mc, 2H), 1.91 (mc, 2H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.28-2.46 (m, 6H), 2.56 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.65-2.82 (m, 3H), 2.82-2.88 (m, 1H), 6.62-6.69 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 9.30 (s, 1H).

Beispiel 51

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

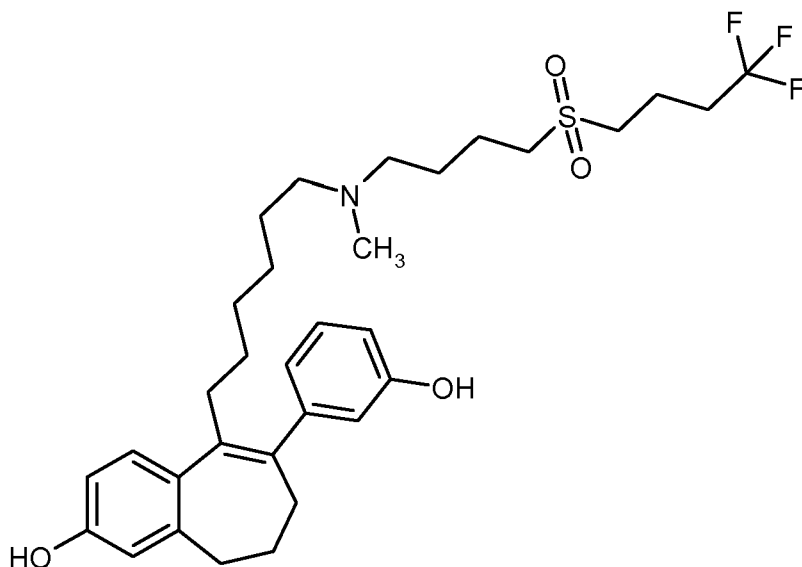


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 167 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 160 mg (57% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.06-1.17 (m, 4H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.35 (mc, 2H), 2.01-2.11 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (mc, 2H), 2.28-2.38 (m, 4H), 2.51 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.04-3.09 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 6.71-6.78 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 52

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

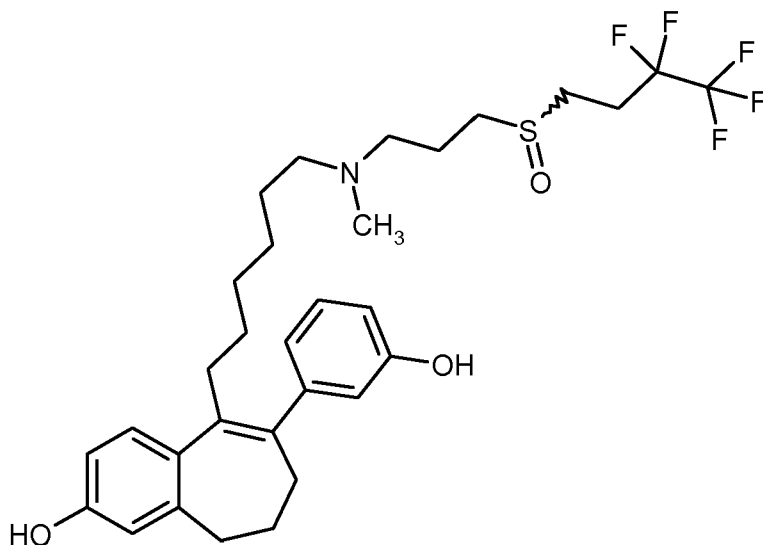


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 176.1 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 und Chiralpak IA (5 μ , 250 x 20 mm, 20 ml/min. Laufmittel: *n*-Hexan mit 0.1% Diethylamin-Ethanol 80:20) gereinigt. Es fielen 45 mg (16% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.08-1.27 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.70 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.04-2.11 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 9H), 2.43 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.02-3.07 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.73-6.77 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 53

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



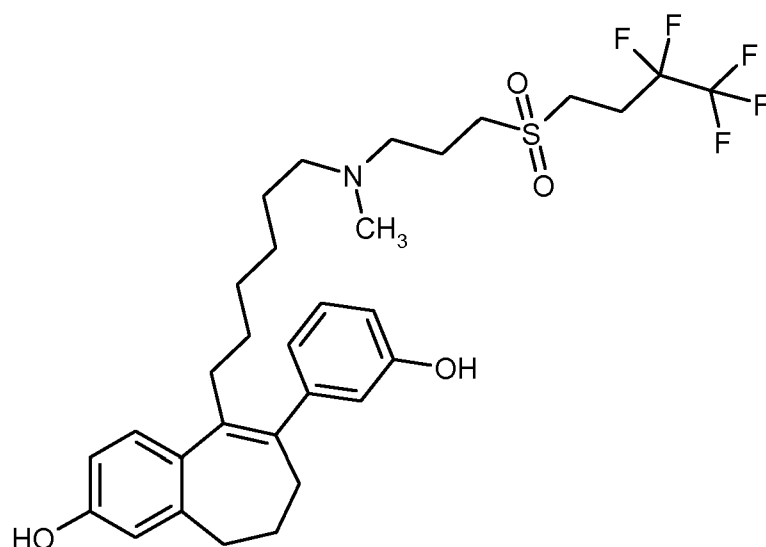
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 180 mg *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 120 mg (41% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-d₁): δ = 1.05-1.17 (m, 4H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.31 (mc, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 4H), 2.17-2.27 (m, 5H), 2.38 (mc, 2H), 2.43-2.53 (m, 2H),
 5 2.53-2.67 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.71-6.78 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 54

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-
 10 6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

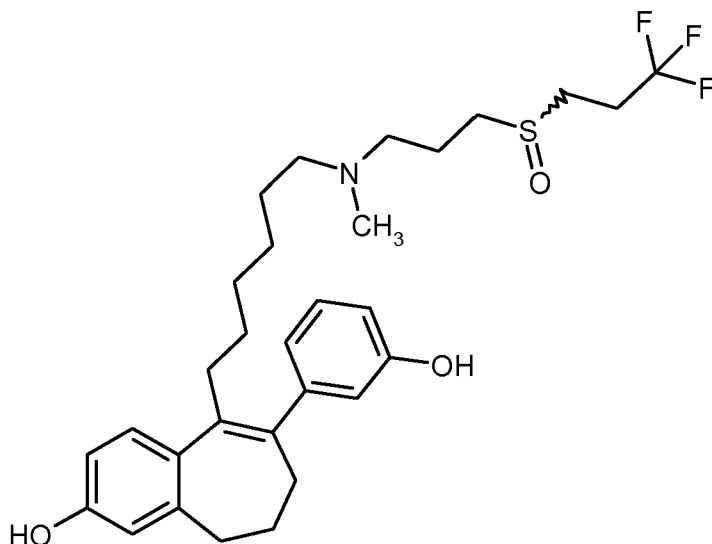


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-
 3-ol wurden mit 191 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-
 1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-
 15 Methode 1 und Chiralpak IA (5μ, 250 x 20 mm, 20 ml/min. Laufmittel: n-Hexan mit 0.1% Diethylamin-Ethanol 80:20) gereinigt. Es fielen 90 mg (30% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-d₁): δ = 1.07-1.19 (m, 4H), 1.23 (mc, 2H), 1.34 (mc, 2H), 2.02-
 2.13 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.58-2.69 (m, 4H), 3.15 (mc,
 2H), 3.23 (mc, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.72-6.77 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 55

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-
 6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

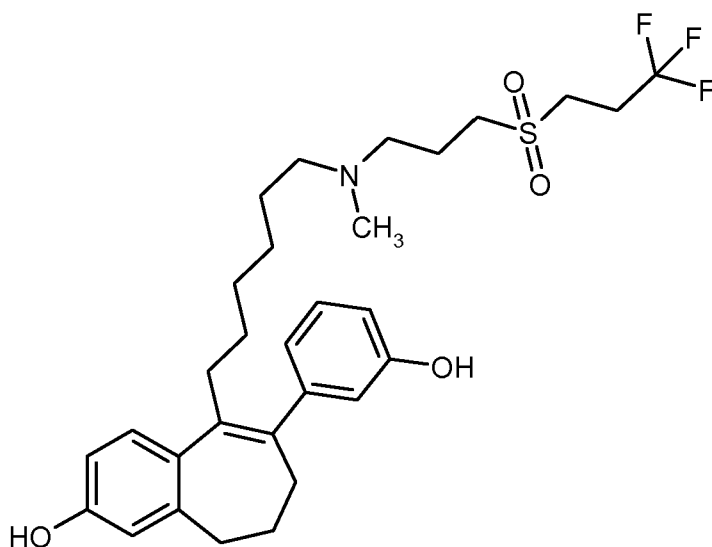


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 146 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode

1 gereinigt. Es fielen 175 mg (66% d. Th.) Produkt an.
¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.05-1.16 (m, 4H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 5H), 2.37 (mc, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.71-6.77 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 56

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



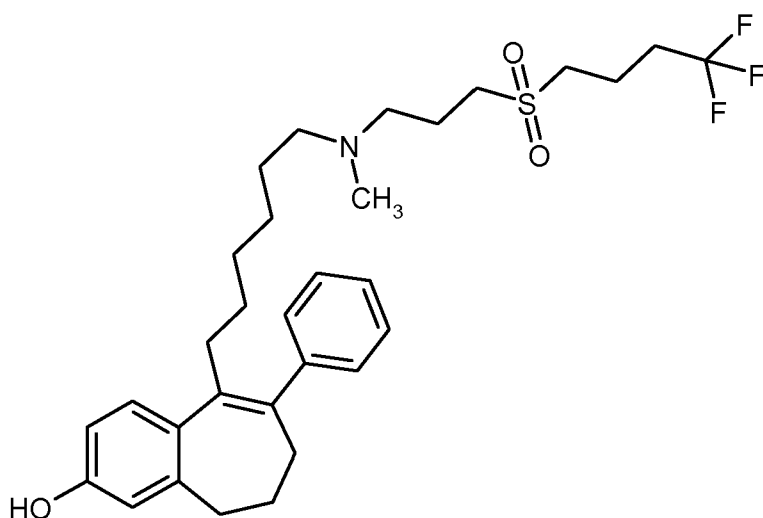
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 157 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 120 mg (44% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.07-1.18 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.31-1.37 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.24 (mc, 2H), 2.37 (mc, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.60 (t, 2H),
5 2.64-2.73 (m, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.21 (mc, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.72-6.77 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 57

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-
10 benzo[7]annulen-3-ol:

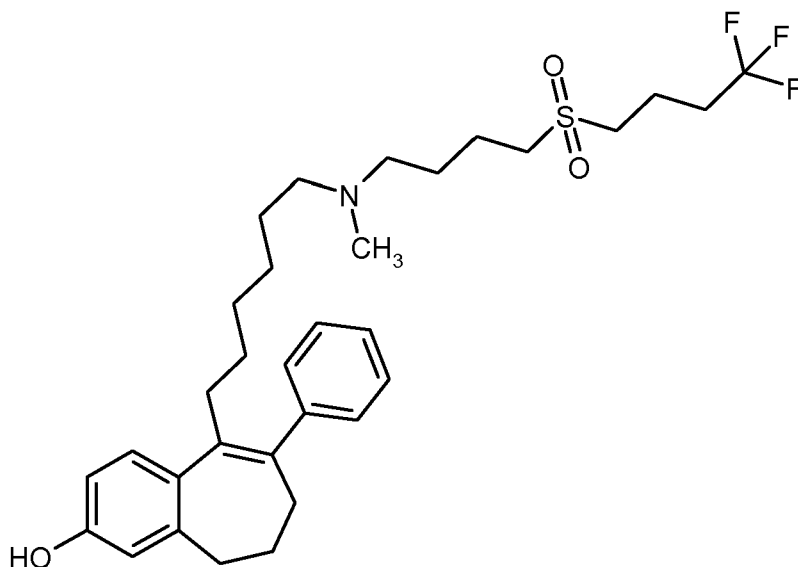


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden
mit 185.8 mg (0.75 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin
entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 5
15 und HPLC-Methode 6 gereinigt. Es fielen 77 mg (22% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.94 (mc, 2H),
2.09-2.20 (m, 11H), 2.27-2.41 (m, 6H), 2.64 (mc, 2H), 3.00-3.05 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.74
(dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.33-7.34 (m, 2H).

Beispiel 58

9-[6-(Methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-
20 benzo[7]annulen-3-ol:

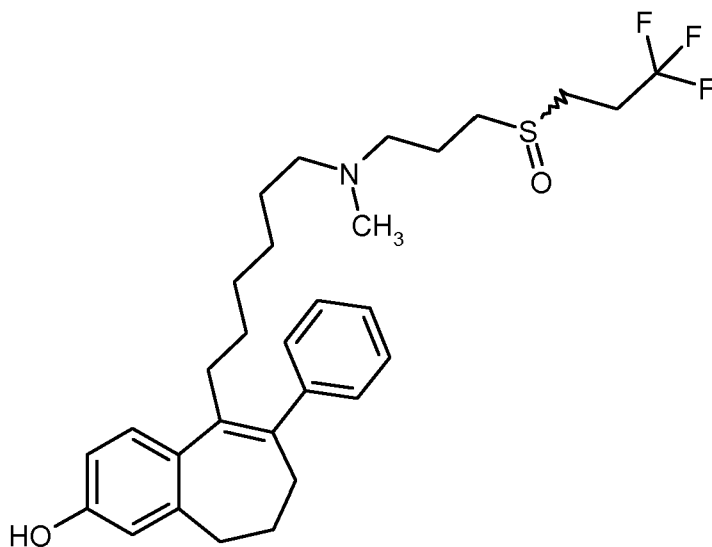


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 229 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 5 und Chiralpak IB
 5 (5 μ , 150 x 20 mm, 25 ml/min, Laufmittel: Hexan mit 0.1% Diethylamin-Ethanol 90:10) gereinigt. Es fielen 67.8 mg (19% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.07-1.14 (m, 4H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.61 (mc, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.09-2.24 (m, 11H), 2.28-2.40 (m, 6H), 2.63 (mc, 2H), 2.99-3.05 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.33-7.37 (m,
 10 2H).

Beispiel 59

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

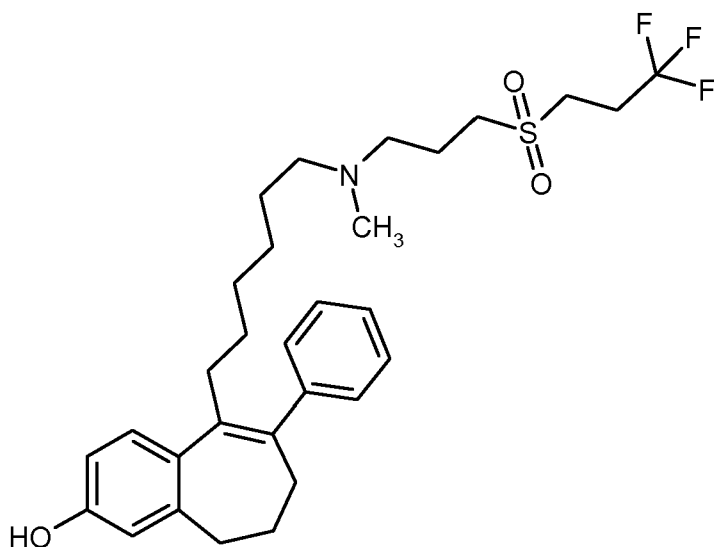


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 190.4 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4 und HPLC-Methode 9 gereinigt. Es fielen 148 mg (44% d. Th.) Produkt an.

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.06-1.13 (m, 4H), 1.17-1.26 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 9H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 4H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 60

- 10 9-[6-(Methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

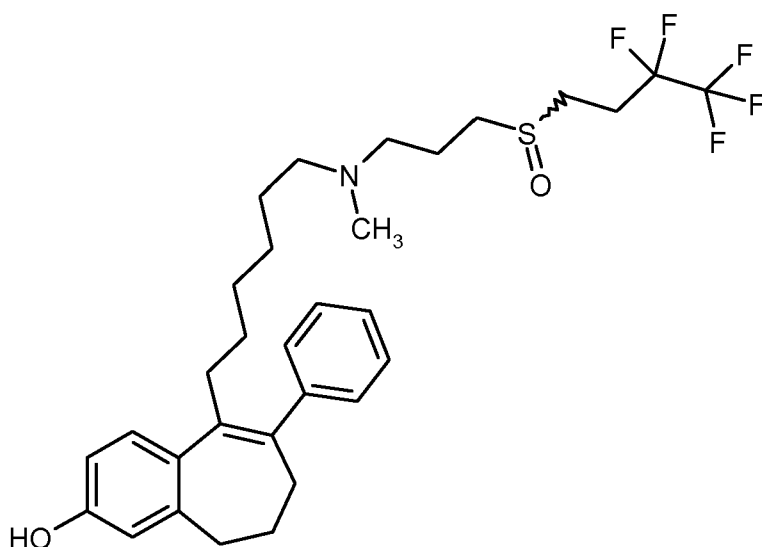


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 204 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4 gereinigt. Es fielen 160 mg (46% d. Th.) Produkt an.

