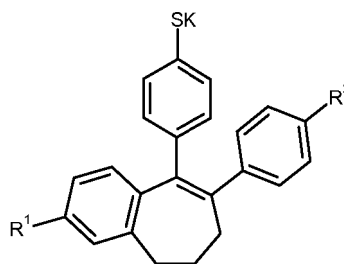


**6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,  
pharmazeutische Präparate die diese enthalten, sowie deren Verwendung zur  
Herstellung von Arzneimitteln**

Die Erfindung betrifft Selektive Estrogen Receptor Modulatoren (SERM) und Verfahren  
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 geweboselektiv entweder eine antiestrogene/Östrogen-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 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.

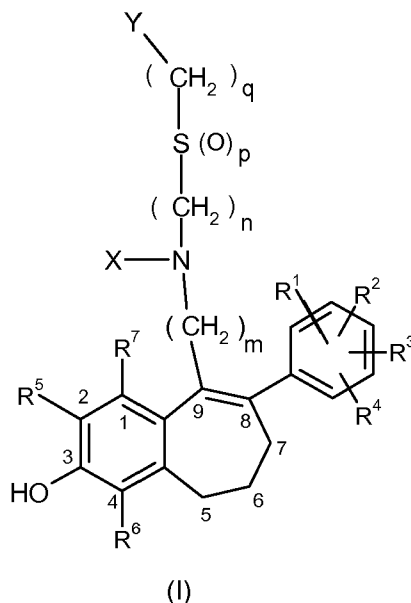
Bereits in der Vergangenheit wurden 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate als SERM und deren Verwendung bei der Behandlung von Blutungsbeschwerden, Osteoporose, Endometriose, Myomen, hormonabhängigen Tumoren, zur Hormonersatztherapie und zur Kontrazeption beschrieben (vergl. WO 00/03979).



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; WO04/58682 oder Bioorg. and Medicinal Chemistry 16 (2008) 9554-9573.

- 5 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):



worin

- |    |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup> | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein Substituent ausgewählt aus R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup> für Fluor steht,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup>                  | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Nitril stehen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 15 | X                                                                   | ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl-, C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> -Cycloalkyl-, C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -Alkenyl, C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -Alkinyl, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl-S(O) <sub>2</sub> -, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkylcarbonyl-, Phenyl-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Halogen, -CN, -NR <sup>8</sup> R <sup>9</sup> , -C(O)NR <sup>10</sup> R <sup>11</sup> , -N(R <sup>10</sup> )C(O)NR <sup>10</sup> R <sup>11</sup> , -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Haloalkoxy, -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkoxy, -C(O)OH, -C(O)OC <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl oder -C(O)OBenzyl substituiert sein können, wahlweise können auch Wasserstoffatome gegen Deuteriumatome ausgetauscht sein, |
| 20 | R <sup>8</sup> und R <sup>9</sup>                                   | für gegebenenfalls mit Halogen oder Deuterium substituiertes C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> für Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Halogen oder Deuterium substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen,

Y für ein per- oder teilfluoriertes -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht,

m für 4, 5, 6 oder 7 steht,

n für 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

p für 0, 1 oder 2 steht,

q für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Es wurde gefunden, dass 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate (I), die an der 8-Position mit einem fluorierten 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-5H-benzo[7]annulen-Derivate zeigt dabei – im Gegensatz zu bisher bekannten SERMs wie Tamoxifen, Raloxifene oder ähnlichen Verbindungen – zusätzlich eine destabilisierende Wirkung auf den ER $\alpha$ -Gehalt (verbleibender relativer ER $\alpha$ -Gehalt von kleiner oder gleich 30%). Über den gesamten Strukturbereich zeigen diese Verbindungen eine hohe antiestrogene Wirkung in vitro (IC<sub>50</sub>-Werte kleiner als 0.6 micromolar) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare IC<sub>50</sub>-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 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.

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 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.

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 Benzoesäure.

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:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylcarbonyl, Alkylamino, Alkylamino-carbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylamino und Alkylcarbonylamino 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 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Formyl, Acetyl und Propanoyl.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien  
10 genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei  
15 (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-  
20 Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino-carbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
25 n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Alkoxycarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, tert.-  
30 Butoxycarbonylamino, n-Pentoxycarbonylamino, n-Hexoxycarbonylamino, Methoxycarbonyl-*N*-methylamino, Ethoxycarbonyl-*N*-methylamino, n-Propoxycarbonyl-*N*-methylamino, Isopropoxycarbonyl-*N*-methylamino, tert.-Butoxycarbonyl-*N*-methylamino, n-Pentoxycarbonyl-*N*-methylamino und n-Hexoxycarbonyl-*N*-methylamino.

Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetylamino, Acetyl-*N*-methylamino, Ethylcarbonylamino und Ethylcarbonyl-*N*-methylamino

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.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Perhydroazepinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

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 50, 60, 70, 80, 90 % oder höher.

Perfluoriertes –C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl 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.

Teilfluoriertes –C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-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.

Perfluoriertes –C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht für eine vollständig fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 – 7, bevorzugt 5 – 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Perfluorocyclopentyl und Perfluorocyclohexyl.

Teilfluoriertes –C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-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-Difluorocyclohexyl, 4-Fluorocyclohexyl, 3,3-Difluorocyclohexyl, 3-Fluorocyclohexyl, 2,2-Difluorocyclohexyl, 2-Fluorocyclohexyl, 3,3-Difluorocyclopentyl, 3-Fluorocyclopentyl, 2,2-Difluorocyclopentyl, 2-Fluorocyclopentyl, 3,3-Difluorcyclobutyl, 3-Fluorcyclobutyl, 2,2-Difluorcyclobutyl, 2-Fluorcyclobutyl, 2,2-Difluorocyclopropyl, 2-Fluorocyclopropyl. Bevorzugt sind 4,4-Difluorocyclohexyl, 4-Fluorocyclohexyl, 3,3-Difluorocyclohexyl, 3,3-Difluorocyclopentyl, 3,3-Difluorcyclobutyl und 2,2-Difluorocyclopropyl. Besonders bevorzugt ist 4,4-Difluorocyclohexyl.

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.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein Substituent R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Fluor steht.

X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, w e l c h e gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Halogen, Deuterium, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, Alkoxy, -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder -C(O)OBenzyl substituiert sein können,

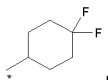
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl stehen,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl stehen,

|     |                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Y   | für -CF <sub>3</sub> , -C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> , -C <sub>3</sub> F <sub>7</sub> , -C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> oder -C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -Cycloalkyl mit 2-4 Fluoratomen steht, |
| m   | für 4, 5 oder 6 steht,                                                                                                                                                                              |
| n   | für 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,                                                                                                                                                                        |
| 5 p | für 0, 1 oder 2 steht,                                                                                                                                                                              |
| q   | für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht                                                                                                                                                                   |

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

|    |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein und höchstens zwei Fluoratome enthalten sein sollen,                                                                                                                                                                  |
|    | R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>                                 | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen,                                                                                                                                                                                                                                            |
|    | R <sup>7</sup>                                                    | für Wasserstoff steht,                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 15 | X                                                                 | ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, -C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl, Cyclopropyl-, welche gegebenenfalls einfach mit -OH, -CN, Methoxy, -C(O)OH, -C(O)OCH <sub>3</sub> oder -C(O)OBenzyl oder ein- oder mehrfach mit -F oder Deuterium substituiert sein können, oder X ist |
| 20 |                                                                   | ausgewählt aus Methyl-S(O) <sub>2</sub> - oder Methylcarbonyl-                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Y                                                                 | für -CF <sub>3</sub> , -C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> , -CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , -CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> oder                                                                                                                                                   |
|    |                                                                   |  steht,                                                                                                                                                                                                           |
|    | m                                                                 | für 5 oder 6 steht,                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | n                                                                 | für 3, 4 oder 5 steht,                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 25 | p                                                                 | für 0, 1 oder 2 steht,                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|    | q                                                                 | für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht                                                                                                                                                                                                                                                                       |

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

|    |                                                                     |                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup> | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein und maximal zwei Fluoratome enthalten sein sollen, |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, eingeschränkt dadurch, dass  $R^5$  und  $R^6$  nicht gleichzeitig Fluor bedeuten,

$X$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-, gegebenenfalls mit Deuterium substituiert, steht,

$Y$  für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-Difluorcyclohexyl steht,

$m$  für 5 oder 6 steht,

$n$  für 3 oder 4 steht,

$p$  für 1 oder 2 steht,

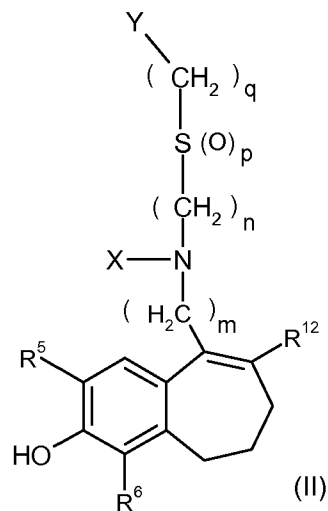
$q$  für 2, 3, 4 oder 5 steht

oder in dem besonderen Fall, dass  $Y$  für 4,4-Difluorcyclohexyl steht,

$q$  für 0 oder 1 steht

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II) als Teilmenge der Formel (I)



worin

$R^{12}$  für 3,5-Difluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 2,4-Difluorphenyl-, 4-Fluorphenyl steht,

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei  $R^5$  und  $R^6$  nicht gleichzeitig Fluor bedeuten,

$X$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- gegebenfalls mit Deuterium substituiert steht,

$Y$  für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-Difluorcyclohexyl steht,

$m$  für 6 steht,

n für 3 oder 4 steht,  
 p für 1 oder 2 steht,  
 q für 2, 3, 4 oder 5 steht

oder in dem besonderen Fall, dass Y für 4,4-Difluorcyclohexyl steht,

5 q für 0 oder 1 steht

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

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

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen,  
 wobei mindestens ein Substituent R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Fluor  
 10 stehen.

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

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

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

15 X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-  
 C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, w e l c h e  
 gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Halogen, -  
 CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 20 Haloalkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder -  
 C(O)OBenzyl substituiert sein können, wahlweise können auch  
 Wasserstoffatome gegen Deuteriumatome ausgetauscht sein.

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

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> für gegebenenfalls mit Halogen und/ der Deuterium  
 25 substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl  
 stehen.

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

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Halogen und/oder  
 Deuterium substituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl  
 30 oder Benzyl stehen.

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

Y für ein per- oder teilfluoriertes -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-  
 Cycloalkyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin m für 4, 5, 6 oder 7 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin n für 2, 3, 4, 5 oder 6 steht.

- 5 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 q für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht.

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

- 10  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  oder  $R^7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein Substituent  $R^1, R^2, R^3$  und  $R^4$  für Fluor steht.

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

- 15 X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $S(O)_2$ -,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Halogen, Deuterium, -CN,  $-NR^8R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-N(R^{10})C(O)NR^{10}R^{11}$ , Alkoxy,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $-C(O)OBenzyl$  substituiert sein können.
- 20

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

$R^8$  und  $R^9$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl stehen.

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

$R^{10}$  und  $R^{11}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl stehen.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin Y für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ ,  $-C_3F_7$ ,  $-C_4F_9$  oder  $-C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl mit 2-4 Fluoratomen steht.

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

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

- 30 n für 2, 3, 4, 5 oder 6 steht.

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

$R^1, R^2, R^3, R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein und höchstens zwei Fluoratome enthalten sein sollen.