- 15 ¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.05-1.14 (m, 4H), 1.16-1.23 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 2.00 (mc, 2H), 2.07-2.14 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.60-2.72 (m, 4H), 3.09 (mc, 2H), 3.18 (mc, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H),
20 7.23-7.27 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 61

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

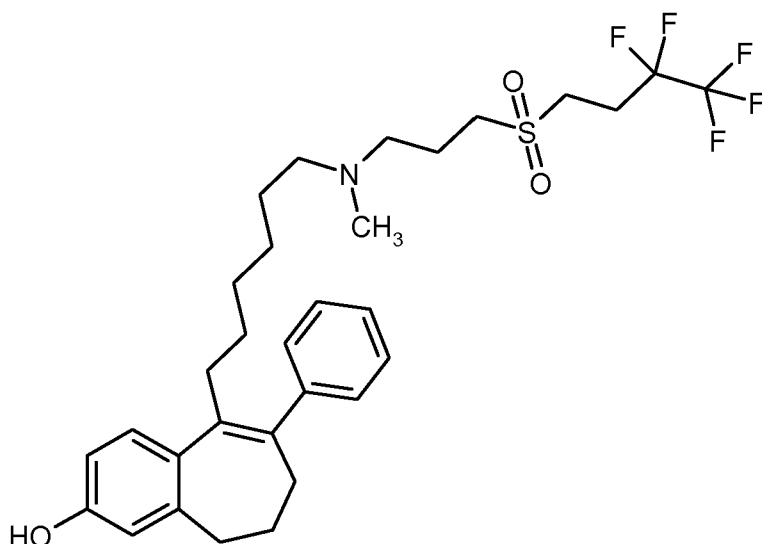


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 187.4 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4
5 gereinigt. Es fielen 103 mg (35% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.05 (mc, 2H), 1.14 (mc, 2H), 1.19-1.33 (m, 4H), 2.05-2.19 (m, 6H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 5H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.69-3.04 (m, 6H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

10 Beispiel 62

9-[6-(Methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

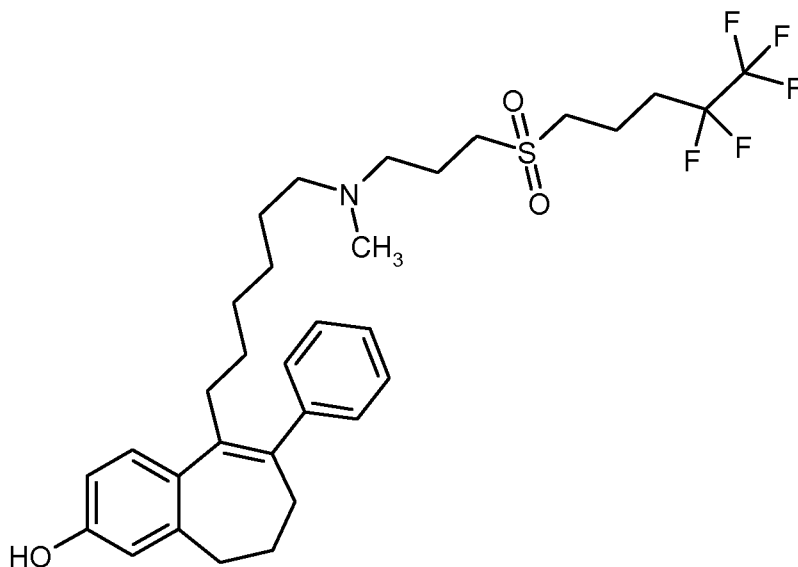


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 199 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4
15 gereinigt. Es fielen 85 mg (28% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.21 (mc, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 6H), 2.26-2.32 (m, 5H), 2.39 (t, 2H), 2.58-2.69 (m, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.24 (mc, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

5 Beispiel 63

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

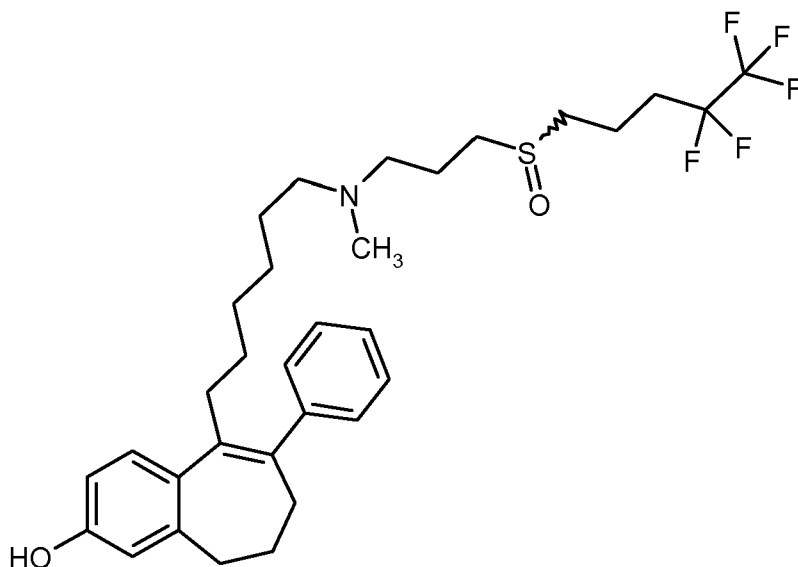


240 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 250 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 9 gereinigt. Es fielen 188 mg (51% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.29 (m, 4H), 1.95 (mc, 2H), 2.08-2.15 (m, 7H), 2.15-2.32 (m, 6H), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 64

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



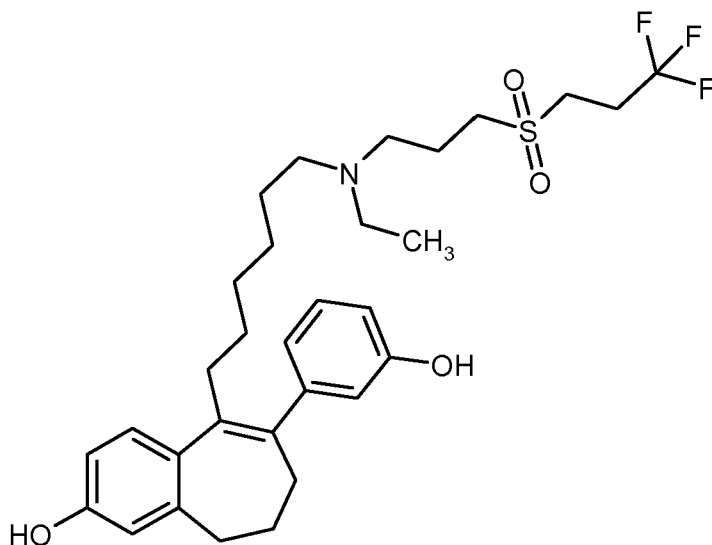
250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 247 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 6

5 gereinigt. Es fielen 193 mg (51% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.15-1.26 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 13H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.69-2.85 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H).

10 Beispiel 65

9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 166.7 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin

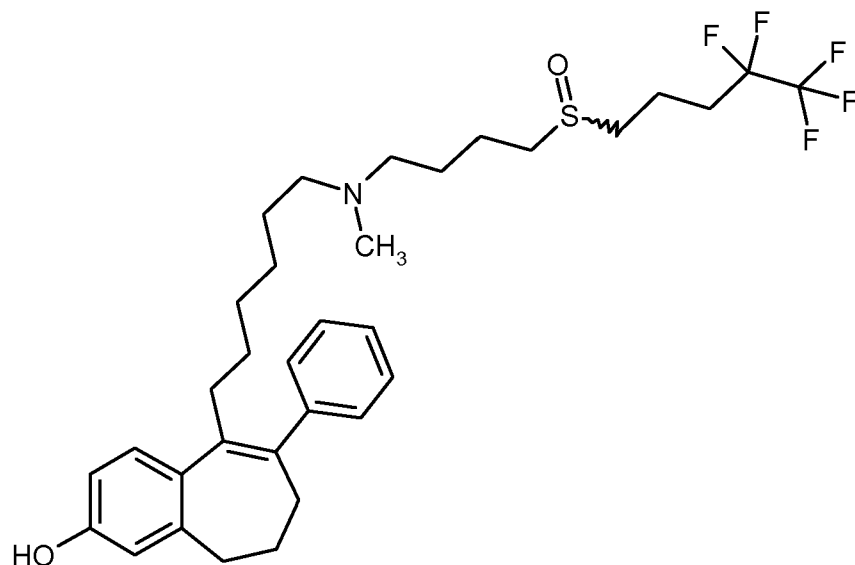
15

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 10 gereinigt. Es fielen 100 mg (36% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.17 (m, 7H), 1.21 (mc, 2H), 1.42 (mc, 2H), 2.04-2.16 (m, 6H), 2.37 (t, 2H), 2.50 (mc, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.65-2.82 (m, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.23 (mc, 2H) 6.70 (d, 1H), 6.71-6.76 (m, 3H), 6.79 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 66

9-[6-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

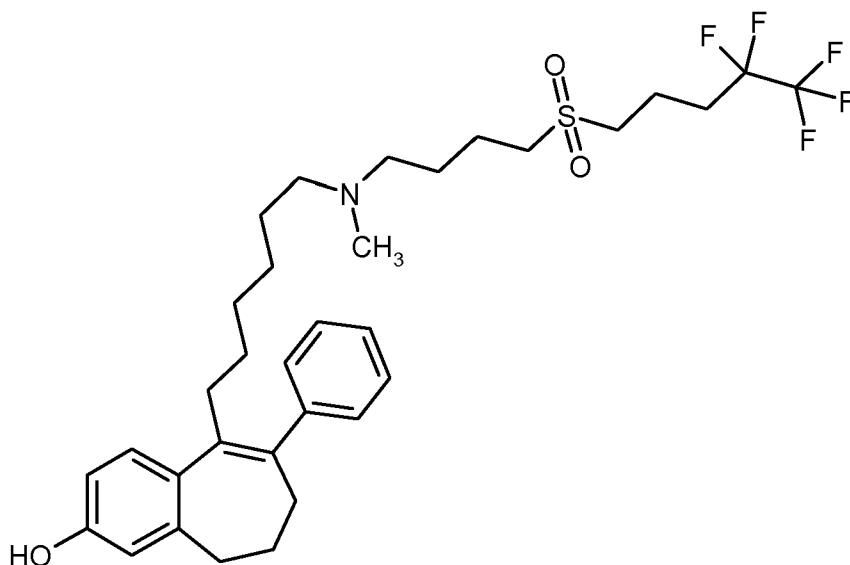


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 207 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 254 mg (78% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.12 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 4H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 4H), 2.08-2.32 (m, 8H), 2.39 (t, 2H), 2.46-2.55 (m, 5H), 2.59-2.69 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H).

Beispiel 67

9-[6-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

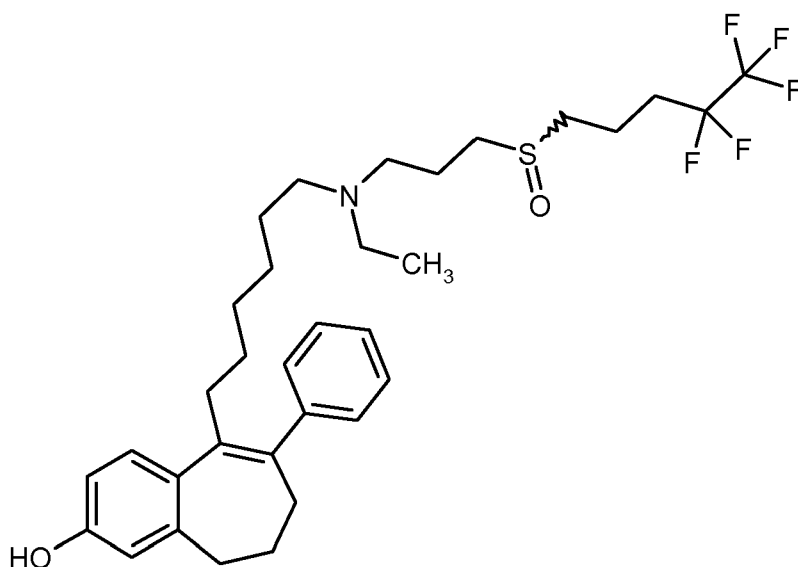


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11

gereinigt. Es fielen 231 mg (73% d. Th.) Produkt an.
¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.05-1.14 (m, 4H), 1.16-1.24 (m, 2H), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.73 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.06-2.14 (m, 4H), 2-15-2.32 (m, 4H), 2.33-2.41 (m, 7H), 2.55 (t, 2H), 2.62 (mc, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 68

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



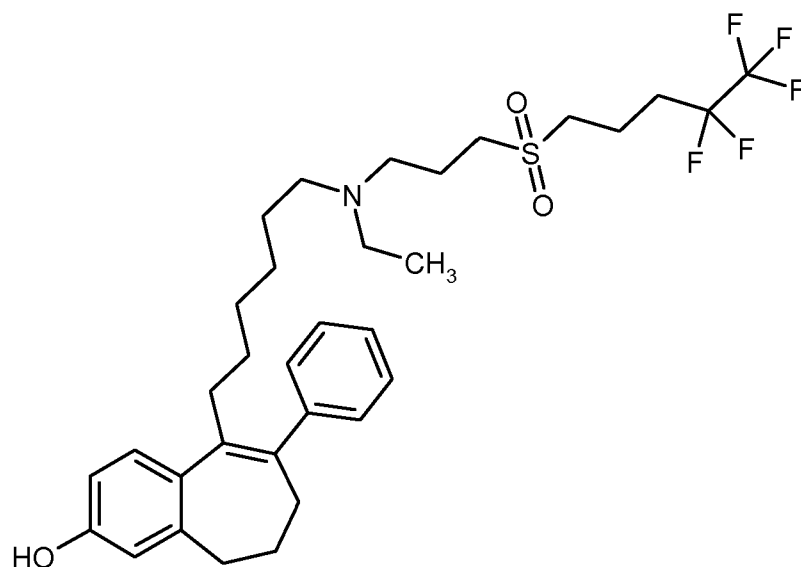
200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 207 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 121 mg (38% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-d₁): δ = 1.01-1.07 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 5H), 1.21-1.30 (m, 4H), 2.07-2.32 (m, 10H), 2.37-2.45 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 69

9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

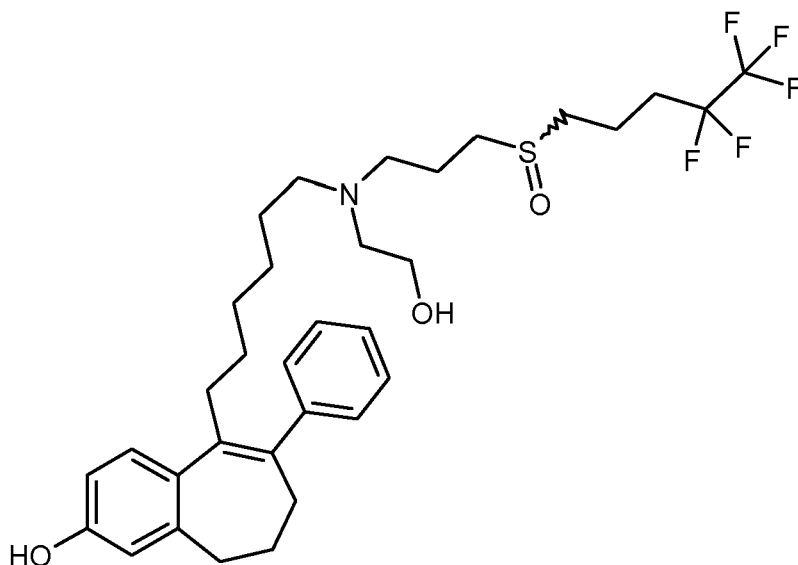


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 141 mg (45% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-d₁): δ = 0.95 (t, 3H), 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.25 (m, 4H), 1.91 (mc, 2H), 2.08-2.32 (m, 10H), 2.37 (t, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.64 (mc, 2H), 3.01-3.07 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 70

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

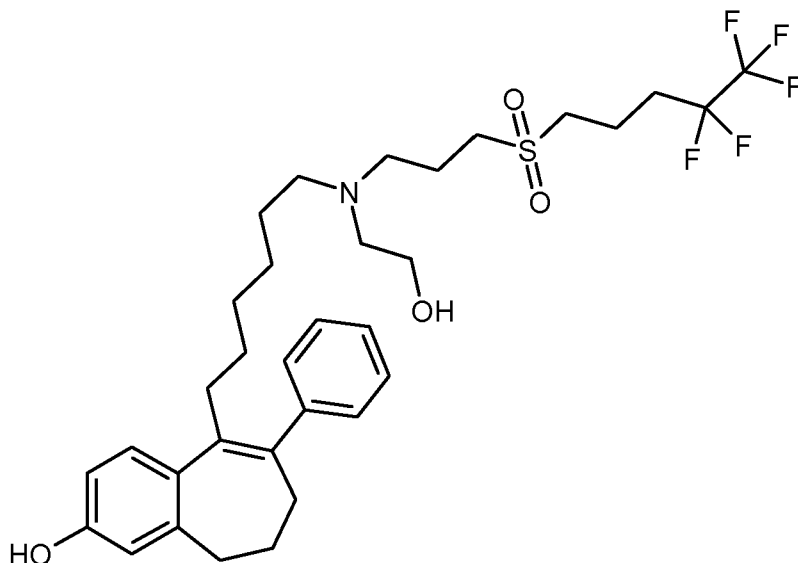
Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

- 5 Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 90.6 mg (28% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.02-1.08 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 4H), 2.03-2.32 (m, 10H), 2.36-2.42 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 7H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 71

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

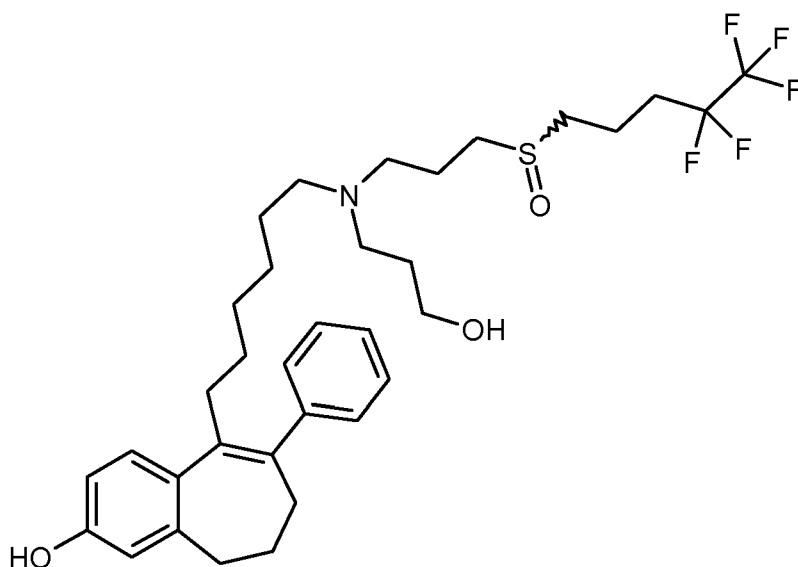


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 229.5 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 95.8 mg (29% d. Th.) Produkt an.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.02-1.15 (m, 4H), 1.16-1.31 (m, 4H), 2.03-2.46 (m, 14H), 2.64 (mc, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.03-3.12 (m, 4H), 3.65 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 72

- 10 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



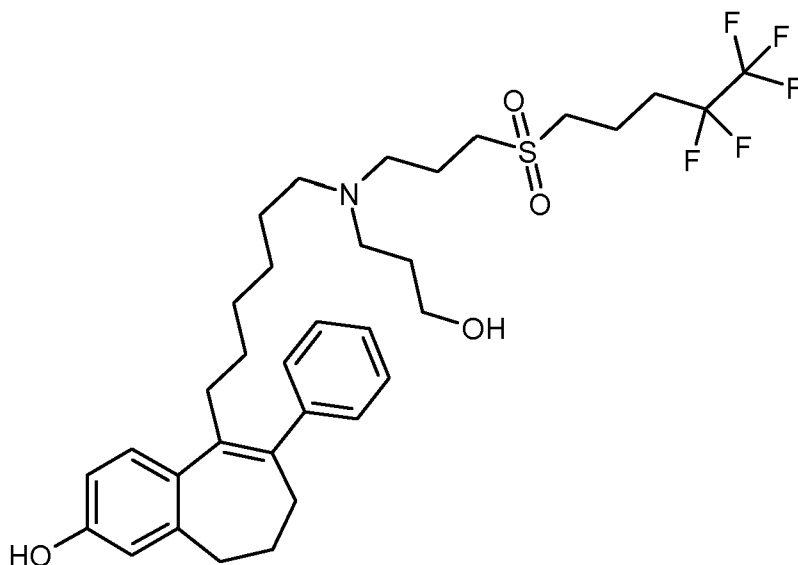
200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.67 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

- 15 Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 147.5 mg (45% d. Th.) Produkt an.

- ¹H-NMR (600 MHz, Cloroform-*d*₁): δ = 1.03-1.18 (m, 4H), 1.19-1.28 (m, 4H), 1.77 (mc, 2H), 2.05-2.32 (m, 10H), 2.36-2.45 (m, 4H), 2.63 (mc, 2H), 2.72-2.90 (m, 8H), 3.74 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).
- 20

Beispiel 73

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



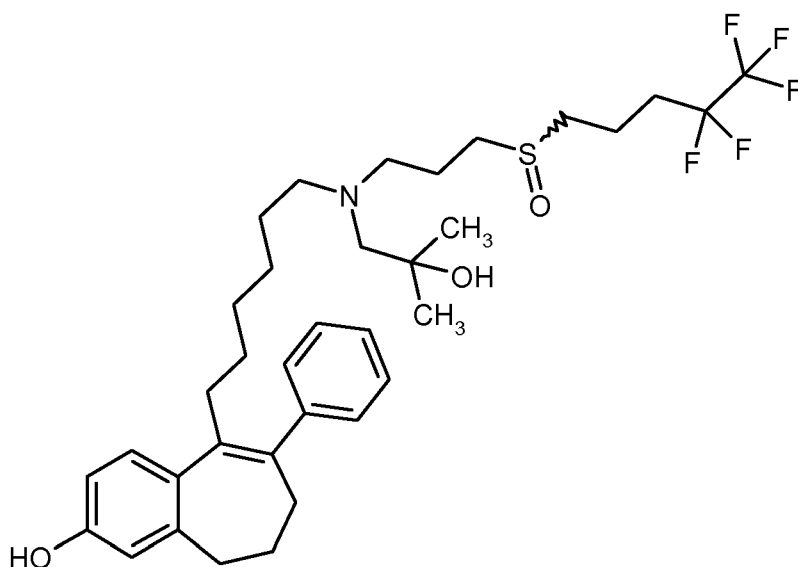
200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 239.3 mg (0.70 mmol) 3-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11

5 gereinigt. Es fielen 137.4 mg (42% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.70 (mc, 2H), 2.01-2.42 (m, 14H), 2.58-2.71 (m, 6H), 3.04 (mc, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

10 Beispiel 74

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

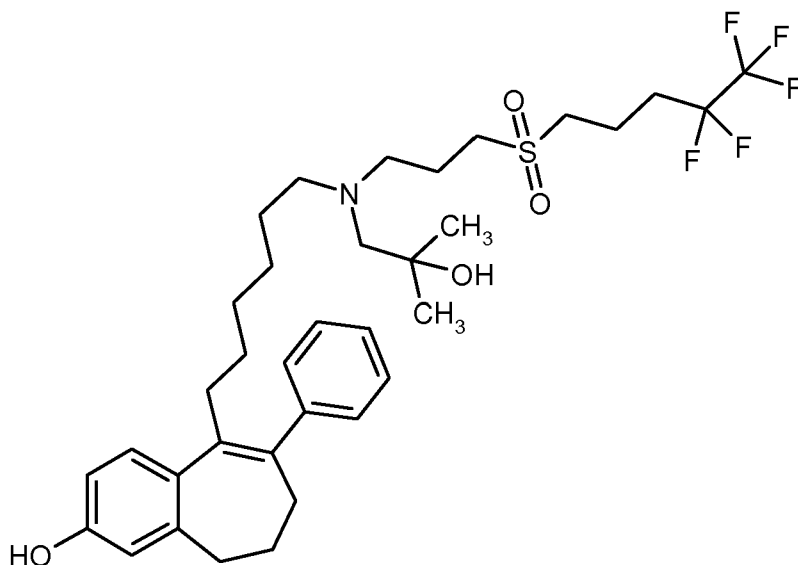


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 305.9 mg (0.90 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 88.4 mg (27% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.02-1.15 (m, 4H), 1.16-1.26 (m, 10H), 2.02 (mc, 2H), 2.08-2.32 (m, 8H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 5H), 2.84-2.90 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 75

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

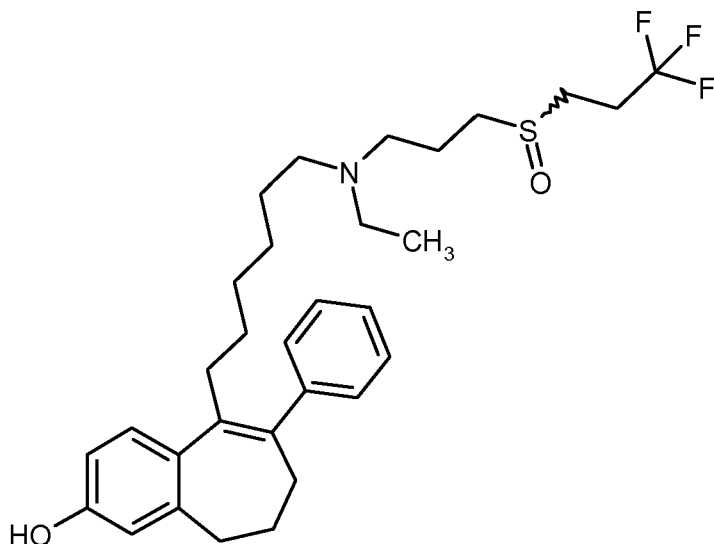


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 213.6 mg (0.60 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 42.6 mg (12% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.30 (m, 14H), 1.96 (mc, 2H), 2.08-2.43 (m, 14H), 2.59-2.68 (m, 4H), 2.98-3.09 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 76

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

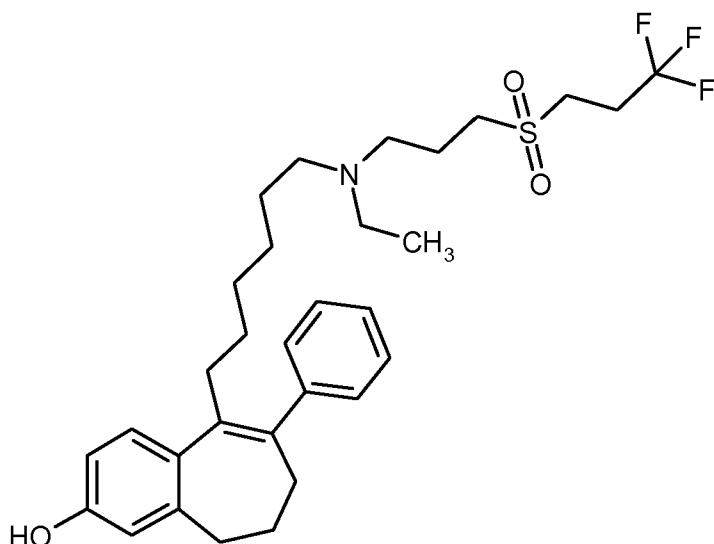


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 162.1 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11
5 gereinigt. Es fielen 176 mg (63% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.00-1.18 (m, 7H), 1.19-1.34 (m, 4H), 2.04-2.22 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.45 (mc, 2H), 2.57-2.70 (m, 4H), 2.76-3.01 (m, 8H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

10 Beispiel 77

9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

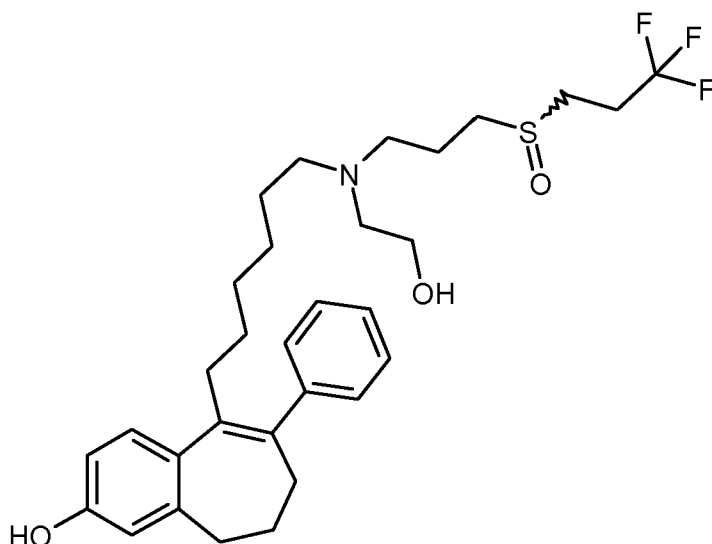


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 173.4 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11
15 gereinigt. Es fielen 185 mg (65% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.36 (m, 11H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.22 (mc, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.53 (mc, 2H), 2.60-2.76 (m, 4H), 2.88 (q, 2H), 2.93 (mc, 2H), 3.18-3.29 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H).

5 Beispiel 78

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

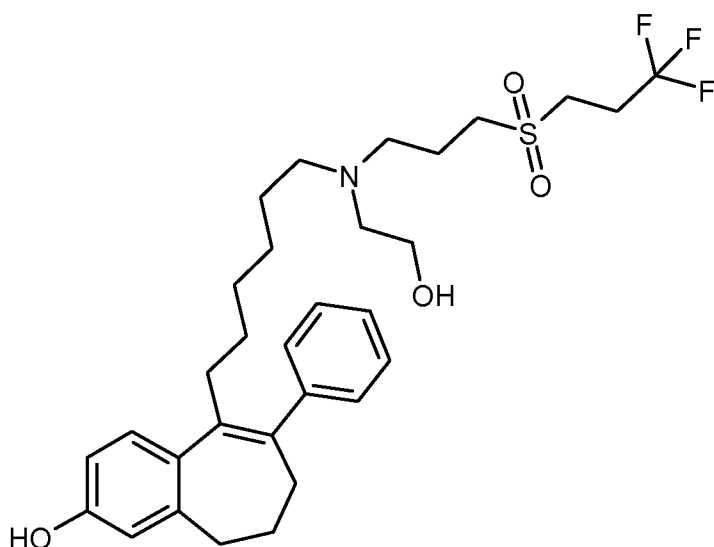


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 173.4 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 176 mg (61% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.35 (m, 8H), 2.06-2.25 (m, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.51 (mc, 2H), 2.59-2.71 (m, 4H), 2.78-3.01 (m, 8H), 3.76 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 79

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

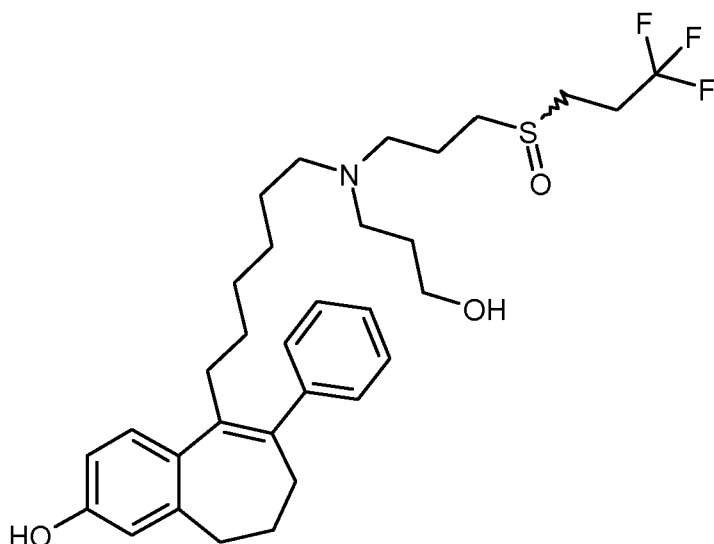


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 184.6 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11
5 gereinigt. Es fielen 136.5 mg (47% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.02-1.35 (m, 8H), 2.06-2.19 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.51 (mc, 2H), 2.58-2.76 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.24 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

10 Beispiel 80

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

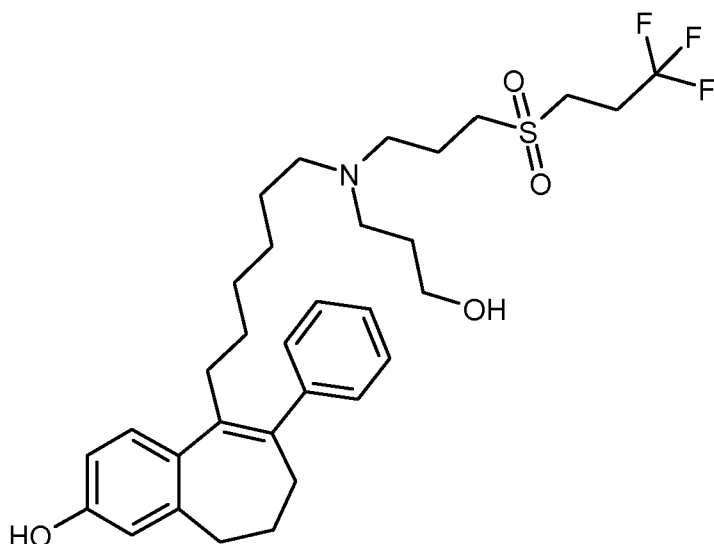


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 183.2 mg (0.70 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11
15 gereinigt. Es fielen 135.6 mg (46% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.02-1.16 (m, 4H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.72 (mc, 2H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.30-2.42 (m, 4H), 2.56-2.83 (m, 10H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

5 Beispiel 81

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

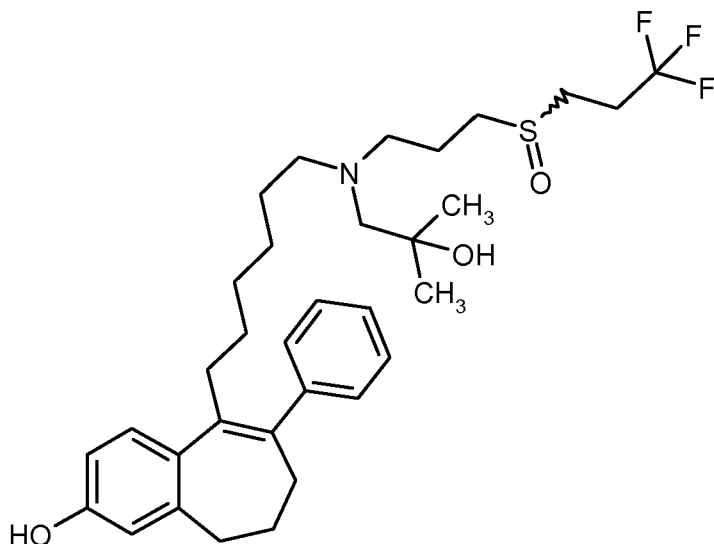


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 194.4 mg (0.70 mmol) 3-({3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 115 mg (39% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.02-1.17 (m, 4H), 1.18-1.32 (m, 4H), 1.77 (mc, 2H), 2.06-2.20 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.45 (mc, 2H), 2.58-2.86 (m, 8H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (mc, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

Beispiel 82

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 241.3 mg (0.88 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

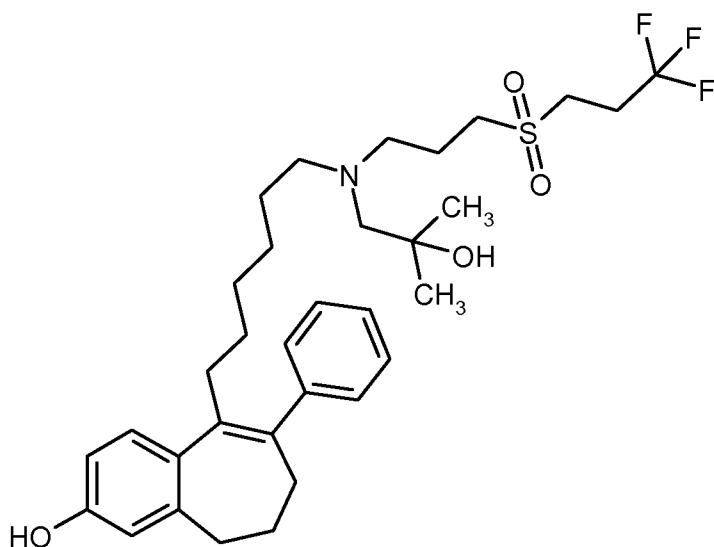
5 Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 43.8 mg (12% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.02-1.13 (m, 4H), 1.15-1.29 (m, 4H), 1.99 (mc, 2H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.34-2.47 (m, 6H), 2.58-2.85 (m, 8H), 2.89-2.95 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

10

Beispiel 83

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



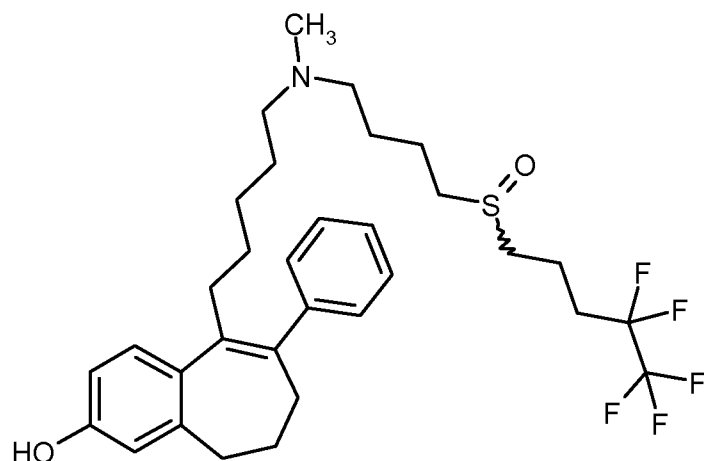
15 250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 255.3 mg (0.88 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-

2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 60.4 mg (16% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.36 (m, 10H), 2.05-2.17 (m, 6H), 2.38 (t, 2H), 2.49-2.56 (m, 4H), 2.60-2.76 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