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

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin  $R^7$  für Wasserstoff steht.

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

- 5 X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff,  $-C_1-C_4$ -Alkyl, Cyclopropyl-, gegebenenfalls einfach mit  $-OH$ ,  $-CN$ , Methoxy,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$  oder  $-C(O)OBn$  oder ein- oder mehrfach mit  $-F$  oder Deuterium substituiert, Methyl- $S(O)_2$ - oder Methylcarbonyl-.

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

- 10 Y für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ ,  $-CF_2CF_2CF_3$ ,  $-CF(CF_3)_2$  oder  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 oder 5 steht.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin q für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht.

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

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, eingeschränkt dadurch, dass  $R^5$  und  $R^6$  nicht gleichzeitig Fluor bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin X für  $C_1-C_4$ -Alkyl- steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin Y für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-Difluorcyclohexyl steht.

- 25 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 oder 4 steht.

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

- 30 p für 1 oder 2 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin q für 2, 3, 4 oder 5 steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin in dem besonderen Fall, dass Y für 4,4-Difluorcyclohexyl steht, q für 0 oder 1 steht.

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

R<sup>12</sup> für 3,5-Difluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl-, 4-Fluorphenyl steht.

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

5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, eingeschränkt dadurch, dass R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> nicht gleichzeitig Fluor bedeuten.

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

X für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht.

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

Y für -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, 4,4-Difluorcyclohexyl steht.

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

m für 6 steht.

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

15 n für 3 oder 4 steht.

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

p für 1 oder 2 steht.

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

q für 2, 3, 4 oder 5 steht.

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

in dem besonderen Fall, dass Y für 4,4-Difluorcyclohexyl steht, q für 0 oder 1 steht.

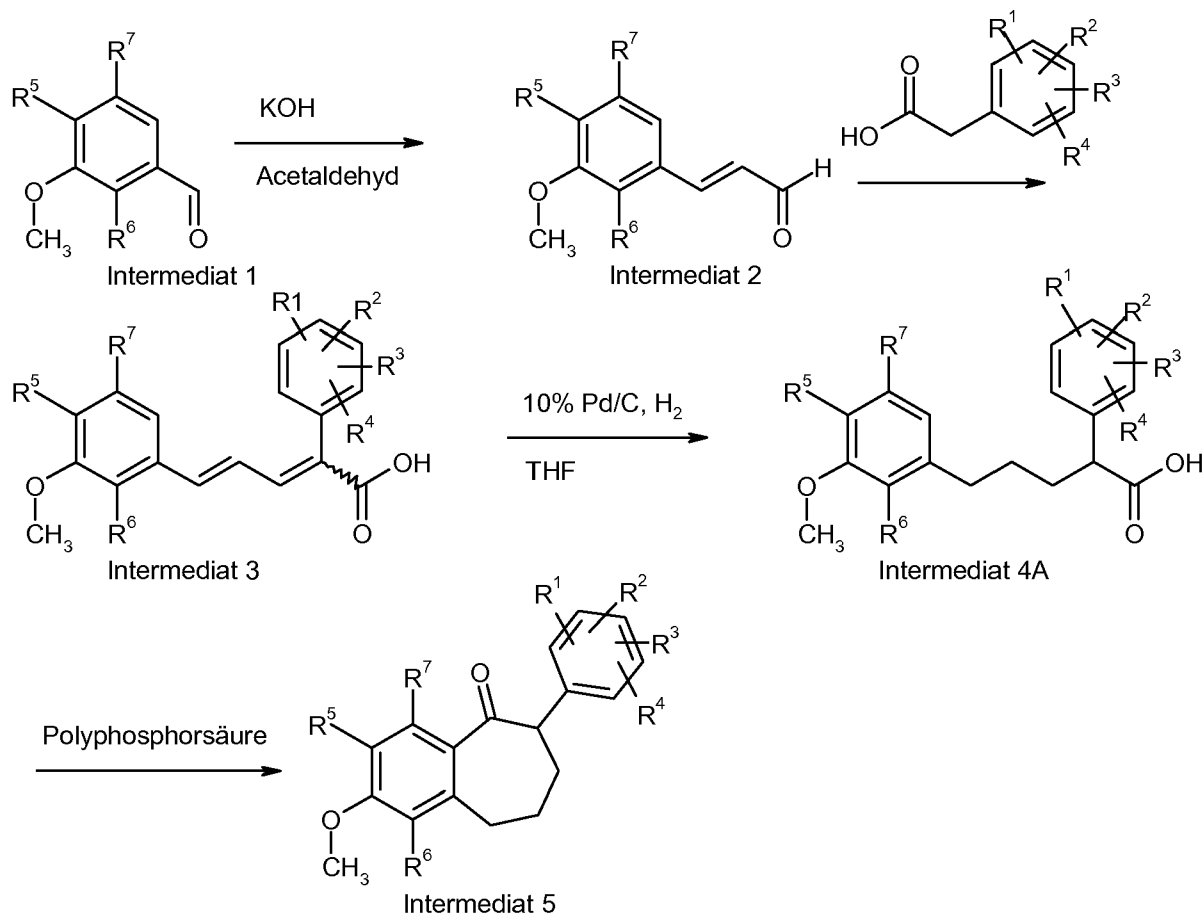
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer  
25 Kombination ersetzt.

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

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend  
30 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<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

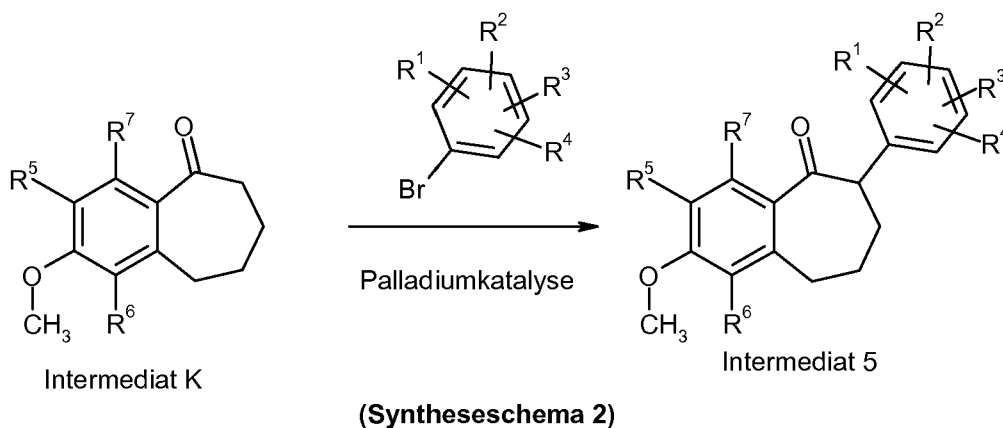


**(Syntheschema 1)**

- 5 Die Synthese der Intermediate 2 erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Kondensationsreaktionen von Acetaldehyd mit einem der Intermediate 1 (käufllich 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
- 10 1993, 76, 1901). Besonders bevorzugt ist hierbei die Umsetzung mit Kaliumhydroxid unter Zusatz von Dichlormethan zwischen 1 - 30 °C. Die Intermediate 3 werden anschließend nach den dem Fachmann bekannten Knoevenagel-Bedingungen mit einer Arylessigsäure (käufllich 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 einer Temperatur von 90 °C bis Rückfluss. 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
- 15

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.

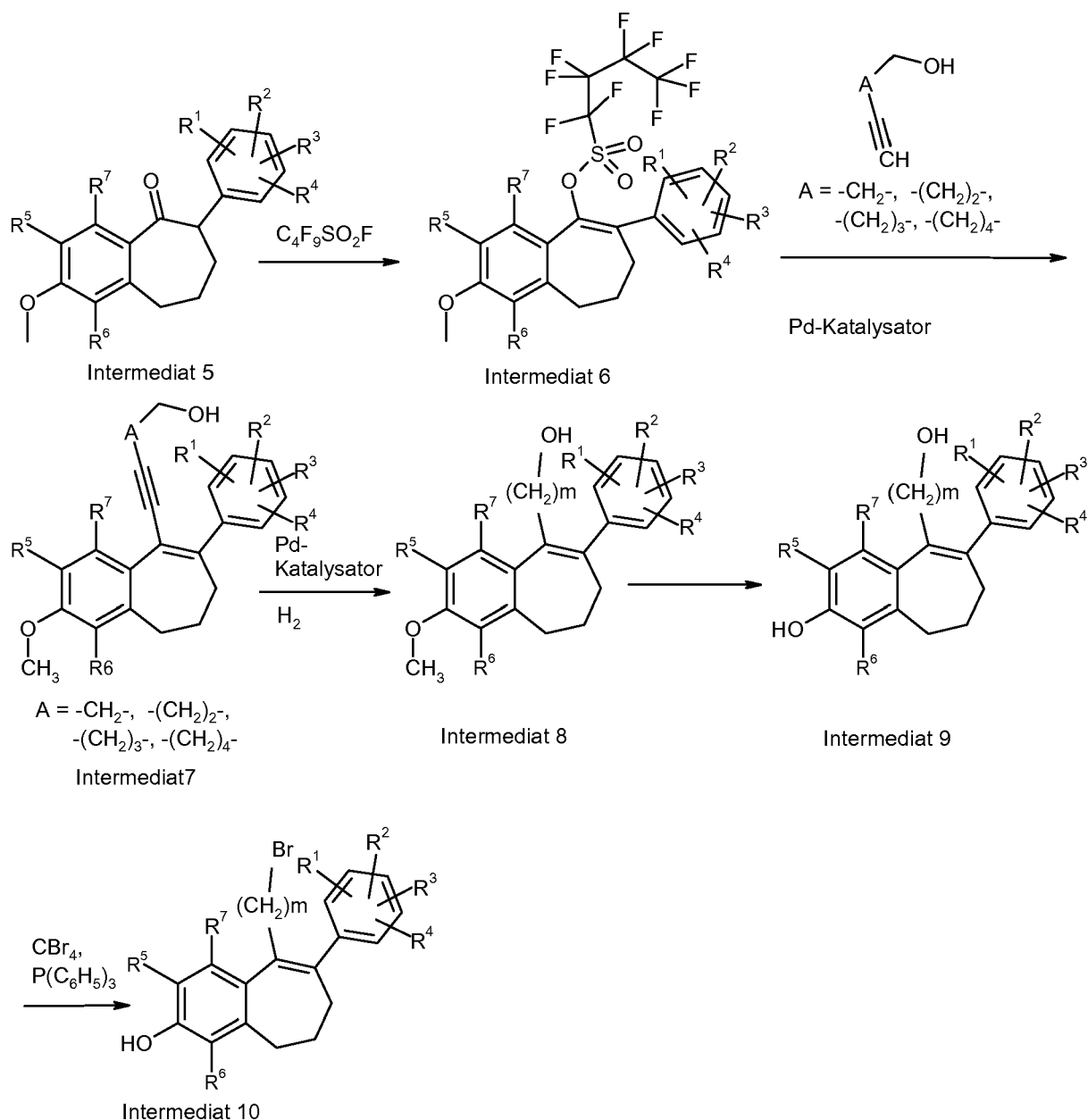
- 5 Alternativ können Intermediate 5 nach Syntheschema 2 hergestellt werden, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



- 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.  $(\text{tBu})\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}$ ,  $(\text{IPr})\text{Pd}(\text{acaac})\text{Cl}$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}$ ,  $[\text{PdBrPtBu}]_2$ . Als besonders bevorzugt werden für die Umsetzungen Palladium(II)acetat mit BINAP oder Xantphos oder Allylchlor(1,3-bis(2,6-di-isopropylphenyl)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  
 5  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  sowie  $m$  die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

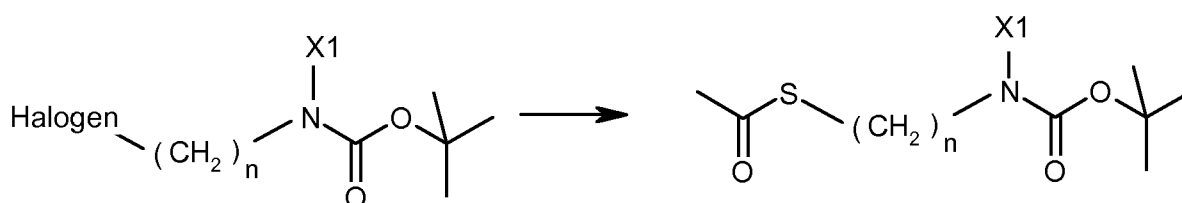


### (Syntheschema 3)

Das Intermediat 6 kann nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden (Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 97; J. Org. Chem. 1996, 61, 8536; Synthesis  
 10 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/Methyl-tert.-butylether 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. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und der gleichen käufliche 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 Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) und Triethylamin in DMF bei 60-100 °C. Die 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 von Base z. B. Kaliumhydroxid. Um zu dem Intermediat 9 zu gelangen, muss 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. Für die Herstellung der Beispiolverbindungen wird das Intermediat 10 in der Seitenkette in eine aktivierte Form überführt, wie sie 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 Überführung in die Bromverbindung mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran) bei 0 - 10 °C.