Beispiel 84

9-[5-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



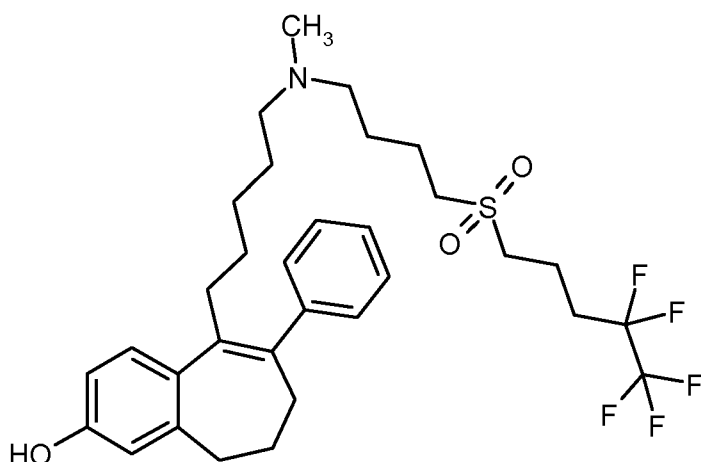
210.8 mg (0.55 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 226.2 mg (0.77 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 287 mg (87% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.07-1.15 (m, 2H), 1.20-1.29 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.69-1.92 (m, 4H), 2.07-2.32 (m, 8H), 2.37-2.51 (m, 7H), 2.59-2.88 (m, 8H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

Beispiel 85

9-[5-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

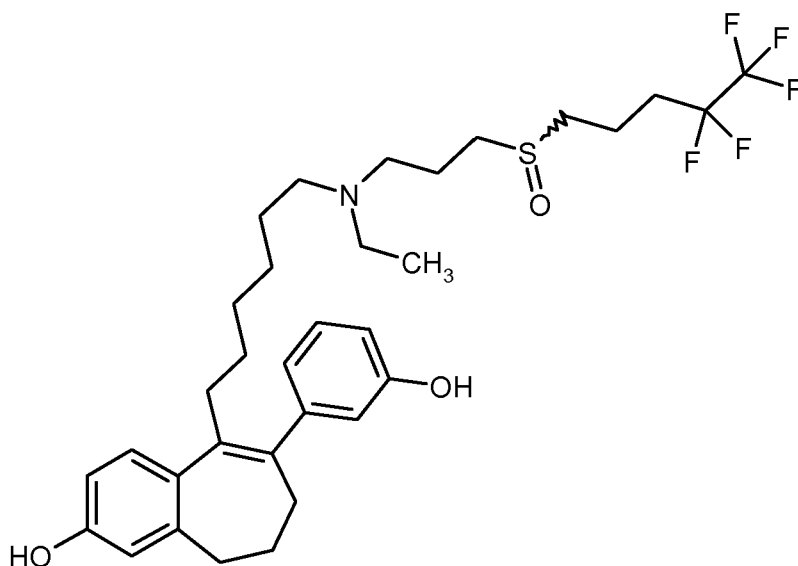


200 mg (0.52 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 226.2 mg (0.73 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11

5 gereinigt. Es fielen 299.6 mg (94% d. Th.) Produkt an.
¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.07-1.14 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 4H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.55 (mc, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

Beispiel 86

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



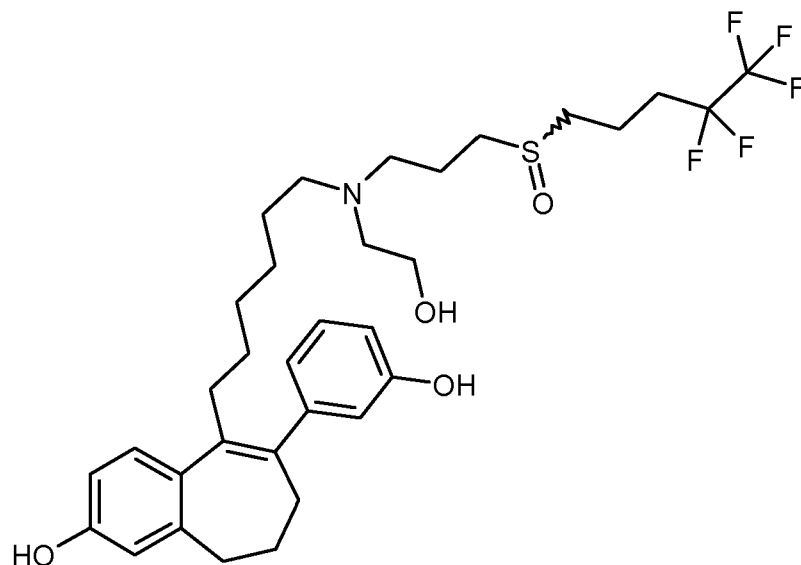
15 200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 199.1 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 164.2 mg (54% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.26 (m, 9H), 1.44-1.53 (m, 2H), 2.05-2.34 (m, 10H), 2.40 (t, 2H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.75-3.05 (m, 8H), 6.67-6.76 (m, 4H), 6.82 (t-br., 1H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Beispiel 87

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



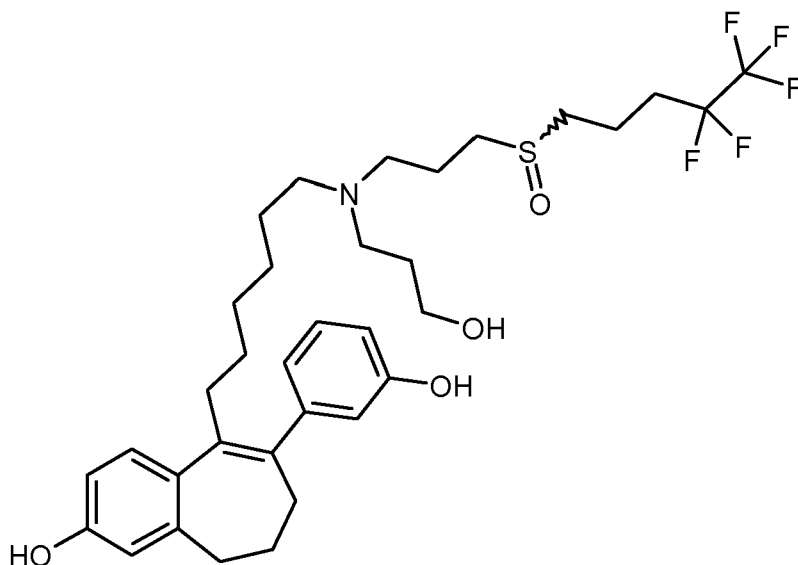
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 209.9 mg (0.67 mmol) 2-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 165.2 mg (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.17 (m, 4H), 1.18-1.30 (m, 4H), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.05-2.34 (m, 10H), 2.41 (t, 2H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 8H), 3.76 (t, 2H), 6.69-6.76 (m, 4H), 6.78 (s-br., 1H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Beispiel 88

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 209.9 mg (0.65 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol

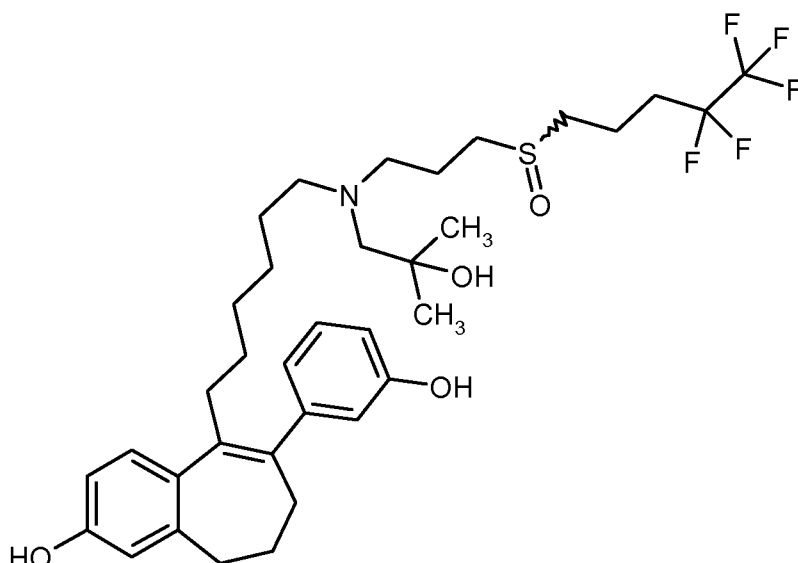
5 entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 169 mg (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.29 (m, 6H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.04-2.33 (m, 10H), 2.40 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.66 (mc, 2H), 2.74-2.90 (m, 4H), 2.92-3.07 (m, 4H), 3.79 (t, 2H), 6.67-6.77 (m, 4H), 6.80 (s-br., 1H), 7.13-7.22 (m, 2H).

10

Beispiel 89

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



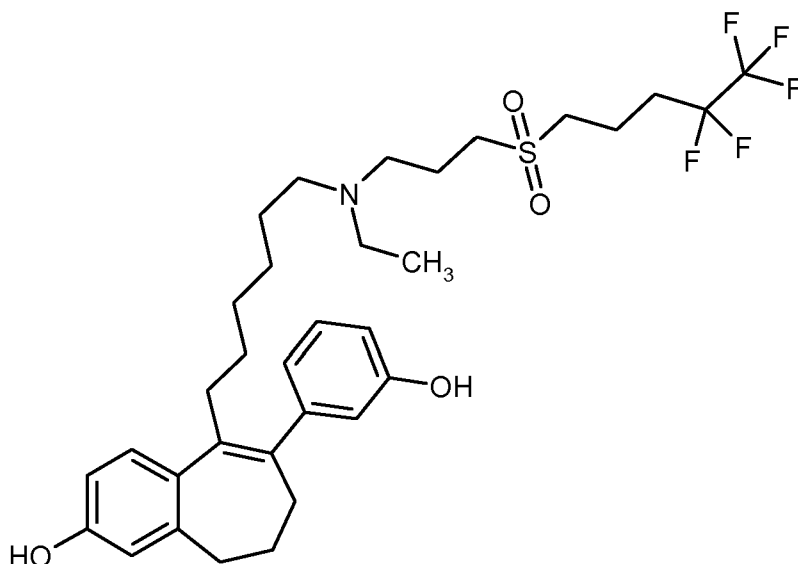
15

200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 228.8 mg (0.67 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 54 mg (17% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.07 (m, 2H), 1.12 (mc, 2H), 1.18-1.24 (m, 8H), 1.35 (mc, 2H), 2.02-2.32 (m, 10H), 2.41 (mc, 2H), 2.46-2.57 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.70-2.90 (m, 6H), 6.70-6.76 (m, 4H), 6.77 (t, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H).

Beispiel 90

9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

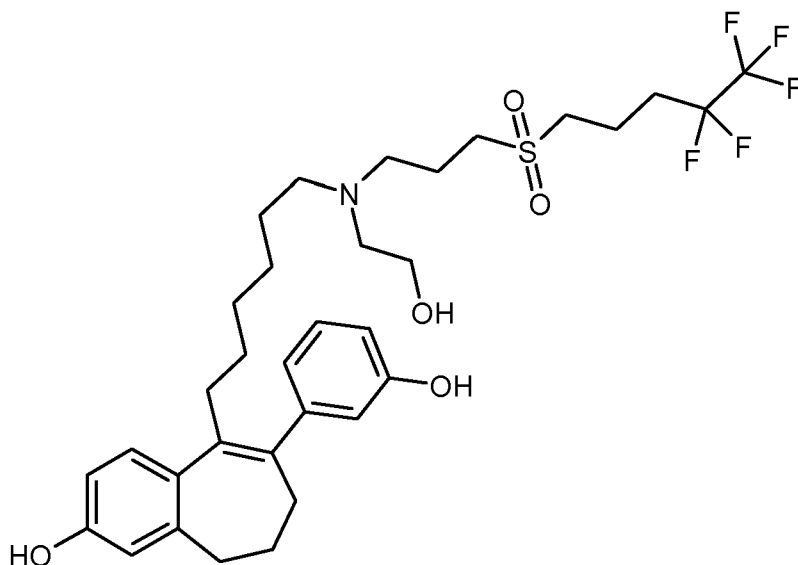


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 209.9 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 153 mg (49% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 0.98-1.30 (m, 9H), 1.57 (mc, 2H), 2.02-2.14 (m, 4H), 2.15-2.41 (m, 8H), 2.57 (t, 2H), 2.77 (mc, 2H), 3.04-3.23 (m, 8H), 6.66-6.76 (m, 4H), 6.82 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H).

Beispiel 91

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

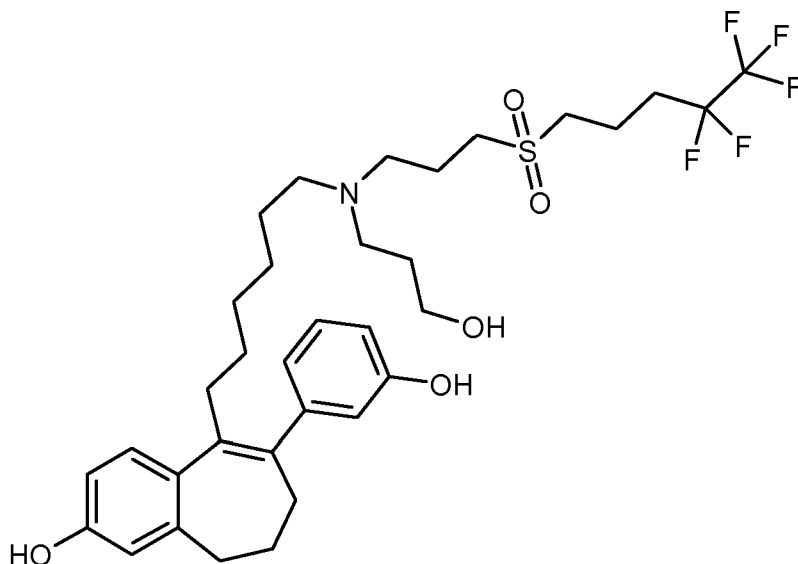


140 mg (0.34 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 154.5 mg (0.47 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.
 5 Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 63.9 mg (29% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99-1.09 (m, 4H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.73 (mc, 2H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.36-2.43 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 3.09 (mc, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.61-6.67 (m, 5H), 7.10-7.15 (m, 2H), 9.28 (s-br., 1H), 9.31 (s-br., 1H).

Beispiel 92

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

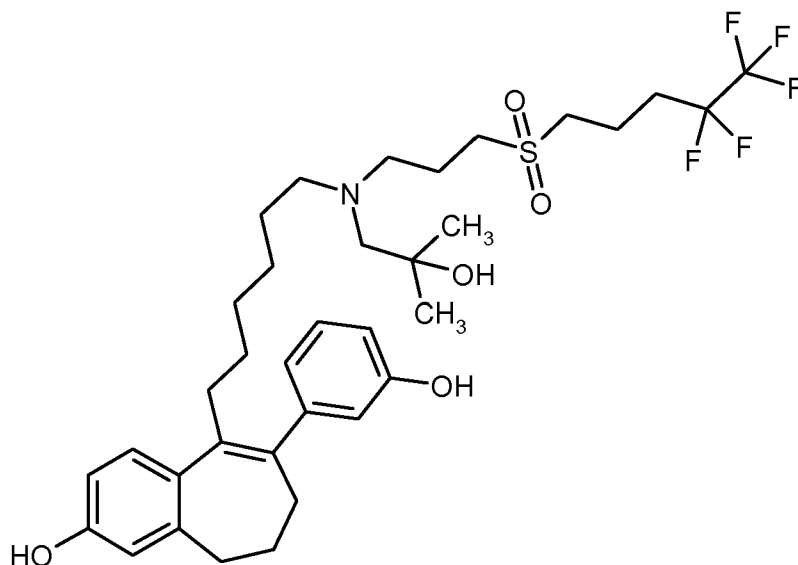


140 mg (0.34 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 161.1 mg (0.47 mmol) 3-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 82.9 mg (36% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98-1.16 (m, 6H), 1.21 (mc, 2H), 1.48 (mc, 2H), 1.74 (mc, 2H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.30-2.46 (m, 8H), 2.53 (mc, 2H), 3.08 (mc, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.60-6.67 (m, 5H), 7.07-7.16 (m, 2H), 9.30 (s-br., 2H).

Beispiel 93

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

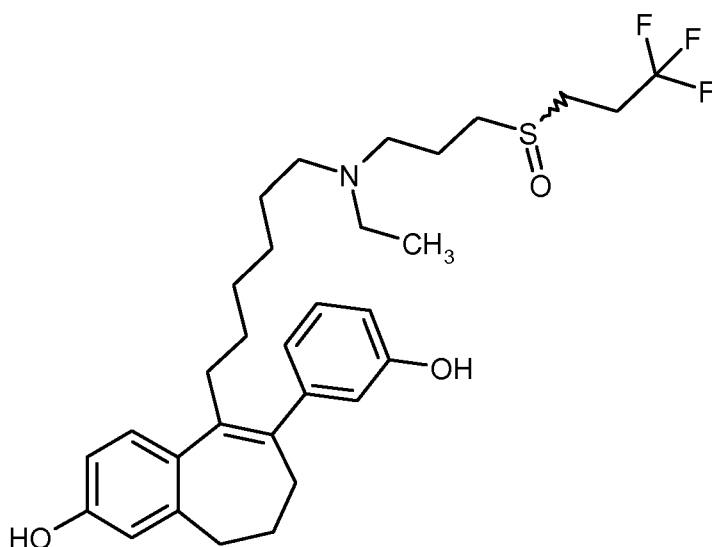


100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.7 mg (0.29 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 14 mg (8% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.31 (m, 12H), 1.42 (mc, 2H), 2.04-2.42 (m, 12H), 2.56-2.69 (m, 6H), 2.91 (t, 2H), 3.10 (mc, 4H), 6.70-6.78 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 94

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

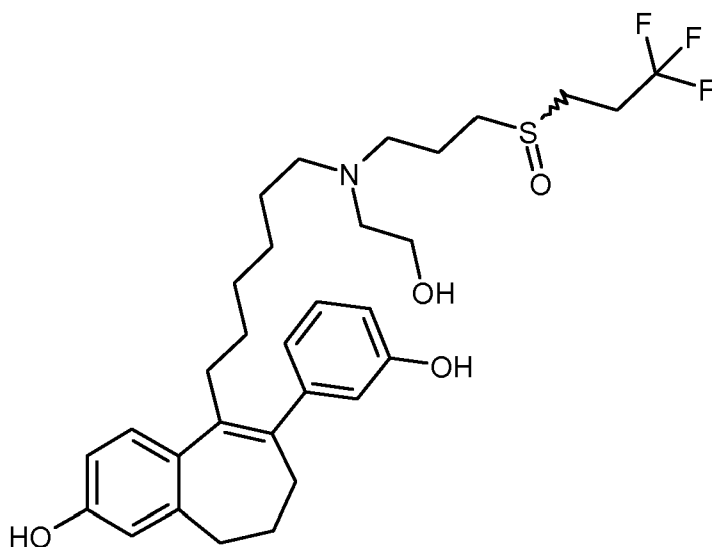


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 155.9 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 8,
 5 HPLC-Methode 7 und HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 128 mg (47% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.90 (t, 3H), 1.00-1.16 (m, 6H), 1.21 (mc, 2H), 1.70 (mc, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.37-2.44 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 3H), 2.75-2.84 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 6.61-6.67 (m, 5H), 7.10-7.16 (m, 2H).