Die Herstellung der Intermediate 11 kann nach Syntheschema 4 erfolgen, wobei Halogen für Chlor, Brom oder Iod steht, n die in der Formel (I) angegebene Bedeutung hat und X1 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Halogen, -CN, Alkoxy substituiert sein können.

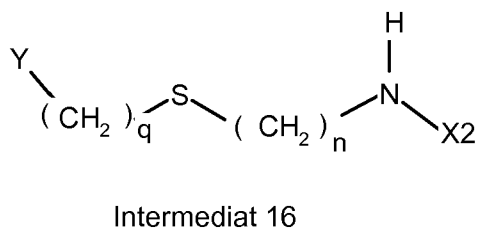
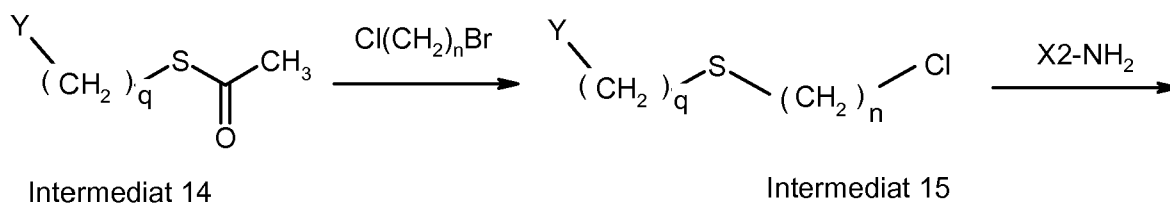
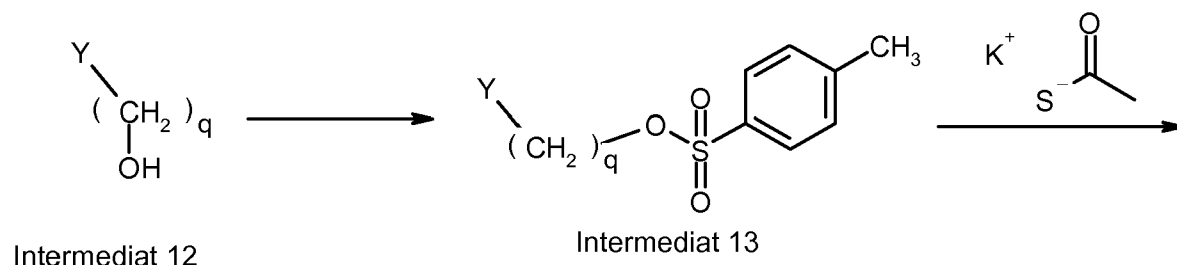


Intermediat 11

(Syntheschema 4)

Die Intermediate 11 können nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden (J. Chem. Soc. 1950, 579; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700).

Intermediate 16 können nach Syntheschema 5 hergestellt werden, wobei Y, q, n die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, X<sub>2</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Deuterium, Halogen, -CN, Alkoxy substituiert sein können.



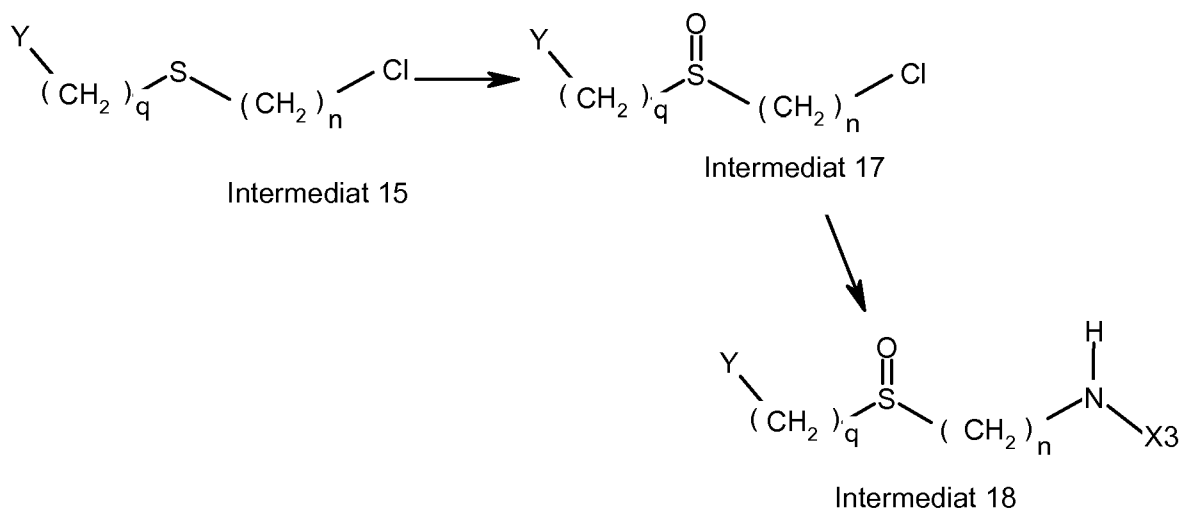
**(Syntheseschema 5)**

Die käuflichen Intermediate 12 (z.B. Aldrich) werden nach den dem Fachmann  
bekannten Methoden in die Intermediate 13 überführt (J. Chem. Soc. 1939, 1248; Synthesis  
1996, 594; Helv. Chim. Acta 1946, 29, 671). Die Intermediate 14 können nach den dem  
Fachmann bekannten Methoden synthetisiert werden (J. Chem. Soc. 1950, 579; J. Am.  
Chem. Soc. 1953, 75, 3700). Die Intermediate 15 werden nach den dem Fachmann  
bekannten Synthesemethoden hergestellt (Pharm. Chem. J. 1989, 23, 998). Die Intermediate  
16 werden nach den dem Fachmann bekannten Methoden synthetisiert (Org. Synth. Coll.

15 16 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. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5105; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 658).

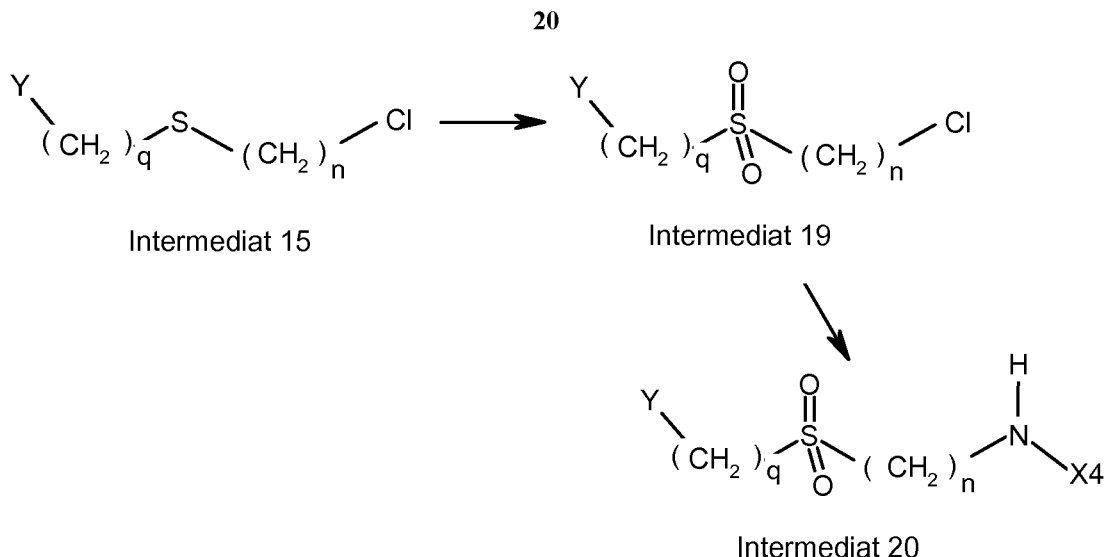
Intermediate 18 können nach Syntheschema 6 hergestellt werden, wobei Y, q, n die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, X3 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Deuterium, Halogen, -CN, Alkoxy substituiert sein können.



### (Syntheschema 6)

Intermediate 17 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 18 können, wie bei den Intermediaten 16 beschrieben, hergestellt werden.

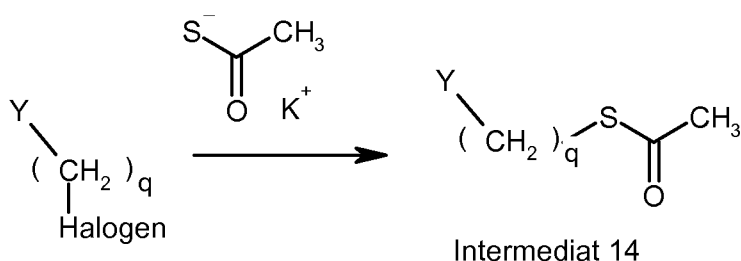
Intermediate 20 können nach Syntheschema 7 hergestellt werden, wobei Y, q, n die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, X4 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Deuterium, Halogen, -CN, Alkoxy substituiert sein können.



### (Syntheschema 7)

Die Intermediate 19 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 20 können wie bei den Intermediaten 16 beschrieben hergestellt werden.

Intermediate 14 können auch nach dem Syntheschema 8 hergestellt werden, wobei Y und q die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

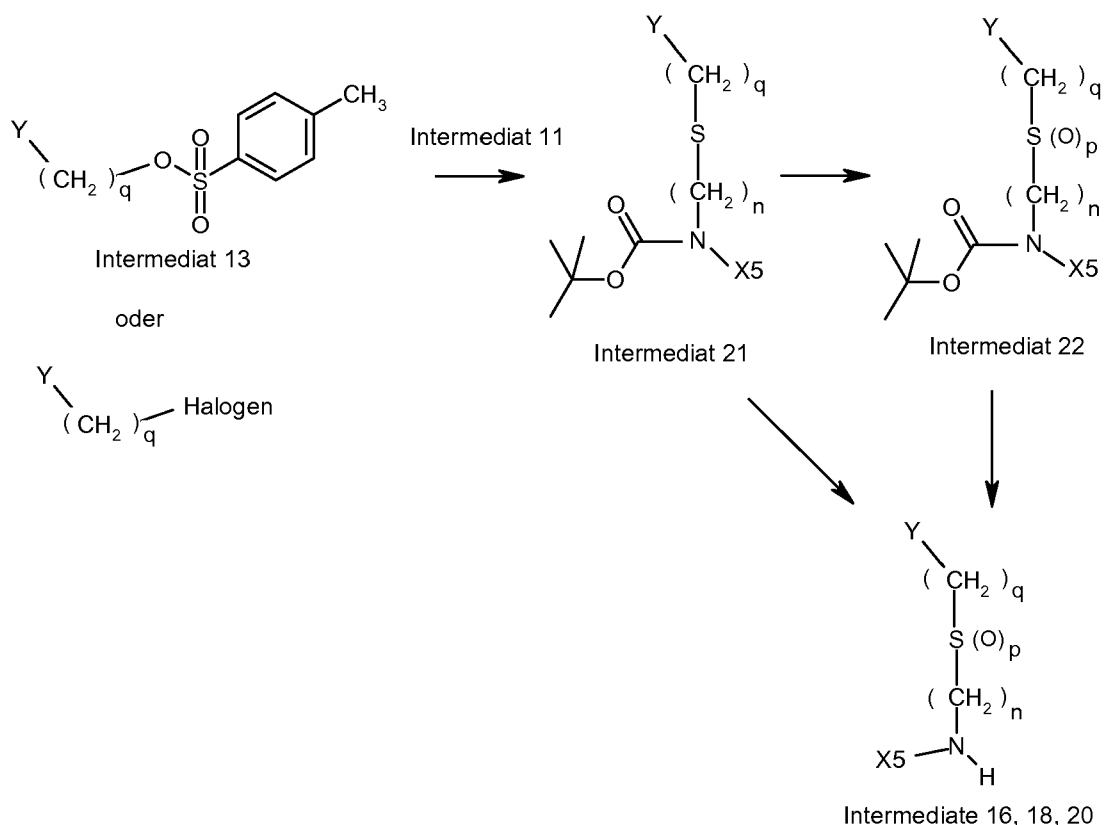


### (Syntheschema 8)

Die Intermediate 14 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).

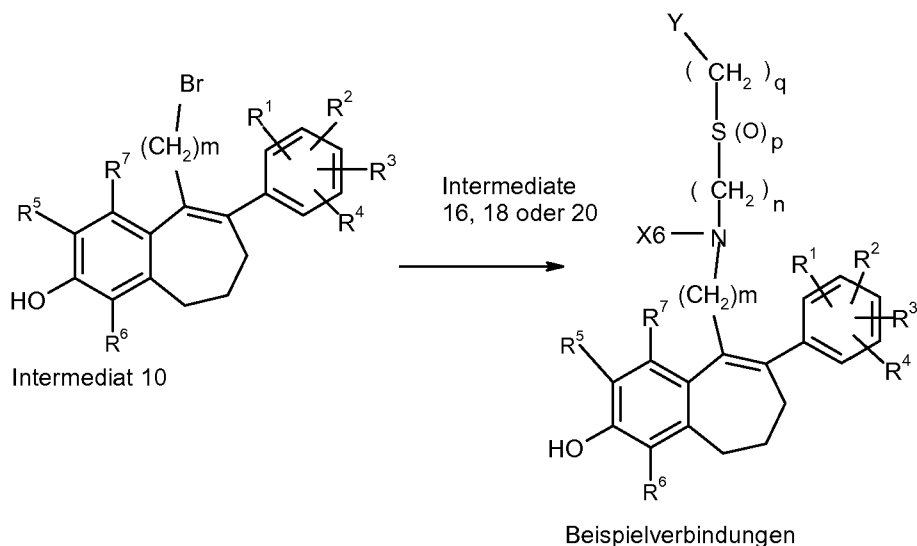
Intermediate 16, 18 und 20 können alternativ auch über Syntheschema 9 hergestellt werden, wobei Y, p, q, n die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, X5 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Deuterium, Halogen, -CN, Alkoxy substituiert sein können.

21

**(Syntheseschema 9)**

Die Synthese der Intermediate 21 wird durch Umsetzen der Tosylate 13 oder der entsprechenden Halogenverbindungen mit einem Intermediat 11 nach den dem Fachmann bekannten Methoden, wie für die Intermediate 15 beschrieben, durchgeführt. Die Überführung in die Intermediate 22 erfolgt analog den Methoden für die Herstellung der Intermediate 17 und 19. Die Überführung in die Intermediate 16, 18 und 20 ausgehend von den Intermediaten 21 oder 22 kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen (z.B. „Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, S. 520 ff. (1999), John Wiley & Sons New York). Besonders bevorzugt wird die Abspaltung mit Säuren und ganz besonders bevorzugt wird die Abspaltung mit Trifluoressigsäure.

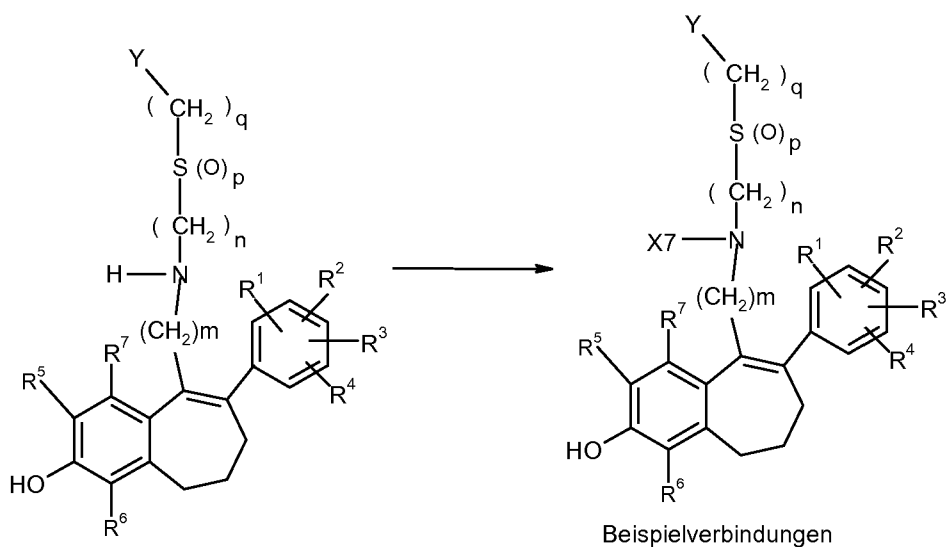
Die Synthese der Beispielverbindungen kann nach Syntheseschema 10 durch Umsetzung der Intermediate 16, 18 oder 20 mit dem Intermediat 10 erfolgen, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m, n, p, q, Y die in der Formel (I) angegebene Bedeutung aufweisen, X6 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Deuterium, Halogen, -CN, Alkoxy substituiert sein können.



(Syntheschema 10)

Die Synthese der Beispielverbindungen erfolgte nach Syntheschema 10 durch Umsetzung der Intermediate 16, 18 oder 20 mit dem Intermediat 10. Die Umsetzungen können nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie bei der Umsetzung von Intermediat 15 nach Intermediat 16 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.

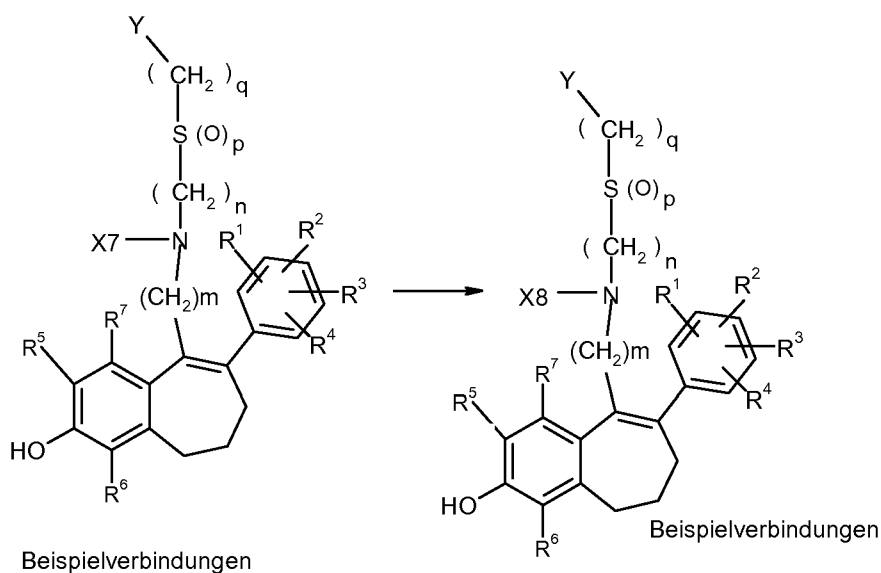
Weitere Beispielverbindungen können erhalten werden gemäß Syntheschema 11 durch Umsetzung von Beispielverbindungen mit der Bedeutung  $X6 = H$  zu Beispielverbindungen mit  $X7$  ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $S(O)_2$ -,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit  $-OH$ , Deuterium, Halogen,  $-CN$ ,  $NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ , Alkoxy oder  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein können.



(Syntheschema 11)

Die Umsetzung gemäß Syntheschema 11 kann mit den Methoden wie bei der Umsetzung von Intermediat 15 nach Intermediat 16 beschrieben erfolgen.

Weitere Beispielverbindungen können erhalten werden gemäß Syntheschema 12 durch Umsetzung von Beispielverbindungen mit der Bedeutung X7 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche ein-, zwei- oder mehrfach mit -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sind, zu den Beispielverbindungen mit der Bedeutung X8 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche ein-, zwei- oder mehrfach mit -C(O)OH substituiert sind.



**(Syntheschema 12)**

Die Hydrolyse der Beispielverbindungen mit der Bedeutung X7 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche ein-, zwei- oder mehrfach mit -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sind, zu Beispielverbindungen mit der Bedeutung X8 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, welche ein-, zwei- oder mehrfach mit -C(O)OH substituiert sind, kann durch Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, erfolgen („Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, S. 250 ff. (1999), John Wiley & Sons New York; J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1855; J. Org. Chem. 1959, 24, 1367). Besonders bevorzugt werden die Umsetzungen mit wässriger alkalischer Lösung und einem Alkohol. Ganz besonders bevorzugt sind die Umsetzungen mit einem Alkalimetallhydroxid (z.B. NaOH, KOH, LiOH).

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, 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 Glattmuskelzellen; 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 (auch in prämenopausalen Frauen), z.B. des Mammacarcinoms oder z.B. des Endometriumscarcinoms, Behandlung prostaticher 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 andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergeht.

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 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 und vorzugsweise genannt: Östrogene, Gestagene und Progesteronrezeptorantagonisten.

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, Estrone, Mestranol, Estriol, Estriolsuccinat und konjugierte Estrogene, einschließlich konjugierte Equine Östrogene wie Estronsulfat, 17 $\beta$ -Estradiolsulfat, 17 $\alpha$ -Estradiolsulfat, Equilinsulfat, 17 $\beta$ -Dihydroequilinsulfat, 17 $\alpha$ -Dihydroequilinsulfat, Equileninsulfat, 17 $\beta$ -Dihydroequileninsulfat und 17 $\alpha$ -Dihydroequileninsulfat. Besonders interessante Östrogene sind Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolsulfamate, Estradiolvalerat, Estradiol-15-benzoat, Estron, Mestranol und Estronsulfat. Bevorzugt als Estrogene sind Ethinylestradiol, Estradiol und Mestranol, 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 beispielhaft genannt: Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Dydrogesteron, Drospirenon, 3-beta-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron,

Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gastrinon, Gestoden, Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Mecirogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, Norethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel),  
5 Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17 $\alpha$ )-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston acetophenid, Nestoron, Promegeston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17hydroxyprogesteron, 17 $\alpha$ -Ethinyl-testosteron, 17 $\alpha$ -ethinyl-19-nortestosteron, d-17 $\beta$ -Acetoxy-13 $\beta$ -ethyl-17 $\alpha$ -ethinyl-gon-4-en-3-onoxim oder die in WO 00/66570 offenbarten  
10 Verbindungen, insbesondere Tanaproget. Bevorzugt sind Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Drospirenol, Dydrogesteron und Dienogest. Besonders bevorzugt sind Drospirenol und Dienogest.

**Progesteron-Rezeptor-Antagonisten** sind Verbindungen, die die Wirkung des Progesterons an seinem Rezeptor inhibieren. Als Beispiele können RU 486, Onapriston,  
15 Lonaprisan (11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -(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.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit  
20 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.

25 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  
30 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. Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie  
35 perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Verbindung mit Gestagenen, gestagen wirkenden Substanzen oder COCs (combined oral contraceptives) 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.

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 Tagen der sekretorischen Phase oder mehrere Tage in der Mitte des Menstruationszyklus) genannt. Ebenso 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 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, 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 Weichgelatinekapseln), 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.

5 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

10 Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate, Intrauterine Substanzfreisetzungssysteme IUS (z.B. intrauterine Spiralen), Vaginalringe oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen

15 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-sorbitano-leat), Bindemittel

20 (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

25 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

30 schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und 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

35 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.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders  
5 angegeben, Gewichtsprozente; 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 Massenspektroskopie          |
| H              | Stunde(n)                                                  |
| HPLC           | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie       |
| LC-MS          | Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| Mass found     | Gefundene Masse im Massenspektrum                          |
| Min            | Minute(n)                                                  |
| MS             | Massenspektroskopie                                        |
| NMR            | Kernresonanzspektroskopie                                  |
| R <sub>f</sub> | Retentionsindex (bei DC)                                   |
| R <sub>t</sub> | 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 erhältlichen, vorgepackten HPLC Säulen (zum Beispiel Säule XBridge (Firma Waters), C18, 5µm, 30 x 100mm) gereinigt werden. Als Lösemittelsystem wurde Acetonitril / Wasser + 0.1% TFA oder 0.1% Ameisensäure verwendet. Statt Acetonitril konnte beispielsweise auch Methanol verwendet werden.

Der Fluss bei der Reinigung betrug 50 mL / min.

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit folgender Methode (HPLC-Methode 1) gereinigt:

Waters HPLC Autopurificationsystem 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: 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, Detektion per DAD scan range 210-400 nm, ELSD, MS ESI (+), ESI (-), scan range 160-1000 m/z.

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit folgender Methode (HPLC-Methode 2) gereinigt:

XBridge C18, 5  $\mu$ m, 100 x 30 mm, 50 mL/min, 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, sonstige Bedingungen waren analog zu Methode 1.

- 5 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.
- 10 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
- 15 wässriger Ammoniaklösung zugegeben werden konnten.

#### **Strukturanalytik der erfindungsgemäßen Verbindungen:**

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

- 20 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  $\mu$ m, 50x2.1 mm. Als 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,
- 25 Lösung der Probe 1.0 mg/mL in Acetonitril/Wasser 7:3, Injektion 2.0  $\mu$ l, Detektion per DAD scan range 210-400 nm, ELSD, MS ESI (+), ESI (-), scan range 160-1000 m/z.

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 (*Waters*), 2.1 x 50 mm, BEH 1.7  $\mu$ 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.

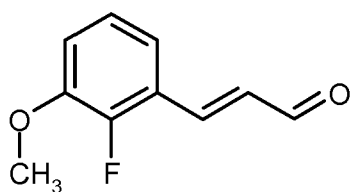
- In einigen Fällen wurde für die Aufnahme eines Massenspektrum ein *Waters* ZQ4000 Gerät oder ein
- 35 Single Quadrupol API (Atomic Pressure Ionization) Massendetektor (*Waters*) verwendet.

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

|      |                         |
|------|-------------------------|
| S    | Singulett               |
| D    | Dublett                 |
| T    | Triplett                |
| Q    | Quartett                |
| Quin | Quintett                |
| M    | Multipllett             |
| Br   | breit                   |
| Mc   | Zentriertes Multipllett |

**Intermediat 1-2**

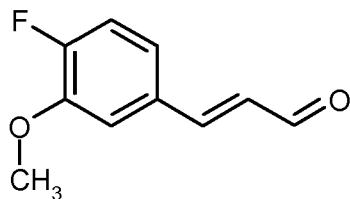
(2E)-3-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd



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. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 2-2**

(2E)-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 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

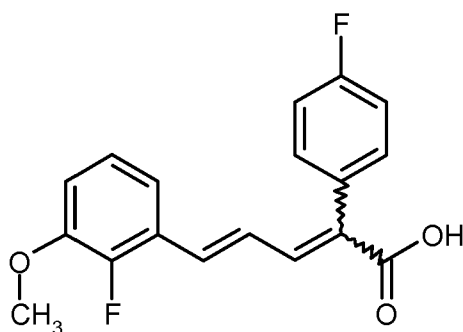
5 Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 90:10, 85:15, 80:20 und 70:30) gereinigt. Es wurden 17.56 g (30% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ):  $\delta$  = 3.93 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 9.69 (d, 1H).

10

### Intermediat 1-3

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



Zu 19.00 g (0.105 mol) (2E)-3-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 21.9 mL (0.232 mol)

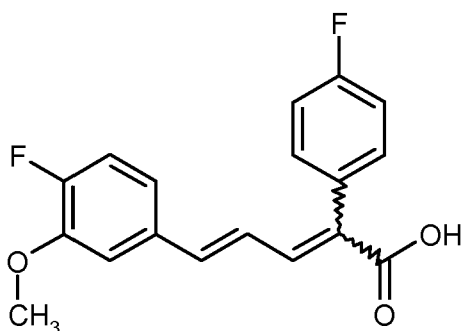
15 Essigsäureanhydrid wurden 17.88 g (0.116 mol) (4-Fluorphenyl)essigsäure und 32.2 mL (0.232 mol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 10 Stunden bei 100 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis/Wasser mit 5Vol.% konzentrierter Salzsäure gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit

20 Diisopropylether-Hexan 1:1 versetzt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 21.0 g (63% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ): Hauptisomer:  $\delta$  = 3.88 (s, 3H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.76 (d, 1H).

25 **Intermediat 2-3**

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



Zu 15.2 g (84.4 mmol) (2E)-3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 13 g (84.3 mmol) (4-Fluorphenyl)essigsäure wurden 15.3 mL (162.2 mmol) Essigsäureanhydrid und 22.5 mL (162.3 mmol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 8 Stunden bei 100 °C gerührt. Dieser Ansatz wurde zusammen mit  
 5 einem zweiten Ansatz (15.95 g (88.5 mmol) (E)-3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-propenal) auf 800 mL Eis/Wasser mit 5Vol.% konzentrierter Salzsäure gegossen und gerührt. Es wurde zweimal mit 300 mL Dichlormethan und zweimal mit 500 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden solange erwärmt, bis alle Feststoffe gelöst waren. Anschließend wurde dreimal mit 200 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in einem  
 10 Gemisch aus n-Hexan und Diisopropylether 1:1 1 Stunde unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt, zum Schluss im Eisbad, der Feststoff wurde abgesaugt, mit n-Hexan-Diisopropylether 1:1 nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Es wurden 38.67 g (71% d. Th.) Produkt isoliert.

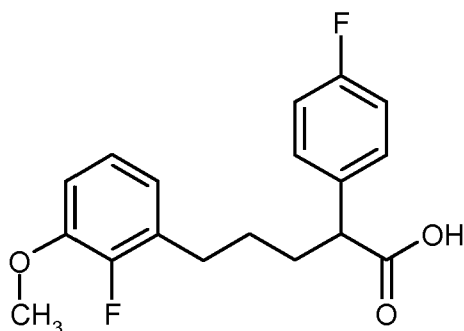
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): Hauptisomer: δ = 3.87 (s, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.86-7.18 (m, 6H),  
 15 7.27-7.33 (m, 2H), 7.72 (d, 1H).

#### Beispiele zu Intermediat 4

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

#### Intermediat 1-4

5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenyl)pentansäure

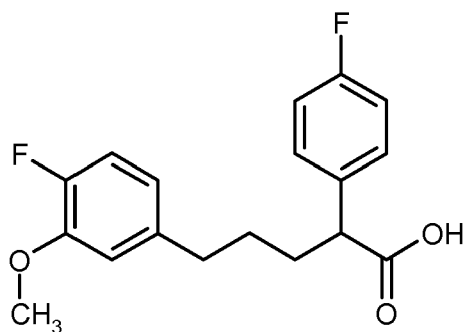


21.0 g (66.4 mmol) (2E,4E)-5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.45-1.68 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 1H), 2.02-2.17 (m, 1H),  
 5 2.54-2.73 (m, 2H), 3.55 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.69 (mc, 1H), 6.79 (dt, 1H), 6.91-7.05 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H).

#### Intermediat 2-4

5-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)pentansäure



10

38.9 g (123.0 mmol) (2E,4E)-5-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt. Es wurden 39.5 g (100% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.45-1.68 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H),  
 15 2.48-2.65 (m, 2H), 3.54 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.62 (ddd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.90-7.05 (m, 3H), 7.22-7.29 (m, 2H).

#### Beispiele zu Intermediat 5

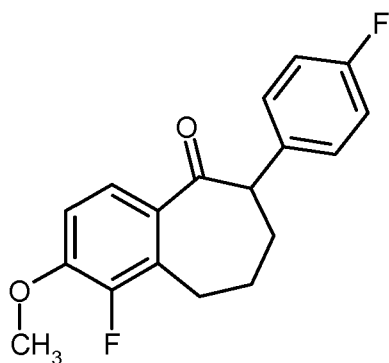
Allgemeine Vorschrift 5 für die Herstellung von 5 unter Luftfeuchtigkeitsausschluss: 1 g Carbonsäure wurde in 5-7.2 mL Methansulfonsäure gelöst und unter Kühlung portionsweise mit 2.7-2.8  
 20 Äquivalenten Phosphorpentoxid versetzt. Es wurde 3-16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/ Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 M Natronlauge solange gewaschen, bis das

Waschwasser einen pH-Wert von 7-8 hatte, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

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 so lange gewaschen, bis das Waschwasser einen pH von 7-8 zeigte, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

#### 10 Intermediat 1-5

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

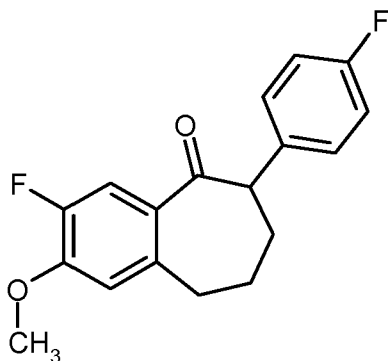


21.0 g (65.6 mmol) 5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenyl)pentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5-A bei 5-10 °C umgesetzt. Nachdem eine halbe Stunde nachgerührt worden war, wurde der Niederschlag abgesaugt und viermal mit Wasser gewaschen. Der Rückstand

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.48-1.65 (m, 1H), 1.88-2.21 (m, 3H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H).