Beispiel 95

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



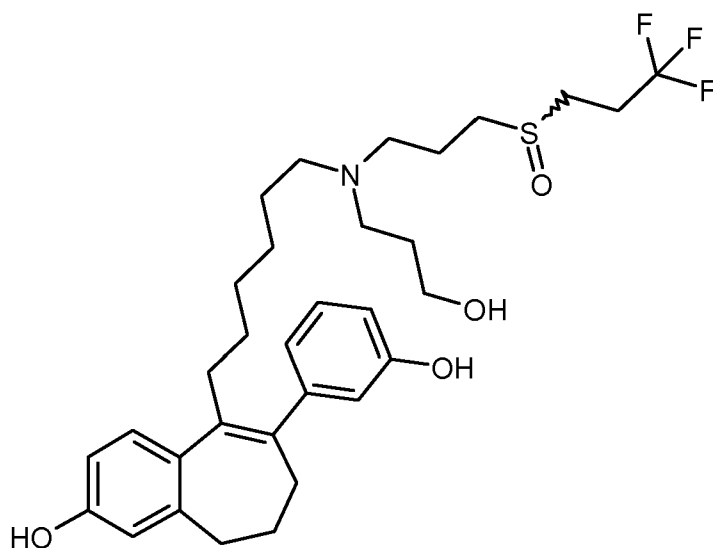
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 166.7 mg (0.67 mmol) 2-{3-[(*RS*)-(3,3,3-

Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 136 mg (49% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99-1.16 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.59-2.73 (m, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.38 (t, 2H), 4.27 (s-br., 1H), 6.60-6.67 (m, 5H), 7.10-7.16 (m, 2H), 9.28 (s-br., 1H), 9.32 (s-br., 1H).

Beispiel 96

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

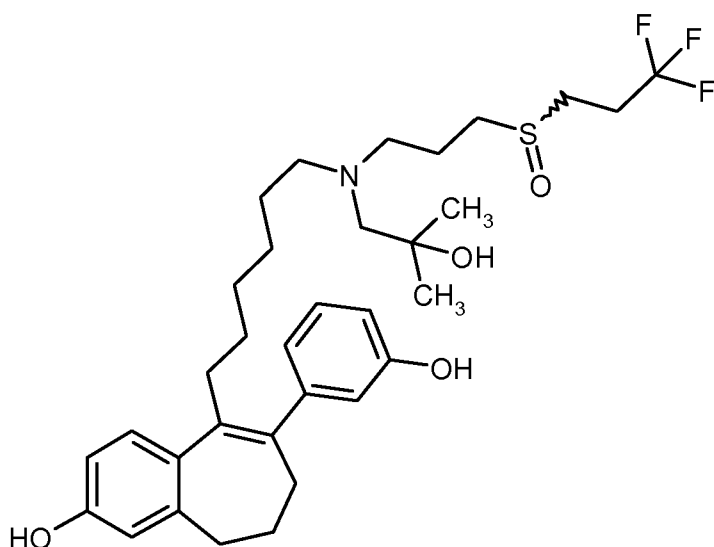


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 176.1 mg (0.67 mmol) 3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 130 mg (45% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.91-1.24 (m, 8H), 1.44 (mc, 2H), 1.67 (mc, 2H), 1.86-2.04 (m, 4H), 2.16-2.42 (m, 8H), 2.54-2.84 (m, 5H), 2.98 (ddd, 1H), 3.35 (t, 2H), 6.56-6.64 (m, 5H), 7.05-7.14 (m, 2H).

Beispiel 97

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 185.6 mg (0.67 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol

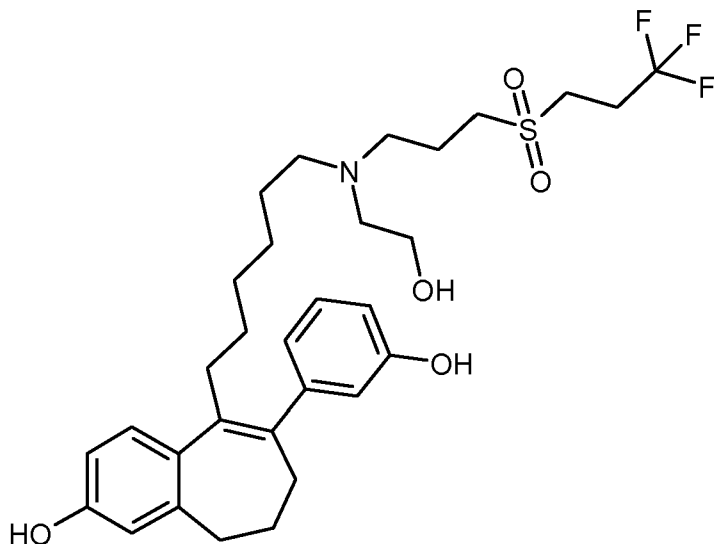
5 entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 43 mg (15% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.01-1.07 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 8H), 1.30-1.37 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.59-2.70 (m, 4H), 2.72-2.81 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 98

15 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 177.5 mg (0.67 mmol) 2-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 136 mg (49% d. Th.)

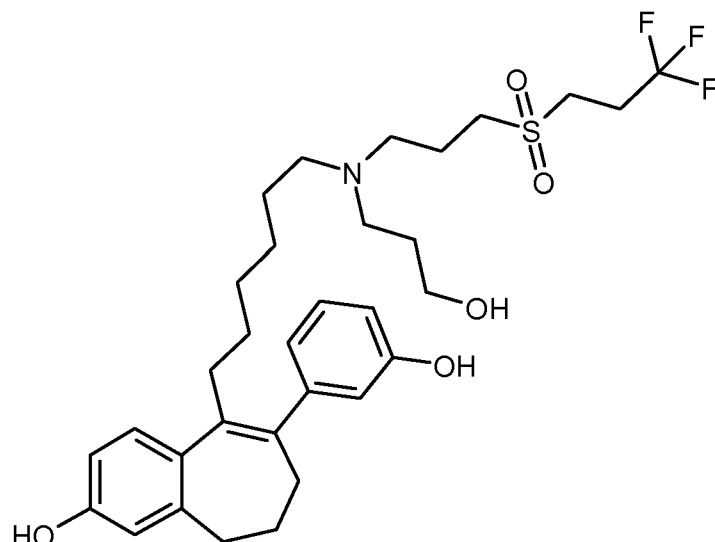
5 Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98-1.16 (m, 6H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.58-2.73 (m, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.00 (ddd, 1H), 3.38 (t, 2H), 4.27 (s-br., 1H), 6.60-6.67 (m, 5H), 7.09-7.16 (m, 2H), 9.28 (s-br., 1H), 9.32 (s-br., 1H).

10

Beispiel 99

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



15

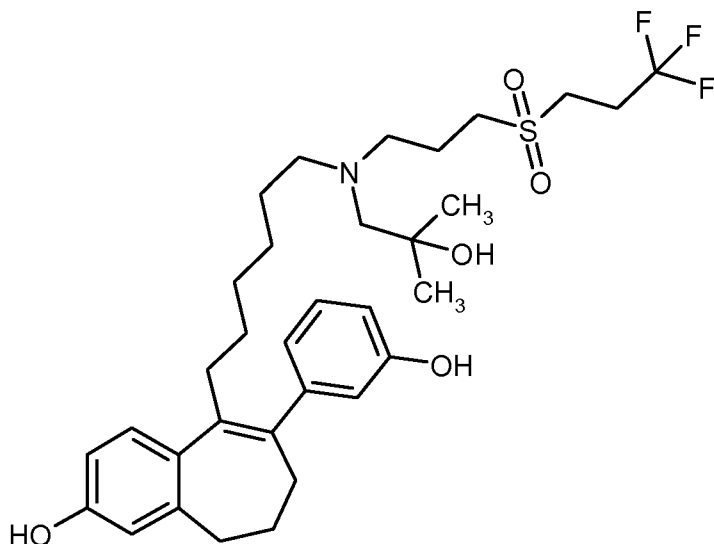
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 186.9 mg (0.67 mmol) 3-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 134 mg (45% d. Th.)

20 Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.92-1.25 (m, 8H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.16-2.43 (m, 8H), 2.59-2.78 (m, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.32-3.40 (m, 4H), 6.56-6.66 (m, 5H), 7.04-7.15 (m, 2H).

25 Beispiel 100

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 196.4 mg (0.67 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol

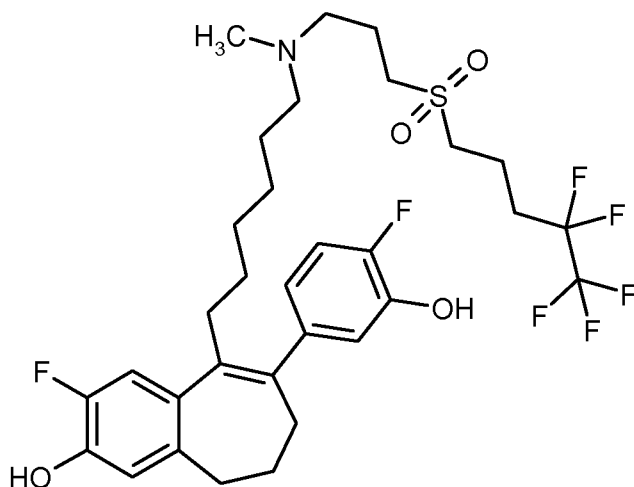
entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 20.7 mg (7% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.05-1.32 (m, 14H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 4H), 2.36-2.44 (m, 6H), 2.60-2.74 (m, 6H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.70-6.77 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H).

10

Beispiel 101

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



15

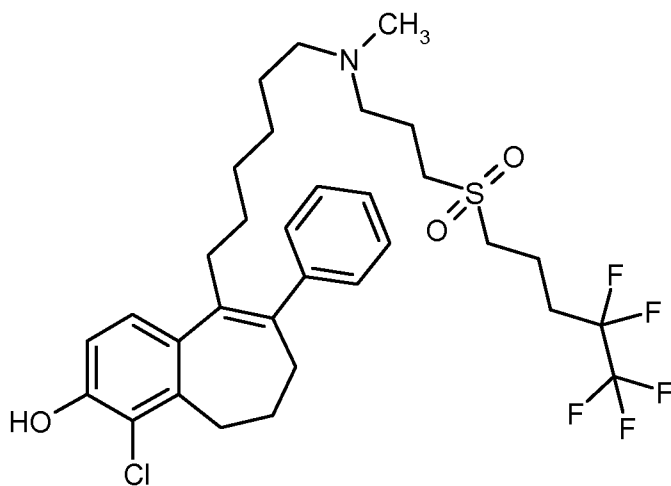
130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 119.9 mg (0.40 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 20 mg (10% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.26 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 8H), 2.40-2.58 (m, 7H), 2.77 (t, 2H), 3.10-3.21 (m, 4H), 6.63 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H).

Beispiel 102

4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

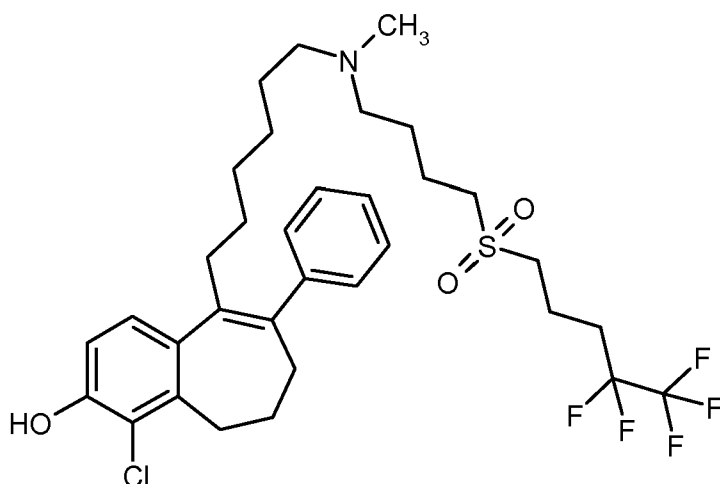


340 mg (0.78 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 326.2 mg (1.10 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 271 mg (53% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.92-1.25 (m, 8H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 9H), 2.11 (t, 2H), 2.25-2.40 (m, 6H), 2.79 (mc, 2H), 3.04 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 2H).

Beispiel 103

4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 200.9 mg (0.65 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 11

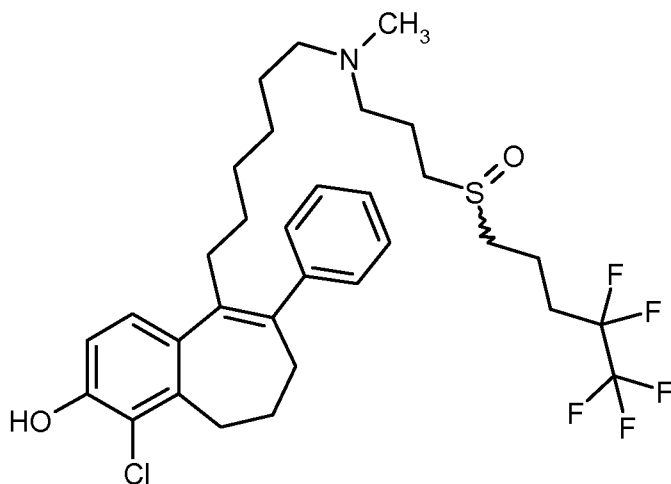
5 gereinigt. Es fielen 168.5 mg (55% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.07-1.26 (m, 6H), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.05-2.35 (m, 8H), 2.39 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (mc, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.02-3.10 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

10

Beispiel 104

4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

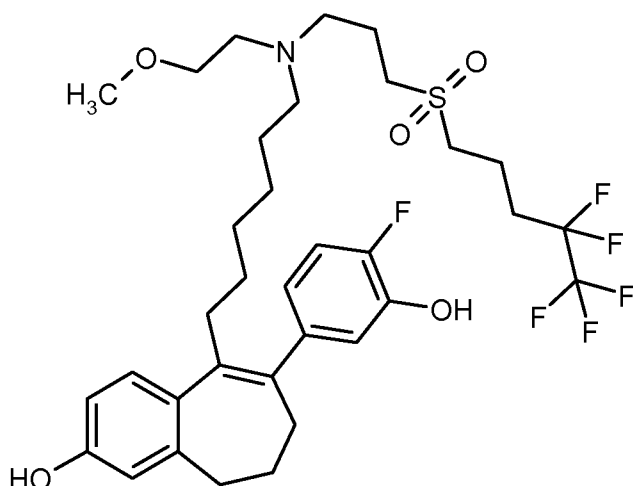


15 200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 181.6 mg (0.65 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es wurden 242.7 mg (83% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.05-1.29 (m, 6H), 1.31-1.43 (m, 2H), 2.02-2.33 (m, 10H), 2.34-2.42 (m, 5H), 2.46 (mc, 2H), 2.65-2.97 (m, 8H), 6.94 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

5 Beispiel 105

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

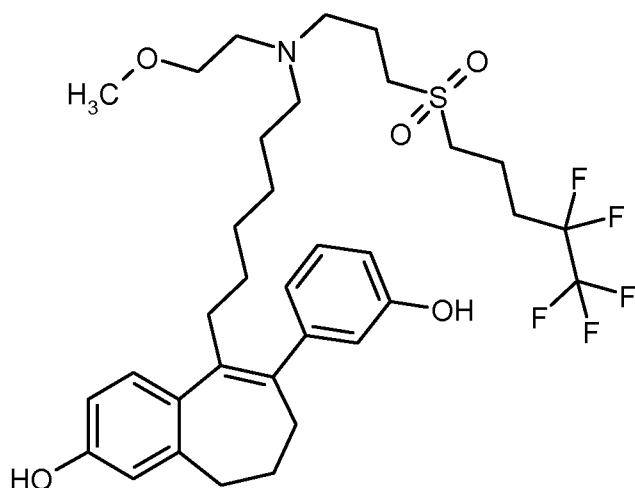


10 100 mg (0.231 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.5 mg (0.277 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es wurden 13.4 mg (8% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.23 (m, 6H), 1.38 (mc, 2H), 2.00-2.38 (m, 12H), 2.48-2.61 (m, 4H), 2.78-2.89 (m, 4H), 3.12 (mc, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 6.65 (ddd, 1H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 106

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



100 mg (0.241 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98.6 mg (0.289 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin

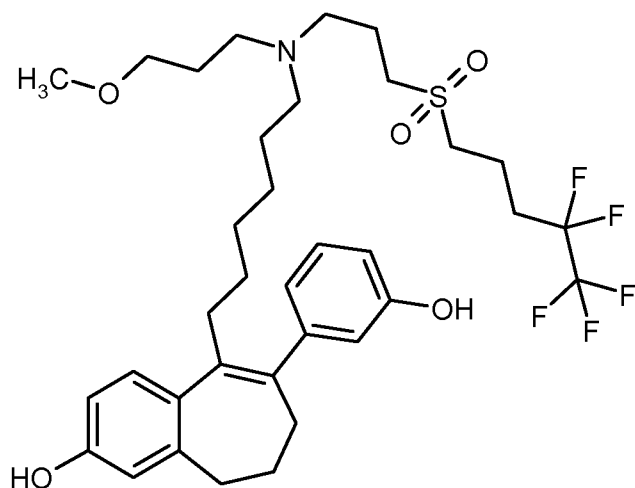
5 entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 28 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 0.98-1.23 (m, 6H), 1.41 (mc, 2H), 2.01-2.40 (m, 12H), 2.51-2.65 (m, 4H), 2.92 (mc, 4H), 3.07-3.16 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 6.68-6.75 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

10

Beispiel 107

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



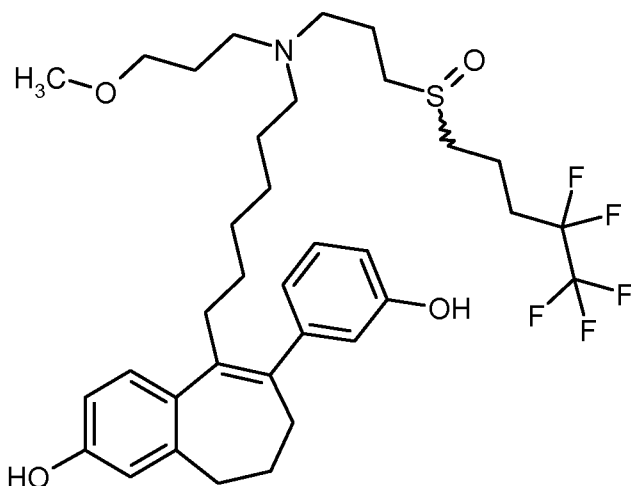
15 100 mg (0.241 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.7 mg (0.289 mmol) 3-Methoxy-*N*-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 51 mg (30% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.96-1.23 (m, 6H), 1.48 (mc, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.02-2.42 (m, 12H), 2.56 (mc, 2H), 2.66 (mc, 2H), 2.94 (mc, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 6.68-6.75 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

5 Beispiel 108

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



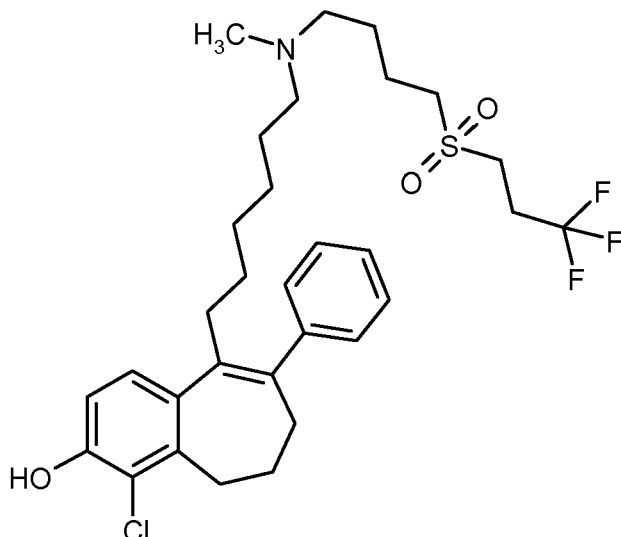
150 mg (0.36 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 147.1 mg (0.43 mmol) 3-Methoxy-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es wurden 50 mg (20% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.96-1.35 (m, 8H), 1.71 (mc, 2H), 1.88-2.44 (m, 14H), 2.51-2.67 (m, 6H), 2.69-2.90 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 6.67-6.79 (m, 5H), 7.11-7.22 (m, 2H).