#### 20 Intermediat 2-5

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



37.5 g (117 mmol) 5-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)pentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 umgesetzt. Nach 3 Stunden des Nachrührens bei Raumtemperatur wurde in Eis/Wasser gegossen und nachgerührt. Es wurde mit 1 L Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in 700 mL Chloroform gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wurde Aktivkohle zugegeben, über ein PTFE-Filter filtriert und bis zur Trockene eingengt. Es wurden 34.15 g (96% d. Th.) Produkt gewonnen.

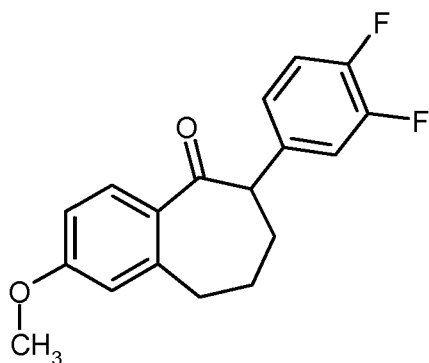
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.72-1.88 (m, 1H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.96 (ddd, 1H), 3.13 (mc, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.03 (tt, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.48 (d, 1H).

#### Herstellung der Intermediate 5 mittels Palladiunkatalyse

Allgemeine Vorschrift 5-vPd für die Herstellung von 5 via Palladiumkatalyse unter Argonatmosphäre: 1.3 Äquivalente Natrium-tertiär-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 eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 gereinigt.

#### Intermediat 3-5

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

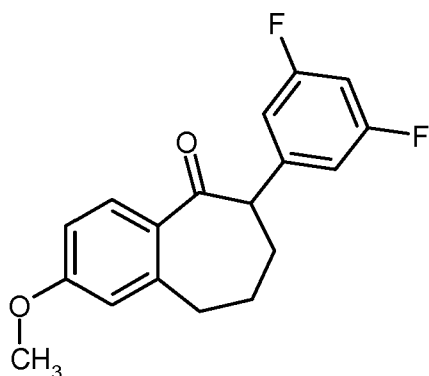


29.55 g (155.3 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 29.98 g (155.4 mmol) 4-Brom-1,2-fluorbenzol umgesetzt. Es wurde 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 95:5; zweite Säule, Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5) gereinigt. Es wurden 12.4 g (26% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.75-1.88 (m, 1H), 2.04-2.24 (m, 3H), 2.96 (ddd, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.02 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.71 (d, 1H).

#### 10 Intermediat 4-5

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

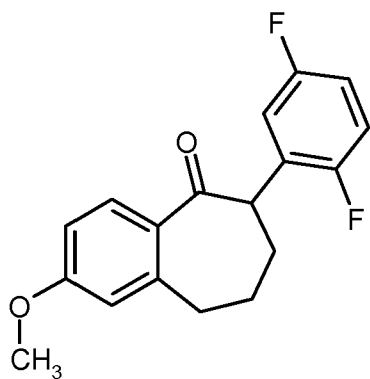


23 g (120.9 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 23.33 g (120.9 mmol) 1-Brom-3,5-fluorbenzol umgesetzt. Es wurde 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 95:5) gereinigt. Es wurden 21 g (57% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.76-1.91 (m, 1H), 2.06-2.24 (m, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (dd, 1H), 6.68-6.85 (m, 5H), 7.72 (d, 1H).

#### Intermediat 5-5

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

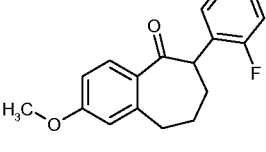
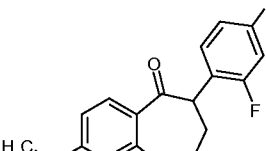


24.63 g (129.5 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 25 g (129.5 mmol) 1-Brom-2,5-fluorbenzol umgesetzt. Es wurde 30 Stunden unter Rückfluss, über Nacht bei Raumtemperatur und nochmals 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 94:6, 93:7, 92:8, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es wurden 9.53 g (24% d. Th.) Produkt isoliert. Die Zwischenfraktionen wurden erneut über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan-Ethylacetat 95:5, 93:7 und 90:10) gereinigt. Es wurden weitere 7.55 g (19% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.76-1.92 (m, 1H), 1.99-2.27 (m, 3H), 2.94 (dt, 1H), 3.15 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.23 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.87-7.08 (m, 3H), 7.76 (d, 1H).

Analog wurden folgende Intermediate durch die Umsetzung von 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on mit Arylhalogeniden hergestellt.

| Intermediat | Arylhalogenid        | Name Intermediat                                                       | Struktur Beispiel | Analytische Daten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-5         | 1-Brom-4-fluorbenzol | 6-(4-Fluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on |                   | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (284.3). <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, Chloroform-d <sub>1</sub> ): δ = 1.74 – 1.91 (m, 1H), 2.01 – 2.25 (m, 3H), 2.89 – 3.01 (m, 1H), 3.06 – 3.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H), 6.74 – 6.78 (m, 1H), 6.78 – 6.85 (m, 1H), 6.98 – 7.07 (m, 2H), 7.19 – 7.26 (m, 2H), 7.71 (d, 1H). |
| 7-5         | 1-Brom-3-fluorbenzol | 6-(3-Fluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on |                   | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (284.3). <sup>1</sup> H-NMR (Rohprodukt, ausgewählte Signale, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.55 – 1.68 (m, 1H), 2.87 – 2.95 (m, 1H), 3.09 – 3.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.22 (dd, 1H), 6.84 – 6.91 (m,                                                                             |

|     |                          |                                                                            |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                          |                                                                            |                                                                                    | 2H), 7.27 – 7.34 (m, 1H), 7.54 (d, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 8-5 | 1-Brom-2-fluorbenzol     | 6-(2-Fluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on     |  | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (284.3). <sup>1</sup> H-NMR (Rohprodukt, ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3.79 (s, 3H), 4.21 (dd, 1H).                                                                                                                              |
| 9-5 | 1-Brom-2,4-difluorbenzol | 6-(2,4-Difluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on |  | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.60 - 1.70 (m, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 2.87 - 2.92 (m, 1H), 3.11 - 3.19 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.20 - 4.24 (m, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 2H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H) |

### Beispiele zu Intermediat 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-tertiär-buthylether (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 eingengt. Der Rückstand wurde mit Pentan versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde abgesaugt, mit Pentan nachgewaschen und im Trockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

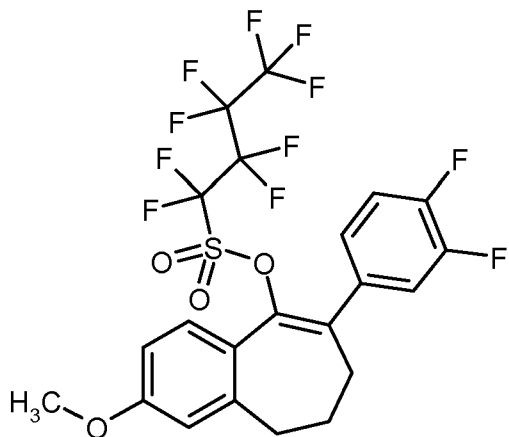
Allgemeine Vorschrift 6-2 für die Herstellung von 6 unter Argonatmosphäre: 1 g Keton wurde in 5-7.5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran/tert-Butyl-methylether (1:1 bis 4:3) gelöst und bei 3 °C mit 2.4 Äquivalenten 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin versetzt. Bei dieser Temperatur wurden 2.4 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 tert-Butyl-methylether ausgeschüttelt.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.

### Intermediat 1-6

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

5 nonafluorbutan-1-sulfonat



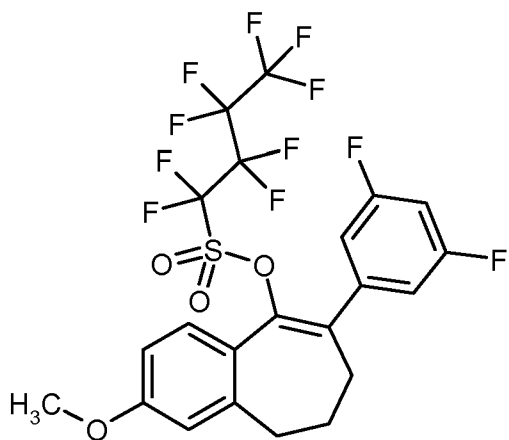
12.40 g (41.0 mmol) 6-(3,4-Difluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 23.80 g (99% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.23 (t, 2H), 2.39 (quin, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.44 (d, 1H).

### Intermediat 2-6

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

15 nonafluorbutan-1-sulfonat

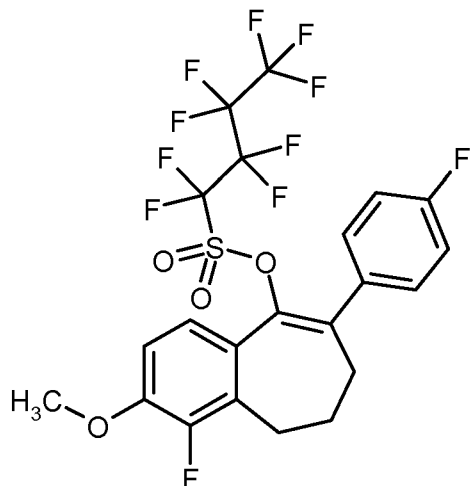


12.50 g (41.3 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 24.00 g (99% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.23 (t, 2H), 2.40 (quin, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.45 (d, 1H).

### Intermediat 3-6

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

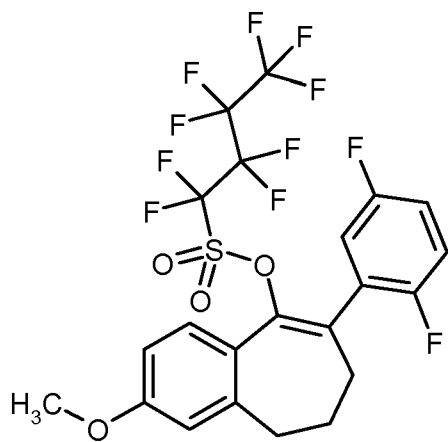


19.00 g (62.8 mmol) 1-Fluor-6-(4-fluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es wurden 36.00 g (98% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.24 (t, 2H), 2.37 (quin, 2H), 2.94 (dt, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.93 (t, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H).

### Intermediat 4-6

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

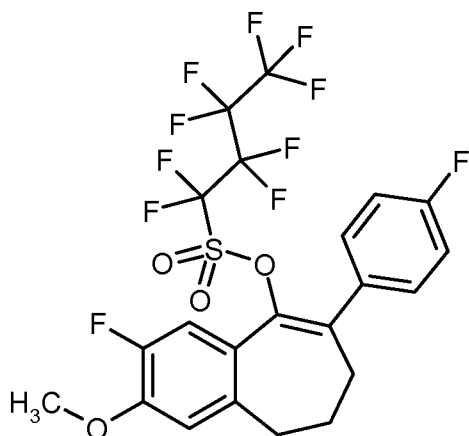


15.5 g (51.3 mmol) 6-(2,5-Difluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt, jedoch ohne mit Pentan zu behandeln. Es wurden 33.81 g (113% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.20 (t, 2H), 2.39 (quin, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.97-7.14 (m, 3H), 7.46 (d, 1H).