Beispiel 109

4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

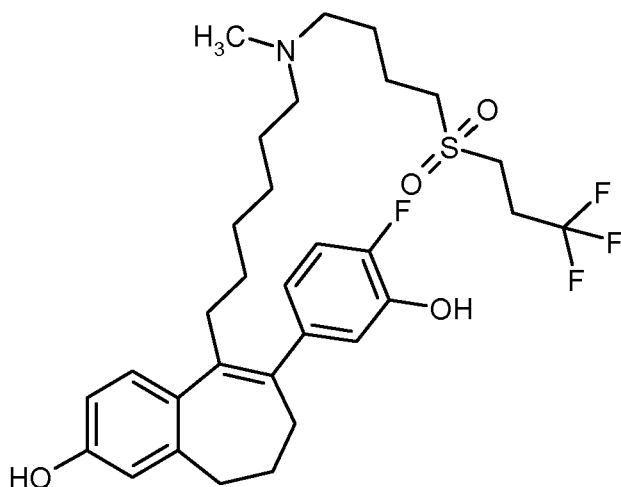


150 mg (0.35 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.6 mg (0.41 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 75 mg (36% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₁): δ = 1.05-1.26 (m, 6H), 1.43 (mc, 2H), 1.81 (quin, 2H), 1.93 (quin, 2H), 2.03-2.17 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (mc, 2H), 2.60-2.74 (m, 4H), 2.89 (mc, 2H), 3.11 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H).

Beispiel 110

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

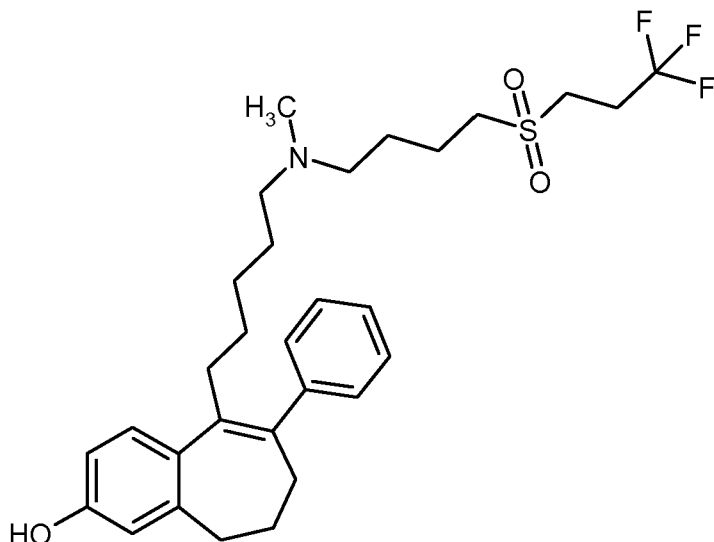


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 89.0 mg (0.36 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 82 mg (46% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.08-1.27 (m, 6H), 1.48 (mc, 2H), 1.74-1.91 (m, 4H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.55-2.81 (m, 9H), 2.91 (mc, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 6.60-6.69 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H).

5 Beispiel 111

9-[5-(Methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

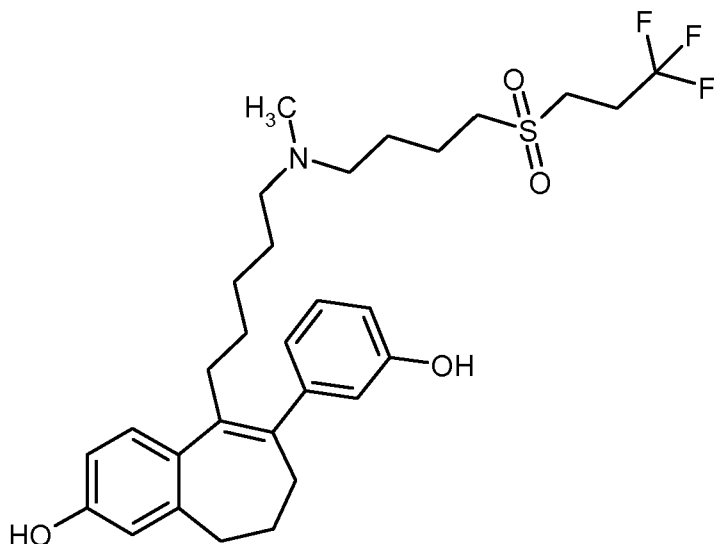


130 mg (0.34 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100.1 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 115 mg (62% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.10 (quin, 2H), 1.22 (quin, 2H), 1.39 (mc, 2H), 1.75 (quin, 2H), 1.88 (quin, 2H), 2.04-2.16 (m, 4H), 2.33-2.49 (m, 7H), 2.54-2.73 (m, 6H), 3.07 (mc, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 6.69-6.76 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 112

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

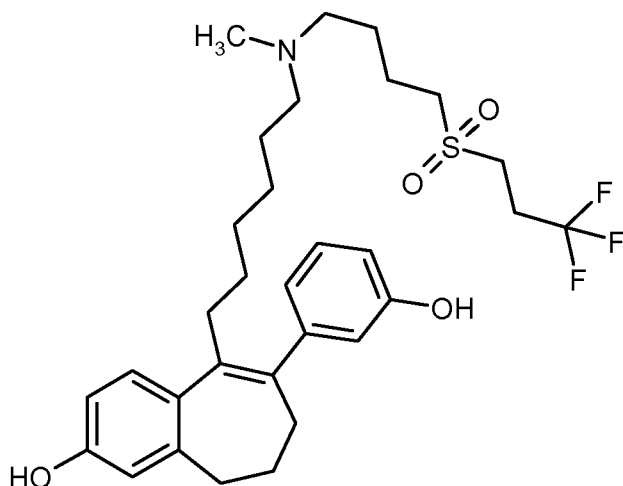


130 mg (0.32 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 96.1 mg (0.39 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 100 mg (54% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.14-1.32 (m, 4H), 1.46 (mc, 2H), 1.74-1.90 (m, 4H), 2.00-2.15 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.63-2.84 (m, 7H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 6.63-6.71 (m, 5H), 7.11-7.18 (m, 2H).

Beispiel 113

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

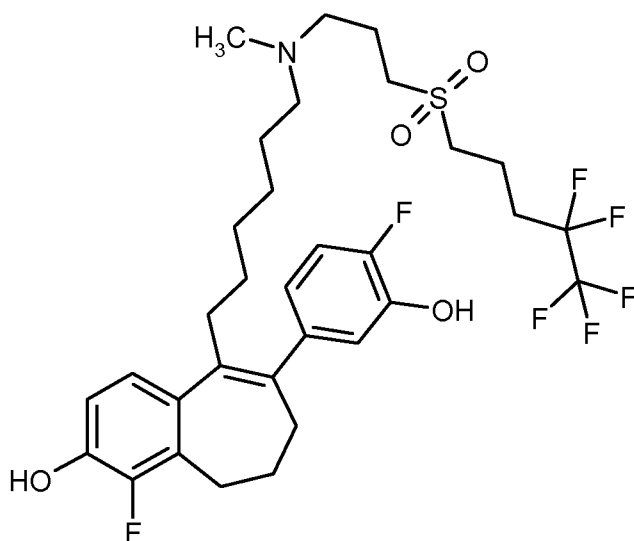


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 92.9 mg (0.38 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 120 mg (66% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 1.09-1.28 (m, 6H), 1.49 (mc, 2H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.00-2.14 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.64-2.77 (m, 5H), 2.82 (mc, 2H), 2.96 (mc, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.36 (mc, 2H), 6.63-6.69 (m, 5H), 7.10-7.17 (m, 2H).

5 Beispiel 114

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



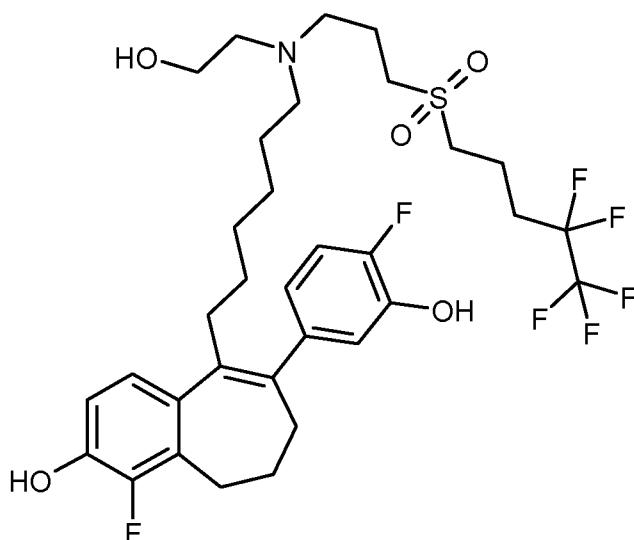
10 130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.8 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 24.4 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.00-1.28 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 2.01-2.38 (m, 12H),
 15 2.39-2.49 (m, 5H), 2.70 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.10-3.20 (m, 4H), 6.65 (ddd, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

Beispiel 115

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

20

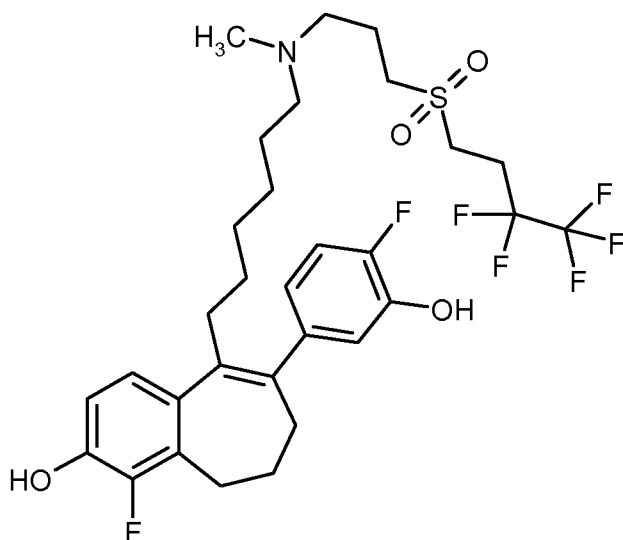


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 113.1 mg (0.35 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 3.5 mg (2% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.01-1.27 (m, 6H), 1.35 (m, 2H), 1.98-2.39 (m, 12H), 2.45 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 6H), 3.04-3.15 (m, 4H), 3.65 (t, 2H), 6.67 (ddd, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H).

Beispiel 116

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

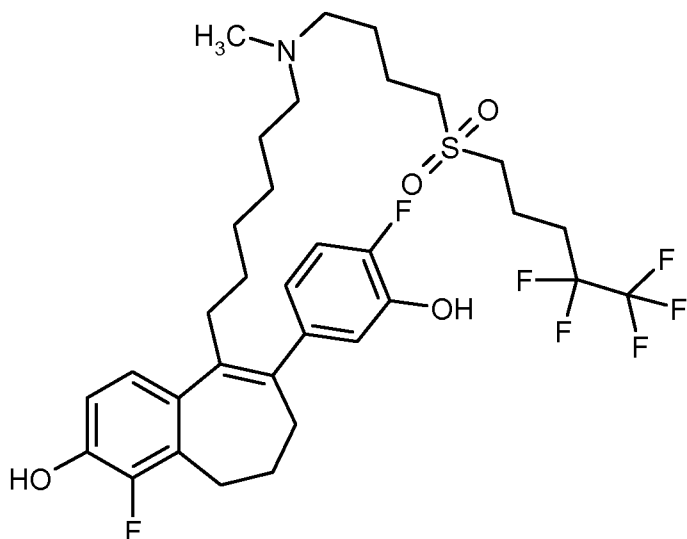


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.9 mg (0.35 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.2 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.00-1.28 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 4H), 2.20-2.36 (m, 4H), 2.45-2.56 (m, 5H), 2.57-2.76 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 3.21-3.34 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

5 Beispiel 117

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

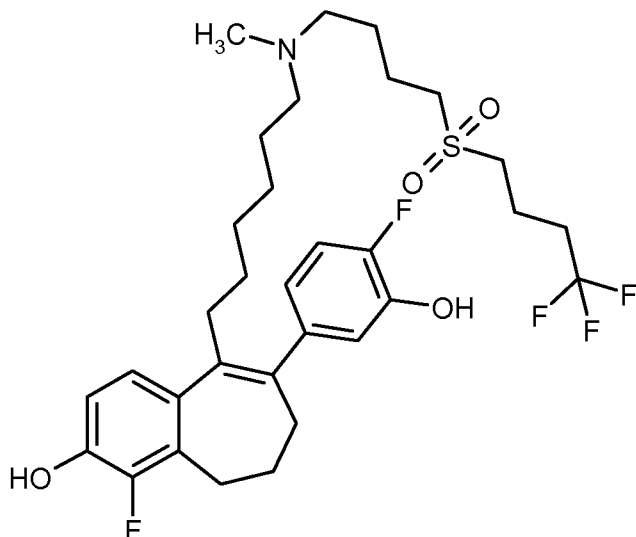


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 107.6 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.3 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.99-1.28 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.79-2.12 (m, 8H), 2.14-2.38 (m, 6H), 2.43-2.56 (m, 5H), 2.63-2.77 (m, 4H), 3.08-3.16 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

Beispiel 118

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



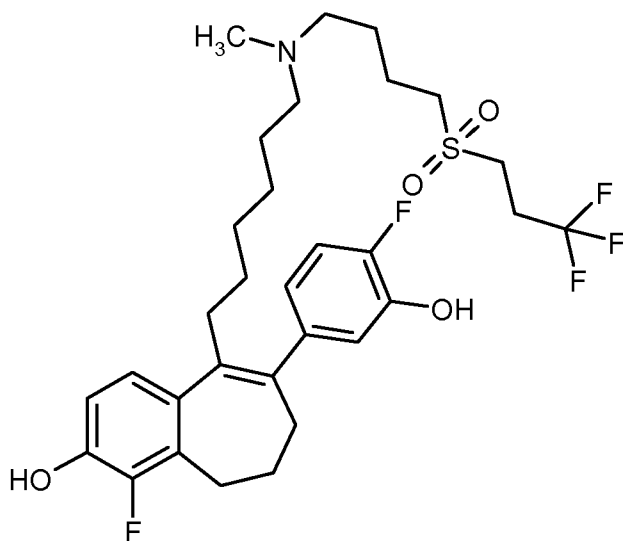
130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90.3 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
5 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 41.9 mg (23% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.06 (m, 2H), 1.13-1.26 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.12 (t, 4H), 6.60 (ddd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

10

Beispiel 119

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



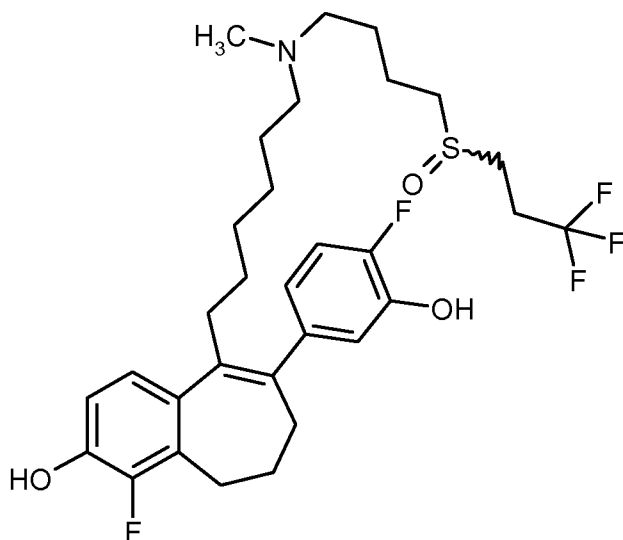
15 130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 85.5 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-

trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.7 mg (14% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.06 (m, 2H), 1.14-1.27 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.87-2.14 (m, 8H), 2.32 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 6.62 (ddd, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

Beispiel 120

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

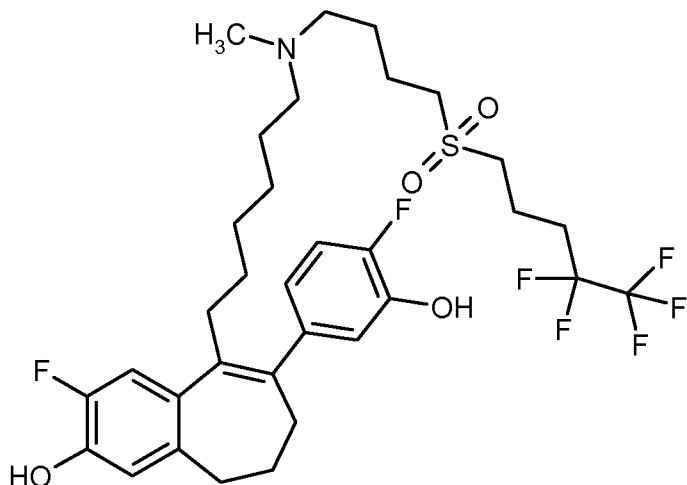


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 79.9 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 59.8 mg (35% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.06 (m, 2H), 1.12-1.26 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.32 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.58-2.99 (m, 10H), 6.60 (ddd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H).

Beispiel 121

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

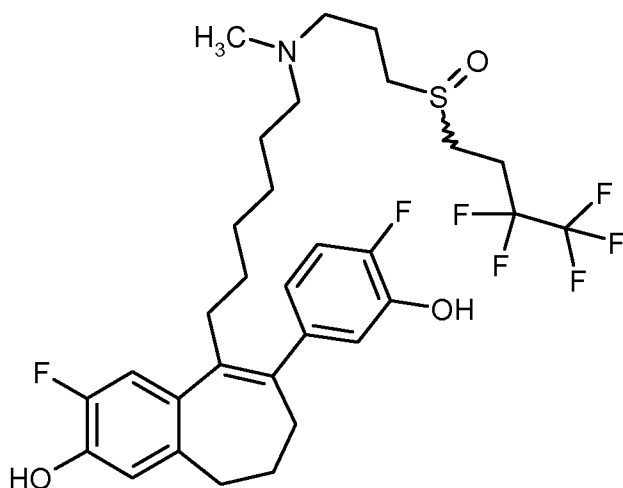


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.37 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
5 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 44.8 mg (25% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.21 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.80-2.12 (m, 8H), 2.14-2.38 (m, 6H), 2.42-2.60 (m, 7H), 2.76 (m, 2H), 3.12 (t, 4H), 6.60 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H).

10 Beispiel 122

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

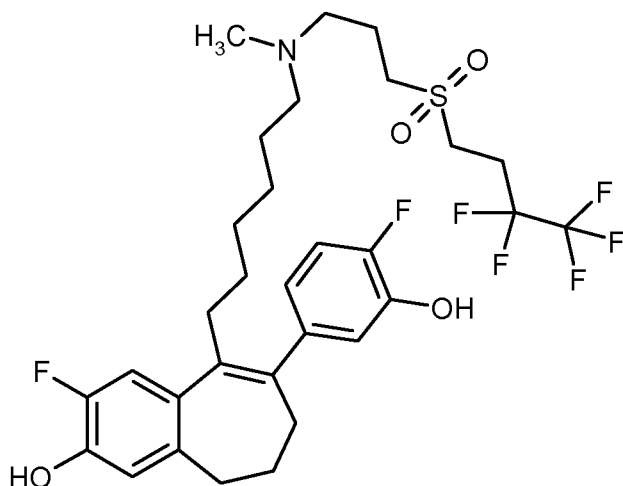


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 85.3 mg (0.32 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
15 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 20.3 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.99-1.26 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 5H), 2.48-2.75 (m, 6H), 2.82-3.07 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94-7.06 (m, 2H).

5 Beispiel 123

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

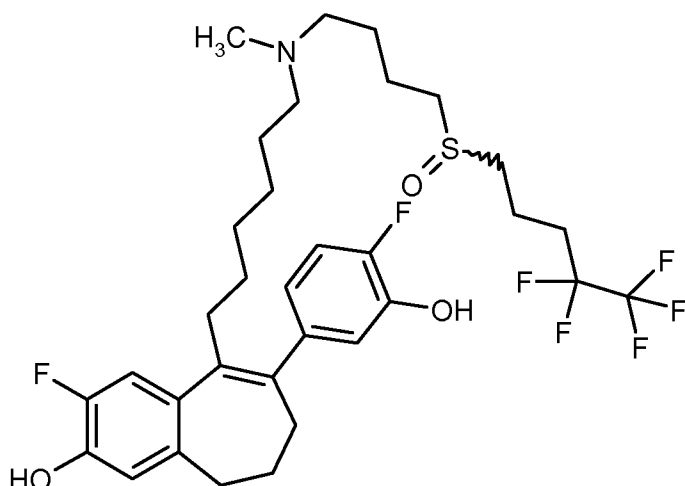


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90.4 mg (0.32 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 43.5 mg (25% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.98-1.22 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 4H), 2.18-2.31 (m, 4H), 2.44-2.75 (m, 9H), 2.86 (t, 2H), 3.20-3.33 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H).

Beispiel 124

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

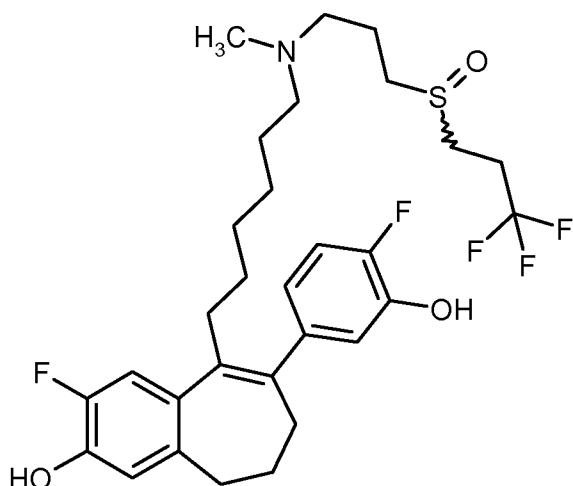


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.2 mg (0.32 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
5 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 50.3 mg (28% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.23 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 4H), 2.11-2.35 (m, 6H), 2.41-2.58 (m, 7H), 2.61-2.90 (m, 6H), 6.59 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H).

10 Beispiel 125

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

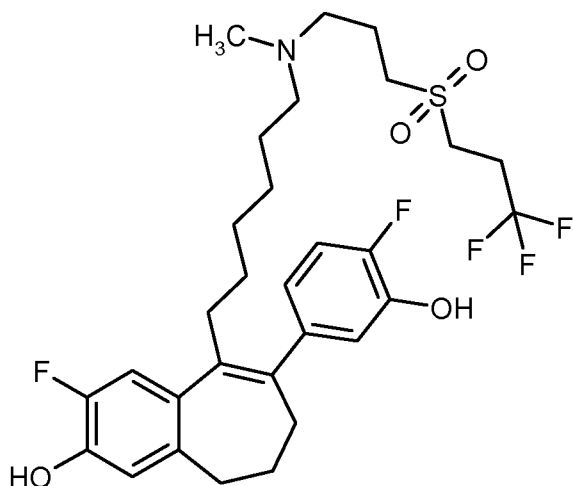


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 75.1 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
15 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.7 mg (15% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.00-1.29 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 6H), 2.23-2.41 (m, 7H), 2.52-2.72 (m, 6H), 2.82-2.98 (m, 4H), 6.63 (ddd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H).

5 Beispiel 126

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

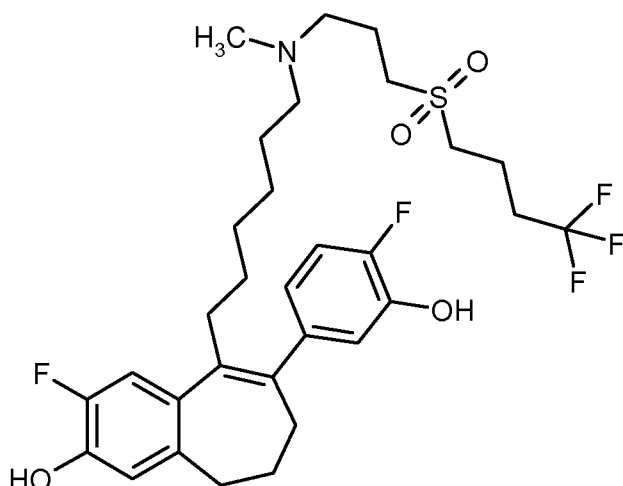


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 80.6 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 36.2 mg (21% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.98-1.27 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.15-2.32 (m, 4H), 2.38-2.60 (m, 7H), 2.62-2.84 (m, 4H), 3.17-3.31 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H).

Beispiel 127

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

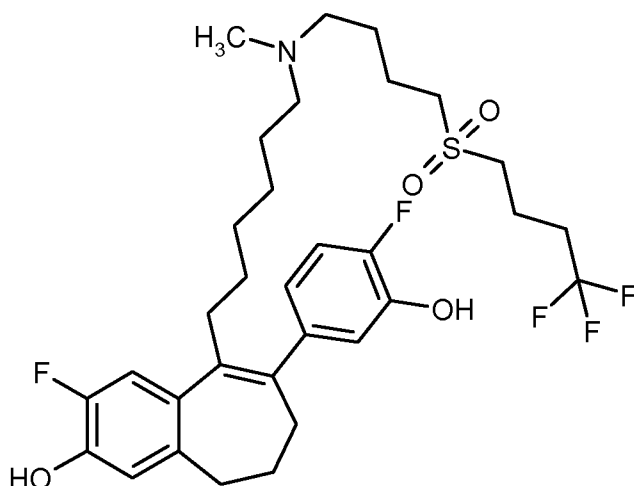


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 85.5 mg (0.35 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
5 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 31.8 mg (18% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.98-1.26 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.98-2.41 (m, 12H), 2.43-2.58 (m, 7H), 2.80 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94-7.06 (m, 2H).

10 Beispiel 128

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:



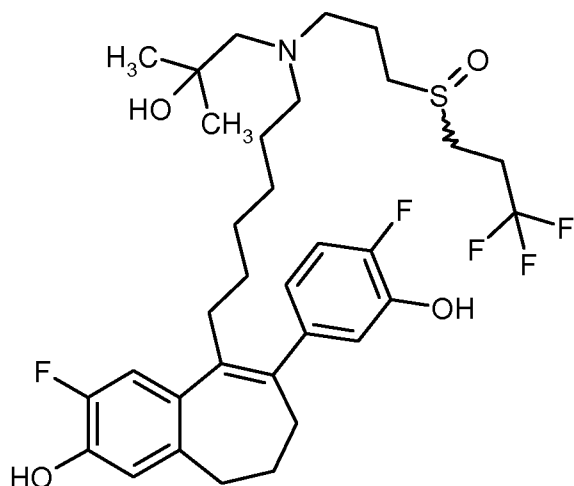
140 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.3 mg (0.37 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
15 mittels HPLC (XBridge C18, 5μ, 100 x 30 mm, 50 ml/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 90:10, 0-1 Minute; 90:10 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten) gereinigt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, einmal mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 12.4 mg (6% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.35 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.70-1.99 (m, 4H), 2.00-2.41 (m, 15H), 2.45-2.58 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 4H), 6.63 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H).

Beispiel 129

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl]amino}hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

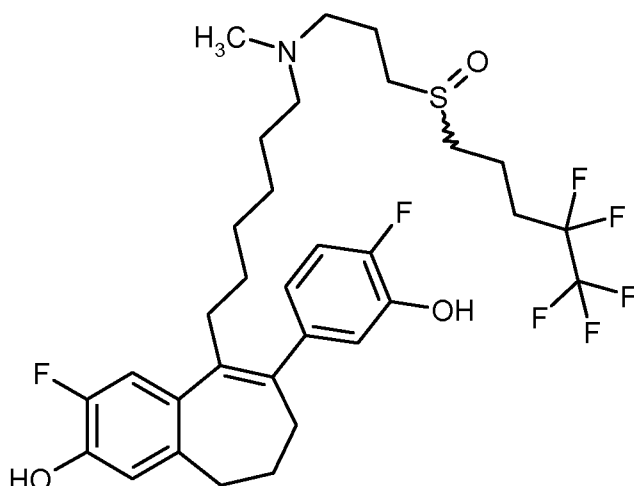


150 mg (0.33 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 128.1 mg (0.47 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 in 40 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 4.6 mg (2% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.37 (m, 14H), 1.90-2.16 (m, 6H), 2.29-2.47 (m, 6H), 2.53-2.97 (m, 10H), 6.63 (ddd, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 2H).

Beispiel 130

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

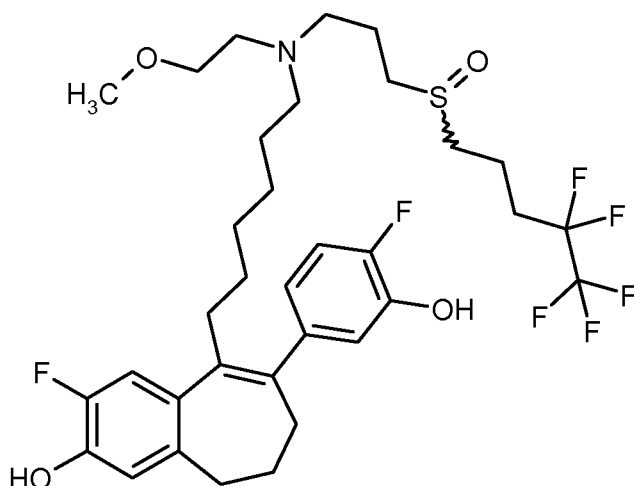


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 111.0 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde
5 mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 53 mg (28% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.25 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.97-2.35 (m, 12H), 2.37-2.56 (m, 7H), 2.68-2.91 (m, 6H), 6.60 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H).

10 Beispiel 131

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl]amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol:

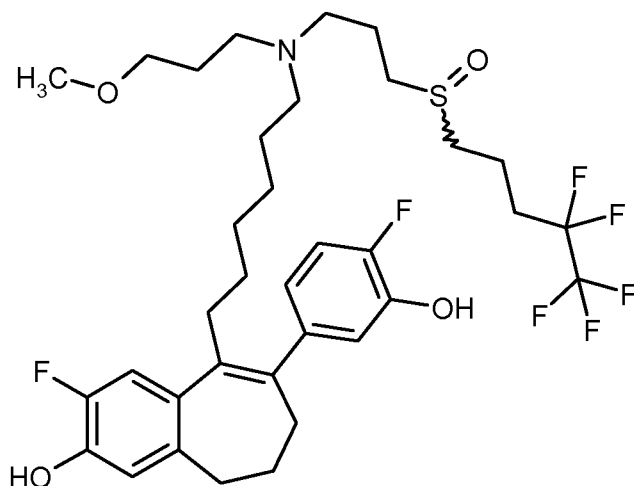


150 mg (0.33 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 129.7 mg (0.40 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 in 40
15 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 3.7 mg (2% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.98-1.27 (m, 6H), 1.35 (m, 2H), 1.92-2.37 (m, 12H), 2.47 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.68-2.92 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 6.61 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H).

5 Beispiel 132

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl]amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



150 mg (0.33 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 135.3 mg (0.40 mmol) 3-Methoxy-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 in 40 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 15 mg (6% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 0.98-1.25 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.96-2.38 (m, 12H), 2.43-2.59 (m, 4H), 2.67-2.91 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 6.60 (ddd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H).

Biologische Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

ER	Estrogen Receptor
E2	17 β -Estradiol
SERM	Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Selective Estrogen Receptor Modulator)
d	Tag
OVX	Ovariectomierte Tiere

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vitro*

Beispiel 133 (Effekt auf die Stabilität des ER α proteins):

Neben der Inhibition der transkriptionellen Aktivität des ERs beeinflussen Antiestrogene das Expressionsniveau des ER in den Zielgeweben über eine Stimulation des proteolytischen Abbaus des ERs. Im Vergleich mit einem ER-E2 Komplex hat der ER gebunden im Komplex mit dem reinen Antiestrogen Fulvestrant eine substantiell kürzere Halbwertszeit. Im Gegenzug dazu wird die ER-Stabilität durch das SERM Tamoxifen verstärkt, so dass es insgesamt zu einer ER-Stabilisierung kommt. In der Summe ist davon auszugehen, dass die Fähigkeit reiner Antiestrogene und bestimmter SERMs die ER-Degradation zu induzieren, signifikant zur Gesamtwirkung der Verbindungen beiträgt. Verbindungen, die eine destabilisierende Eigenschaft zeigen, aber gleichzeitig die gewünschten gewebespezifischen agonistischen Qualitäten wie z.B. Knochenprotektion zeigen, sollten insgesamt ein überlegenes pharmakologisches Profil vorweisen, da sie ein geringeres Nebenwirkungspotential wie z.B. die Stimulation des Endometriums haben.

Der Effekt der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen auf die Stabilität des ERs wurde in T47D-Brustkrebszellen analysiert (siehe Tabelle 1, Spalte ER-Destabilisierung normiert [%]). Diese Zellen exprimieren den ER in funktioneller Form. Die Zellen werden für 24 Stunden mit den beanspruchten Verbindungen in einer Konzentration von 1 μ M inkubiert. Nach Lyse der Zellen wurde der Gehalt an ER Protein mittels Elisa bestimmt. Als Vergleich diente die Behandlung mit dem vollständigen Destabilisator Fulvestrant (0% ER), dem Stabilisator Tamoxifen (100%ER) sowie dem Kontrollmedium (ca 30% ER). Verbindungen mit einem ER-Gehalt von kleiner 30% werden als destabilisierend eingestuft.

Wie beschrieben wurden die beanspruchten pharmakologischen Substanzen auf ihre Wirkung auf die Stabilität des ER α Proteins hin untersucht (siehe Tabelle 1). Über den Großteil des beanspruchten Strukturbereichs zeigen die pharmakologischen Substanzen eine destabilisierende Wirkung auf den ER α -Gehalt (verbleibender relativer ER α -Gehalt von kleiner oder gleich 30%).

Tabelle 1

Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]	Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]	Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]
1	6	45	4	89	0
2	4	46	5	90	6
3	4	47	4	91	
4	7	48	6	92	0
5	14	49	1	93	
6	0	50	0	94	62
7	-1	51	26	95	
8	1	52	10	96	31
9	0	53	25	97	13
10		54	25	98	32
11		55	72	99	
12	0	56	86	100	30
13	-1	57	18	101	2
14	6	58	8	102	10
15	3	59	69	103	0
16	9	60	81	104	5
17	6	61	23	105	
18	13	62	16	106	
19	15	63	0	107	
20	4	64	0	108	3
21	10	65	116	109	14
22	3	66		110	5
23	6	67	4	111	23
24	18	68	2	112	21
25	-3	69	4	113	8
26	1	70	1	114	4
27	2	71		115	
28	4	72	1	116	10
29	2	73		117	3
30	1	74	-2	118	2
31	2	75		119	9
32	4	76	65	120	8
33	6	77		121	4
34	6	78		122	16
35	11	79		123	16
36	5	80		124	5
37	0	81		125	59
38	3	82	13	126	24
39	5	83	13	127	20
40	8	84	2	128	6
41	6	85	1	129	20
42	7	86	6	130	6
43	4	87	0	131	0
44	3	88	2	132	5

Beispiel 134 (Antiestrogene Wirkung in MVLN Zellen):

Die antiestrogene Wirkung der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen wurde in sogenannten MVLN Zellen in vitro durchgeführt. Bei MVLN Zellen handelt es sich um Derivate der dem Fachmann bekannten hormonresponsiven MCF7-Brustkrebszellen. Diese MVLN-Zellen exprimieren neben dem funktionellen Estrogenrezeptor (ER) ein Reporterkonstrukt, welches unter ER-Aktivierung Luziferase exprimiert. Die Bestimmung der Aktivität der induzierten Luziferase erlaubt einen direkten Schluss auf die estrogene Eigenschaften von Substanzen. Um die antiestrogenen Eigenschaften von den pharmakologischen Verbindungen zu untersuchen, wurden diese in Gegenwart von Estrogen auf ihr Potenzial untersucht, das durch Estradiol induzierte Luziferasesignal zu inhibieren.