### Intermediat 5-6

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

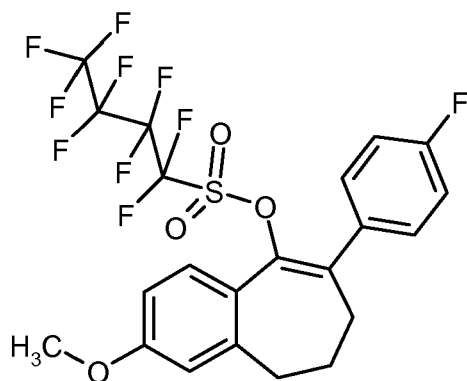


32.1 g (106.2 mmol) 3-Fluor-6-(4-fluorphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es wurde 3 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wurden noch 0.42 Äquivalente 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin und 0.40 Äquivalente 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in der Vorschrift 6-1 beschrieben worden ist, jedoch ohne mit Pentan zu behandeln. Es wurden 71.5 g (115% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.24 (t, 2H), 2.40 (quin, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.10 (tt, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.40 (mc, 2H).

### Intermediat 6-6

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



13.5 g (47 mmol) 6-(4-Fluor-phenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten-5-on wurden in 100 mL THF vorgelegt, unter Eisbadkühlung wurden 10.6 mL DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) und 12.8 mL Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid verdünnt mit 20 mL THF zugetropft. Es wurde 2 Stunden mit Eisbadkühlung und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 37 g eines Rückstandes, der ohne Analytik weiter umgesetzt wurde.

Analog wurden folgende Intermediate hergestellt:

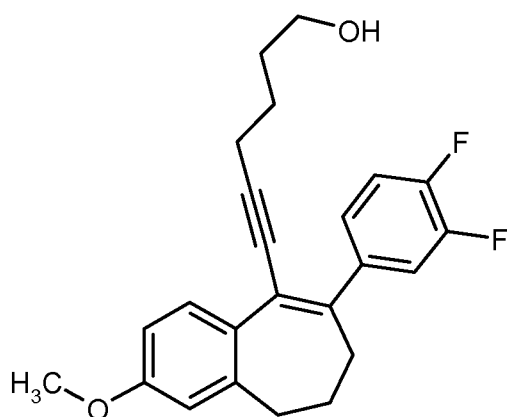
| Intermediat | Name Intermediat                                                                                                | Struktur Intermediat |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 7-6         | 8-(3-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat     |                      |
| 8-6         | 8-(2-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat     |                      |
| 9-6         | 8-(2,4-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat |                      |

**Intermediate zu 7**

Allgemeine Vorschrift 7 für die Herstellung von 7 unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss: 1 g Nonaflatenolether wurde in ca. 8-13 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.

#### 10 Intermediat 1-7

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

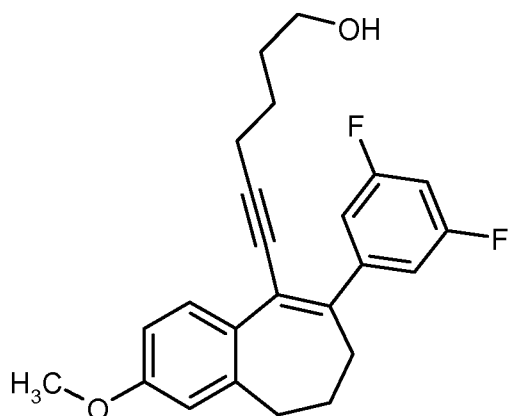


23.8 g (40.7 mmol) 8-(3,4-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 11.3 mL (102.5 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es wurden 12.9 g (83% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.47-1.65 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 6H), 2.66 (t, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.13 (mc, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H).

#### Intermediat 2-7

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

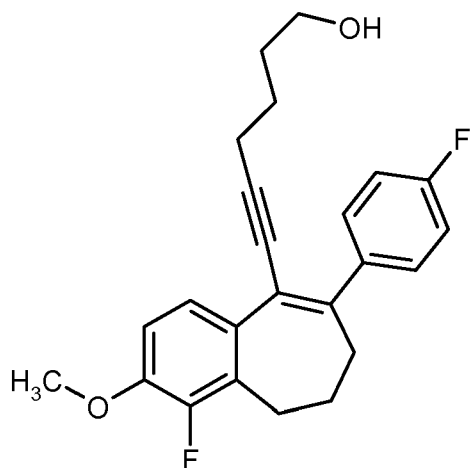


24.0 g (41.1 mmol) 8-(3,5-Difluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 10.15 g (103.4 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60  
 5 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es wurden 10.6 g (67% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.52-1.64 (m, 4H), 2.18-2.39 (m, 6H), 2.67 (t, 2H), 3.62 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 7.18 (mc, 2H), 7.49 (d, 1H).

#### Intermediat 3-7

10 6-[4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol

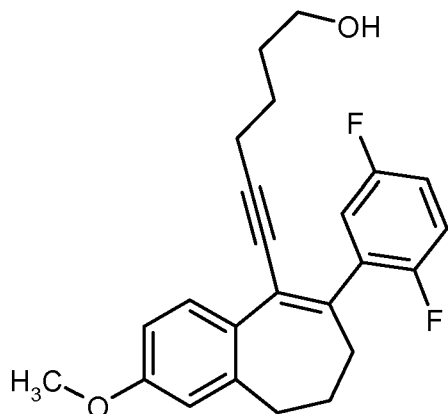


36.00 g (61.6 mmol) 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 15.22 g (155.1 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60  
 15 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 1:1) gereinigt. Es wurden 10.1 g (43% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.17 (mc, 1H), 1.48-1.60 (m, 4H), 2.20 (quin, 2H), 2.26-2.35 (m, 4H), 2.78 (dt, 2H), 3.60 (mc, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.88 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H).

#### 5 Intermediat 4-7

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

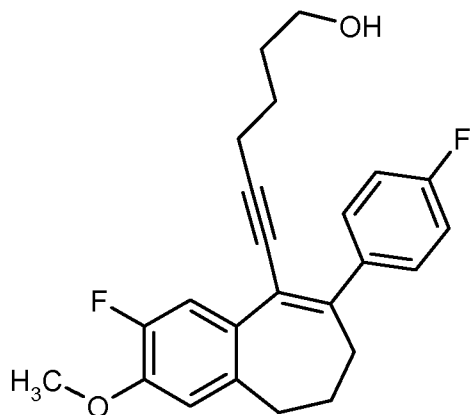


33.0 g (56.5 mmol) 8-(2,5-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 14.21 g (144.8 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 1:1) gereinigt. Es wurden 12.55 g (58% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.49 (mc, 4H), 2.17-2.32 (m, 6H), 2.70 (mc, 2H), 3.58 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.04 (dt, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.49 (d, 1H).

#### Intermediat 5-7

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



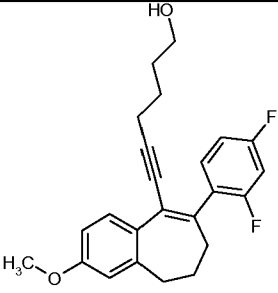
71.5 g (122.3 mmol) 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 30.86 g (314.4 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 1:1) gereinigt. Es wurden 13.94 g (30% d. Th.)

5 Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ):  $\delta$  = 1.46-1.63 (m, 4H), 2.16-2.37 (m, 6H), 2.64 (t, 2H), 3.60 (mc, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.05 (mc, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (mc, 2H).

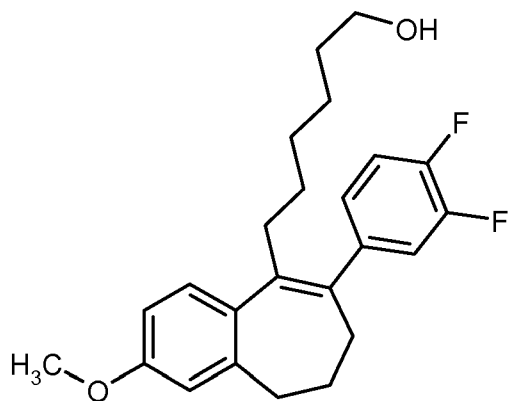
Analog der allgemeinen Vorschrift 7 gegebenenfalls unter Zugabe von 0.4 Äquivalenten Kuper-(I)-iodid wurden folgende Intermediate hergestellt:

| Intermediat | Name Intermediat                                                                  | Struktur Intermediat | Analytische Daten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-7         | 6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol  |                      | $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FO}_2$ (364.5). $^1\text{H-NMR}$ (ausgewählte Signale, 400 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ): $\delta$ = 1.58 – 1.76 (m), 2.17 – 2.36 (m), 2.67 (t, 3H), 3.56 – 3.61 (m, 2H), 3.68 (t, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.01 – 7.09 (m, 2H), 7.01 – 7.09 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 2H). |
| 7zu 7       | 6-[8-(3-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol  |                      | MS (ESIpos): Mass found = 364.00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 8-7         | 6-[8-(2-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol  |                      | $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FO}_2$ (364.5). $^1\text{H-NMR}$ (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): $\delta$ = 1.21 – 1.35 (m, 4H), 2.06 – 2.20 (m, 6H), 2.55 – 2.66 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.28 (t, 1H), 6.80 – 6.88 (2H), 7.15 – 7.23 (m, 2H), 7.27 – 7.37 (m, 2H), 7.45 (mc, 1H).                                            |
| 9-7         | 5-[8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol |                      | $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FO}_2$ (350.4). MS (ESIpos): Mass found = 350.0.                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|      |                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-7 | 5-[8-(2,4-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl] hex-5-in-1-ol |  | $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.22 - 1.33 (m, 4H), 2.09 - 2.17 (m, 6H), 2.58 - 2.61 (m, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.31 (t, 1H), 6.82 - 6.85 (m, 2H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H). |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Intermediate zu 8****Intermediat 1-8**

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

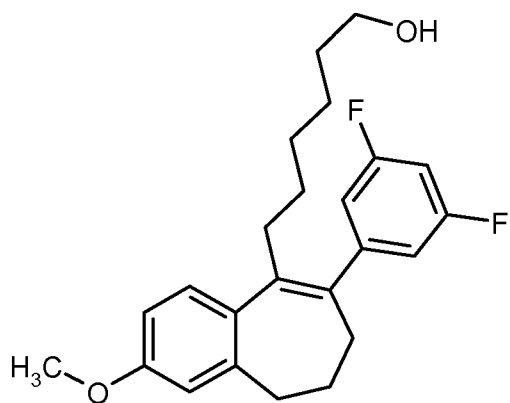


11.8 g (30.9 mmol) 6-[8-(3,4-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 1.41 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 300 mL 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 11.3 g (83% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.09-1.29 (m, 6H), 1.43 (quin, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.54 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.05 (ddd, 1H), 7.13 (mc, 1H), 7.22 (d, 1H).

**Intermediat 2-8**

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

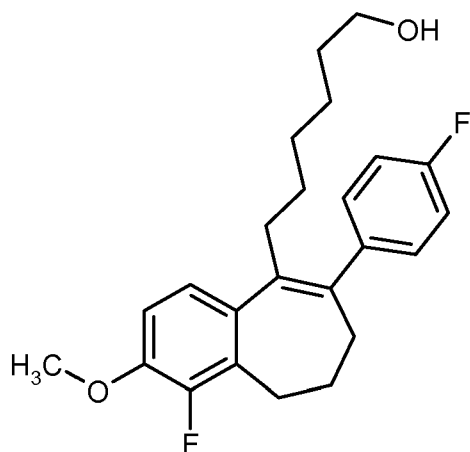


10.0 g (26.1 mmol) 6-[8-(3,5-Difluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 1.195 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 300 mL 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 10.1 g (100% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.10-1.31 (m, 6H), 1.44 (quin, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.55 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.66-6.85 (m, 5H), 7.22 (d, 1H).

### Intermediat 3-8

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

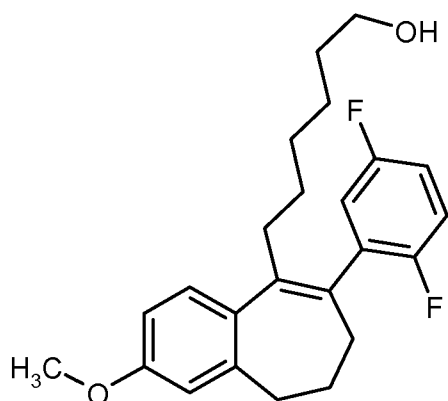


10.0 g (26.1 mmol) 6-[4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 1.2 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 300 mL 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 10.1 g (99% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.29 (m, 6H), 1.37-1.50 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.86 (t, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H).

#### 5 Intermediat 4-8

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

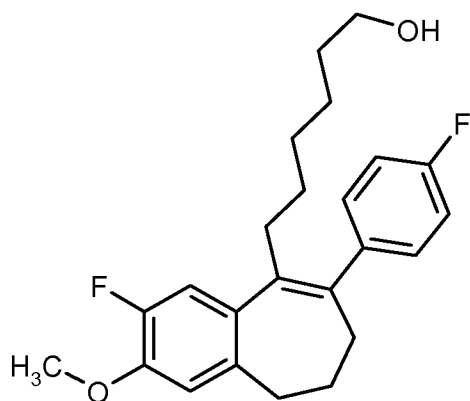


12.5 g (36.7 mmol) 6-[8-(2,5-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 1.2 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 250 mL 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 10.62 g (84% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.08-1.25 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 4H), 2.32 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.77-6.84 (m, 2H), 6.87-6.97 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.23 (d, 1H).

#### Intermediat 5-8

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

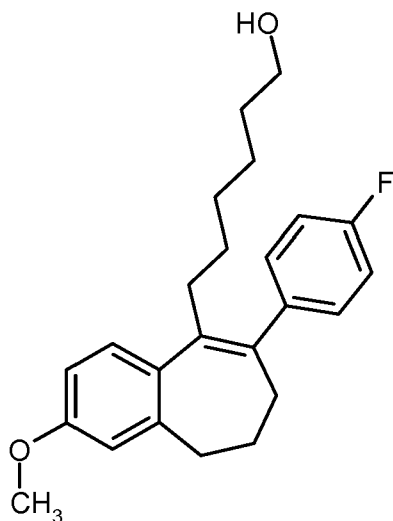


13.8 g (36.1 mmol) 6-[2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 1.38 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 275 mL 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt und mit 0.5 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle weiter hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 17.22 g (124% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.08-1.28 (m, 6H), 1.43 (mc, 2H), 2.04-2.18 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.19 (mc, 2H).

### Intermediat 6-8

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

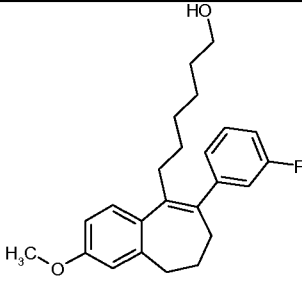
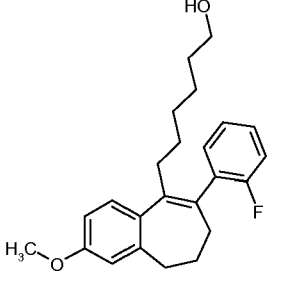
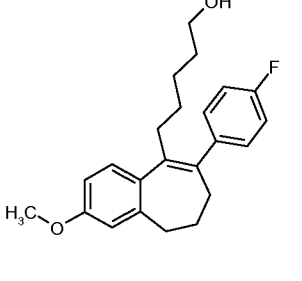
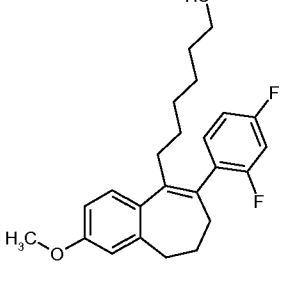


870 mg 6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol in 30 mL THF wurden mit 90 mg Palladium auf Calciumcarbonat (10%ig) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Danach wurde über Celite filtriert, eingengt und mit THF sowie 87 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt. Es wurde Wasserstoff eingeleitet. Nach Filtration über Celite und Entfernen des Lösemittels wurde die Titelverbindung als Rohprodukt isoliert.

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>2</sub> (368.5). MS (ESIpos): m/z = 369. <sup>1</sup>H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.89 – 2.09 (m, 4H), 2.25 – 2.34 (m, 2H), 2.54 – 2.63 (m, 2H), 3.18 – 3.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.22 (t, 1H), 6.77 – 6.83 (m, 2H), 7.12 – 7.28 (m, 5H).

Analog wurden folgende Intermediate hergestellt:

| Intermediat | Name Intermediat | Struktur Intermediat | Analytische Daten |
|-------------|------------------|----------------------|-------------------|
|-------------|------------------|----------------------|-------------------|

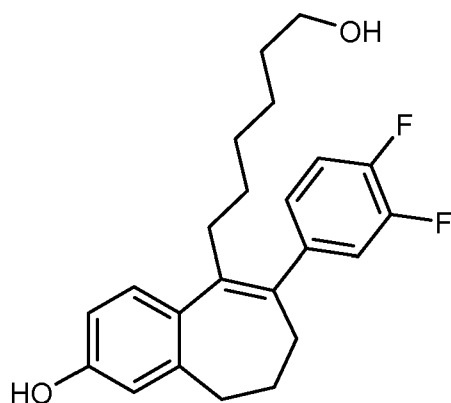
|      |                                                                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-8  | 6-[8-(3-Fluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol     |    | $C_{24}H_{29}FO_2$ (368.5). MS ESIpos = 368.0 (mass found).                                                                                                                                                                                                                                 |
| 8-8  | 6-[8-(2-Fluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol     |    | $^1H$ -NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.87 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 2.10 (m, 2H), 2.17 – 2.28 (m, 2H), 2.57 – 2.66 (m, 2H), 3.16 – 3.25 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (t, 1H), 6.78 – 6.85 (m, 2H), 7.14 – 7.35 (m, 5H).                                          |
| 9-8  | 5-[8-(4-Fluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol    |   | $^1H$ -NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 2.58 (t, 2H), 3.15 – 3.23 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (t, 1H), 6.77 – 6.82 (m, 2H), 7.12 – 7.28 (m, 5H).                                                                                                                 |
| 10-8 | 6-[8-(2,4-Difluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol |  | $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.03 – 1.11 (m, 6H), 1.20 – 1.26 (m, 2H), 1.91 – 1.95 (m, 2H), 2.03 – 2.10 (m, 2H), 2.23 – 2.26 (m, 2H), 2.62 – 2.64 (m, 2H), 3.23 – 3.27 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.25 (t, 1H), 6.83 – 6.85 (m, 2H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 7.24 – 7.35 (m, 3H) |

**Intermediate zu 9**

Allgemeine Vorschrift 9 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 eingeeengt.

**Intermediat 1-9**

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

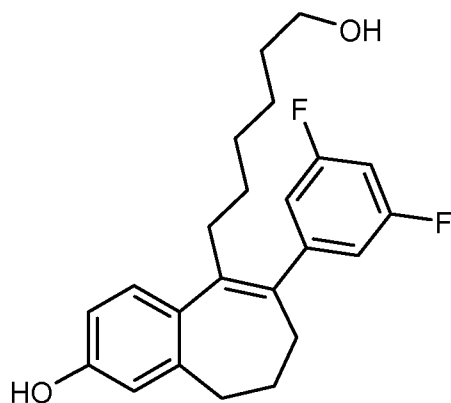


11.5 g (29.76 mmol) 6-[8-(3,4-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9 umgesetzt. Es wurden 11.16 g (99% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.29 (m, 6H), 1.44 (quin, 2H), 2.00-2.17 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

**Intermediat 2-9**

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

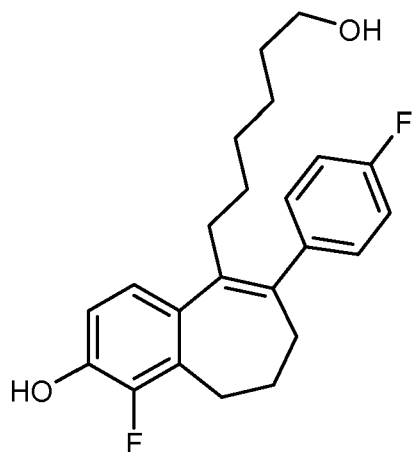


10.0 g (25.87 mmol) 6-[8-(3,5-Difluorophenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit Hexan versetzt und abgesaugt. Es wurden 9.3 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.09-1.26 (m, 6H), 1.44 (mc, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 6.66-6.80 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

### Intermediat 3-9

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



10

10.0 g (25.87 mmol) 6-[4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9 umgesetzt. Der ausgefielene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es wurde bei 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Das Filtrat wurde dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen

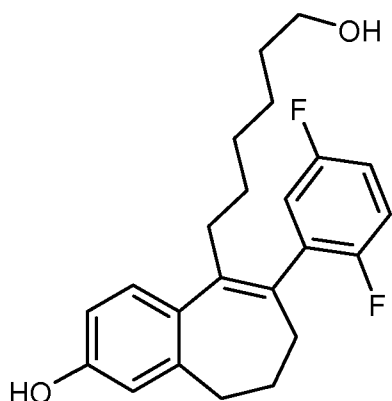
15 Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether versetzt und abgesaugt. Es wurden insgesamt 6.1 g (62% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.06-1.27 (m, 6H), 1.43 (mc, 2H), 2.01-2.17 (m, 4H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.14-7.23

20 (m, 2H).

### Intermediat 4-9

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

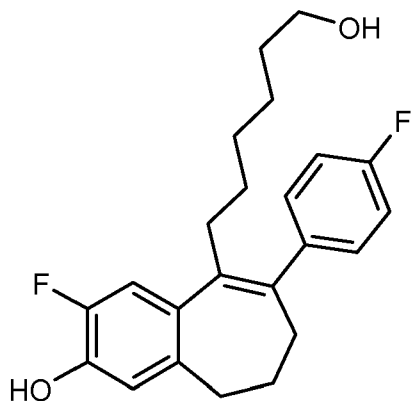


10.6 g (27.4 mmol) 6-[8-(2,5-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9 umgesetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in Eis/Wasser gegossen und 1 Stunde nachgerührt. Es wurde abgesaugt, mit etwas Dichlormethan und fünfmal mit Wasser gewaschen. Es wurde bei 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Es fielen 9.55 g (93% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.30 (m, 6H), 1.43 (mc, 2H), 1.99-2.19 (m, 4H), 2.31 (mc, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.17 (d, 1H).

#### Intermediat 5-9

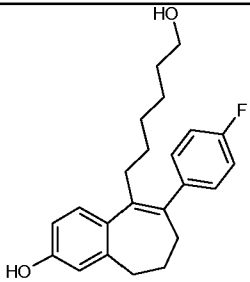
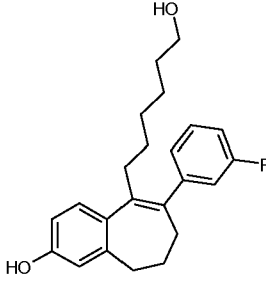