Die beanspruchten pharmakologischen Testsubstanzen wurden wie beschrieben in MVLN-Zellen auf ihr antiestrogenes Potenzial hin untersucht (siehe Tabelle 2). Über den gesamten Strukturbereich zeigen diese Verbindungen eine hohe Potenz (IC_{50} Werte kleiner als $0.3 \mu M$) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare IC_{50} -Werte für die Inhibition der Estradiol-induzierten Luciferaseaktivität.

Tabelle 2

Bsp.	<u>Antiestrogene Wirkung in vitro:</u> MVLN Transaktivierung Antagonismus IC_{50} (nM)	Bsp.	<u>Antiestrogene Wirkung in vitro:</u> MVLN Transaktivierung Antagonismus IC_{50} (nM)
1	37	67	3
2	8	68	5
3	15	69	6
4	3	70	2
5	5	71	13
6	4	72	4
7	5	73	17
8	8	74	3
9	8	75	14
10	2	76	23
11	4	77	61
12	2	78	11
13	3	79	9
14	2	80	9
15	3	81	39
16	2	82	9
17	4	83	7
18	2	84	31
19	5	85	40
20	2	86	1
21	5	87	1
22	17	88	1
23	2	89	2
24	13	90	2
25	24	91	3
26	1	92	1
27	1	93	1

28	2	94	9
29	3	95	7
30	2	96	5
31	3	97	2
32	3	98	3
33	6	99	8
34	5	100	3
35	11	101	3
36	3	102	32
37	1	103	26
38	2	104	25
39	146	105	2
40	27	106	1
41	110	107	3
42	7	108	2
43	8	109	87
44	7	110	5
45	65	111	250
46	14	112	45
47	34	113	2
48		114	20
49	3	115	12
50	7	116	34
51	2	117	11
52	1	118	9
53	2	119	7
54	2	120	5
55	2	121	7
56	3	122	6
57	5	123	11
58	3	124	6
59	10	125	16
60	26	126	32
61	9	127	6
62	12	128	5
63	9	129	4
64	5	130	5
65	6	131	2
66	5	132	5

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Endometriose kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden. Der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Uterus wurde im Uteruswachstumstest (estrogene Wirkung) und im Antiuteruswachstumstest (antiestrogene Wirkung), beide in der Ratte durchgeführt, untersucht.

Beispiel 135 (Antiuteruswachstumstest an der adulten Ratte)

Der Uterus estrogensubstituierter Ratten kann als Testmodell genutzt werden, um eine direkte Wirkung von Substanzen mit antiestrogenen Eigenschaften nachzuweisen. Der Parameter der Estrogenwirkung ist das bei Ratten durch Estradiol induzierte

Uteruswachstum, welches durch gleichzeitige Gabe einer Substanz mit antiestrogenen Wirkung gehemmt wird.

Die Versuchstiere (n=5-6 Tiere/Gruppe) wurden vor Versuchsbeginn ovariectomiert, um den Einfluss endogener Estrogene auszuschließen. Nach einer Phase von 6 bis 10 Tagen werden die Testsubstanzen s.c. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (d1-d3) in Kombination mit einer Substitutionsdosis 1.5 µg/kg/Tag 17β-Estradiol behandelt. Als Positivkontrolle dient 17β-Estradiol alleine, als Negativkontrolle die Vehikel-Gruppe. Am Tag 4 (d4) werden die Tiere getötet, Uteri und Vaginae werden herauspräpariert und gewogen. Die Organgewichte werden auf mg/100 g Körpergewicht umgerechnet, dann der Mittelwert und die Standardabweichung für jede Dosierung berechnet. Die Hemmung des durch 17β-Estradiol induzierten Uterus- bzw. Vaginalwachstums wird als Hemmung in % angegeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen zum großen Teil eine deutlich ausgeprägte Hemmung des durch 17β-Estradiol induzierten Uteruswachstums auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit hinsichtlich ihrer Wirkung am Uterus den Verbindungen des Standes der Technik im Sinne vorliegender Erfindung dahingehend überlegen, dass sie an diesem Organ geringere oder gar keine estrogenen Wirkung aufweisen.

Die ausgewählten beanspruchten Substanzen wurden in adulten weiblichen Ratten wie beschrieben auf ihre antiestrogenen, inhibierende Wirkung auf das Uterusgewicht hin untersucht. Die Substanzen zeigen in der eingesetzten Dosierung eine deutliche antiestrogenen in vivo-Wirkung (Tabelle 3 und Tabelle 4).

Tabelle 3

Beispiel	<u>antiestrogenen Aktivität in vivo in % bei einer Dosis von 0.3 mg/kg (Ratte)</u>
2	51
6	22
7	31
13	79
19	38
21	37
23	77
24	14
27	80
29	61
37	59
38	57
44	32
49	72
51	62
56	33

58	88
64	85
102	24

Tabelle 4

Beispiel	<u>antiestrogene Aktivität in vivo in % bei einer Dosis von 1 mg/kg (Ratte)</u>
1	65
2	94
3	64
6	64
46	31

Beispiel 136 (Stimulation der ovariellen Estrogensynthese):

5 Der klinische Einsatz sowohl reiner Antiestrogene als auch von verschiedensten SERMs zur Behandlung von prämenopausalen Frauen ist eingeschränkt durch ihre Eigenschaft, die Ovarien durch Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadale Achse (HPG-Achse) zu stimulieren, was zur Steigerung der peripheren Estradiolspiegel führt (Palomba, S., Orio, F., Jr., Morelli, M., Russo, T., Pellicano, M., Zupi, E., Lombardi, G.,
10 Nappi, C., Panici, P. L., and Zullo, F. (2002). Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab 87, 3603-3608). Diese Stimulation der HPG-Achse ist mit einer Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke und einer Penetration des Gehirns assoziiert. Um die ovarstimulierenden Eigenschaften der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen zu untersuchen, wurden hormonell intakte
15 adulte Ratten über einen Zeitraum von 10 Tagen täglich mit den Substanzen behandelt. Studienendpunkt ist der Quotient aus peripheren Estradiolwerten nach und vor der Behandlung.

Im Vergleich zu reinen Antiestrogenen und den klassischen SERMs wie Raloxifen oder Bazedoxifen zeigen die ausgewählten beanspruchten pharmakologischen Verbindung eine
20 deutlich geringere Stimulation der HPG-Achse bei gleicher Dosierung. Sie zeigen daher überlegene Eigenschaften für einen klinischen Einsatz in prämenopausalen Frauen.

Ausgewählte beanspruchte pharmakologische Substanzen wurden wie beschrieben auf ihre stimulierende Wirkung auf die HPG-Achse bzw. die ovarielle Estradiolsynthese hin untersucht. Die ausgewählten Substanzen zeigen eine deutlich geringere Ovarstimulation als
25 die Kontrollverbindungen Raloxifen bei gleichen Dosierungen (vergl. Tabelle 5).

Tabelle 5

Beispiel	<u>Stimulation der ovariellen Estrogensynthese: Faktor bei Dosis 3 mg/kg Ratte</u>
----------	--

2	1.8
38	1.7
27	2.4
29	1.1
7	1.8
Raloxifen Hydrochlorid	3.1

Beispiel 137 (Bioverfügbarkeit in der Ratte)

Die Bestimmung der Bioverfügbarkeit nach intragastraler Applikation von Prüfsubstanzen wurde in weiblichen wachen Ratten mit einem Körpergewicht von minimal 0.2 kg bis maximal 0.25 kg durchgeführt. Hierzu wurden die Prüfsubstanzen sowohl für die intravenöse, als auch für die intragastrale Applikation in gelöster Form appliziert, wobei verträgliche Lösungsvermittler wie PEG400 und/oder Ethanol in verträglicher Menge verwendet wurden.

a) Intravenöse Applikation:

Die Prüfsubstanzen wurden bei einer Dosis von 0.5 - 1 mg/kg als Kurzzeitinfusion mit einer Dauer von 15 Minuten appliziert. Dabei wurden zu den Zeitpunkten 2 min, 8 min, 15 min (Infusion) und 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h nach Ende der Infusion ca. 150 µL Blutproben über einen Katheter aus der Vena jugularis entnommen. Die Blutproben wurden mit Lithium-Heparin als Antikoagulanzen versetzt und bis zur weiteren Aufarbeitung gekühlt aufbewahrt. Nach dem Zentrifugieren der Proben für 15 min bei 3000 Upm wurde ein Aliquot von 100 µL dem Überstand (Plasma) entnommen und durch Zugabe von 400 µL kaltem Acetonitril oder Methanol (absolut) gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach wiederum für 15 min bei 3000 Upm zentrifugiert, bevor 150 µL des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion.

Berechnung der PK Parameter (via PK Berechnungssoftware, z.B. WinNonLin®):
 CL_{plasma} : Gesamtplasma-Clearance der Prüfsubstanz (in L*kg/h); CL_{blood} : Gesamtblut-Clearance der Prüfsubstanz (in L*kg/h), wobei ($CL_{\text{blood}} = CL_{\text{plasma}} * C_p / C_b$); V_{ss} : Apparentes Verteilungsvolumen im steady state (in L/kg); $t_{1/2}$: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale $t_{1/2}$, in h); AUC_{norm} : Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg*L/h); $AUC_{(0-t_n)\text{norm}}$: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in

kg*L/h); $C_{\max}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in $\mu\text{g/L}$); $C_{\max, \text{norm}}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg/L); C_b/C_p : Verhältnis der Blut zu Plasma Konzentrationsverteilung.

5 b) Intragastrale Applikation:

Die Prüfsubstanzen wurden bei einer Dosis von 2 - 5 mg/kg mittels einer Sonden intragastral als Bolus an nüchterne weibliche Ratten appliziert. Zu den Zeitpunkten 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h wurden ca. 150 μL Blutproben über einen Katheter aus der Vena jugularis entnommen. Die Blutproben wurden mit Lithium-Heparin als Antikoagulant versetzt und bis zur weiteren Aufarbeitung gekühlt
10 aufbewahrt (Kühlschrank). Nach dem Zentrifugieren der Proben für 15 min bei 3000 Upm wurde ein Aliquot von 100 μL dem Überstand (Plasma) entnommen und durch Zugabe von 400 μL kaltem Acetonitril oder Methanol (absolut) gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach für 15 min bei 3000 UpM zentrifugiert bevor 150 μL
15 des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion

Berechnung der PK Parameter (via PK Berechnungssoftware, z.B. WinNonLin®):

AUC_{norm} : Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg*L/h);
20 $AUC_{(0-t_n)\text{norm}}$: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg*L/h); $C_{\max}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in $\mu\text{g/L}$); $C_{\max, \text{norm}}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg/L); $t_{1/2}$: Halbwertszeit
25 innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale $t_{1/2}$, in h); $F_{\text{obs}\%}$: beobachtete orale Bioverfügbarkeit, $AUC_{(0-t_n)\text{norm}}$ nach i.g. Gabe geteilt durch $AUC_{(0-t_n)\text{norm}}$ nach i.v. Gabe. $t_{\max}$: Zeitpunkt, zudem die maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma gemessen wird.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden. Die beanspruchten Verbindungen können als Tablette verabreicht werden. Eine mögliche Zusammensetzung für eine solche Tablette kann wie folgt aussehen:

Tablette:**Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Rezeptur, Ingredienzien, Substanzmenge und Herstellungsart können hiervon abweichen.

Die beanspruchten Verbindungen können auch als oral applizierbare Suspension verabreicht werden. Eine mögliche Zusammensetzung für eine solche Tablette kann wie folgt aussehen:

Oral applizierbare Suspension**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Rezeptur, Ingredienzien, Substanzmenge und Herstellungsart können hiervon abweichen.

Die beanspruchten Verbindungen können ebenso als oral applizierbare Lösung verabreicht werden. Eine mögliche Zusammensetzung für eine solche Tablette kann wie folgt aussehen:

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung

500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

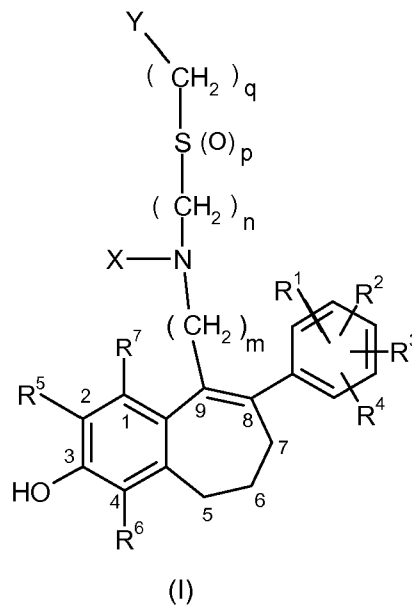
Herstellung

- 5 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

Rezeptur, Ingredienzien, Substanzmenge und Herstellungsart können hiervon abweichen.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

5 R^1, R^2, R^3 und R^4

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Nitril, Alkylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder

- unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Alkoxy, Nitril oder Alkylsulfonyl stehen - unabhängig voneinander für Fluor,

10

R^5, R^6 und R^7

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Nitril,

X

für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, -CN oder Deuterium substituiertes Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkoxyalkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl,

15

Y

für ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C₁-C₄-Alkyl oder ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C₃-C₈-Cycloalkyl,

m

für 4, 5, 6 oder 7,

n

für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7,

20

p

für 0, 1 oder 2 und

q

für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

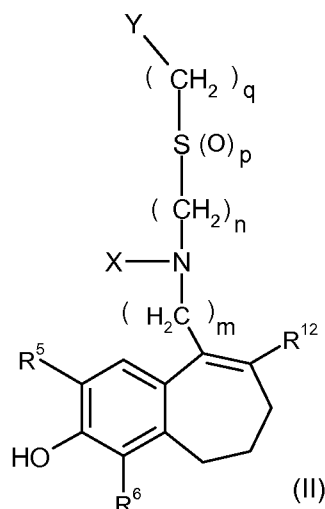
R^1, R^2, R^3 und R^4

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im

25

- Aromaten durch ein N-Atom oder
 - unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen
 Substituenten für Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl stehen -
 unabhängig voneinander für Fluor,
 5 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor,
 R⁷ für Wasserstoff steht,
 X für Wasserstoff oder für ein gegebenenfalls Hydroxy- oder
 Methoxy-substituiertes C₁-C₄-Alkyl,
 Y für -CF₃, -C₂F₅, -CF₂CF₂CF₃ oder -CF(CF₃)₂,
 10 m für 5 oder 6,
 n für 3, 4, 5 oder 6,
 p für 0, 1 oder 2 und
 q für 2, 3 oder 4 steht,
 sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.
- 15 3. Verbindung nach Anspruch 2, worin
 R¹ und R² für Wasserstoff und
 entweder
 R³ für Wasserstoff und
 R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den
 20 Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom
 oder
 R³ für Fluor und
 R⁴ für Hydroxy, Nitril oder Methylsulfonyl,
 R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor, aber nicht gleichzeitig für
 25 Chlor und nicht gleichzeitig für Fluor
 X für ein gegebenenfalls Hydroxy- oder Methoxy-substituiertes
 C₁-C₄-Alkyl,
 Y für -CF₃ oder -C₂F₅,
 m für 5 oder 6,
 30 n für 3, 4, 5 oder 6,
 p für 0, 1 oder 2 und
 q für 2 oder 3 steht,
 sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.
4. Verbindungen nach Anspruch 3 der Formel (II)

233



worin

R¹² für Phenyl, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 3-Fluor-4-hydroxyphenyl-, 4-Fluor-3-hydroxyphenyl, 2-Fluor-5-hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyanophenyl oder 3-Pyridyl,

R⁵ und R⁶ entweder für Wasserstoff oder Fluor, aber nicht gleichzeitig für Fluor oder - wenn R⁵ für Wasserstoff steht - R⁶ für Chlor,

X für Methyl, Ethyl, Methoxyethyl, Methoxypropyl, Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 2-Hydroxy-2-methylpropyl,

Y für -CF₃ oder -C₂F₅,

m für 5 oder 6,

n für 3, 4, 5 oder 6,

p für 0, 1 oder 2,

q für 2 oder 3 steht

sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 mit der Bezeichnung

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol
- 4-{3-Hydroxy-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-8-yl}benzonitril
- 35 8-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol

- 4-Chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]hexyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-
6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-
pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-
6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-
10 pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-
15 pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-
dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-
20 6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-
6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-
pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-
pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-
trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-
30 6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-
5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-
5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-
dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-[6-(Methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-[6-(Methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 9-[6-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-[5-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[5-(Methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

5 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(2-methoxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

10 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15 8. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Induktion der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden

20 Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, der Akne, von kardiovaskulären Erkrankungen, der Hypercholesterinämie und der Hyperlipidämie, der Artherosclerose, der Proliferation arterieller Glattmuskelzellen, des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen, des primären pulmonaren Bluthochdrucks, der Osteoporose, des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei

25 hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von

30 prostatistischen Erkrankungen, von benignen Erkrankungen der Brust, wie z.B. Mastopathie, von Schlaganfall, von Alzheimer und von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergehen.

9. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Induktion der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.

35 h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw.

Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, der Akne, von kardiovaskulären Erkrankungen, der Hypercholesterinämie und der Hyperlipidämie, der Artherosclerose, der Proliferation arterieller Glattmuskelzellen, des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen, des primären pulmonaren Bluthochdrucks, der Osteoporose, des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von prostatistischen Erkrankungen, von benignen Erkrankungen der Brust, wie z.B. Mastopathie, von Schlaganfall, von Alzheimer und von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergehen.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, insbesondere mit Aromataseinhibitoren, 17beta HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, LHRH-Analoga, LHRH Antagonisten, GnRH-Agonisten und -Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektiven Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgenen, selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagenen, Progesteron-Rezeptor-Antagonisten, oralen Kontrazeptiva, Östrogenen, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2,) Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKBa/ β / γ ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1alpha Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Entzündungshemmern (NSAIDs) zur Behandlung der Endometriose.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Induktion der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, der Akne, von

5 kardiovaskulären Erkrankungen, der Hypercholesterinämie und der Hyperlipidämie, der Artherosclerose, der Proliferation arterieller Glattmuskelzellen, des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen, des primären pulmonaren Bluthochdrucks, der Osteoporose, des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei
10 hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von
15 prostatistischen Erkrankungen, von benignen Erkrankungen der Brust, wie z.B. Mastopathie, von Schlaganfall, von Alzheimer und von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergehen.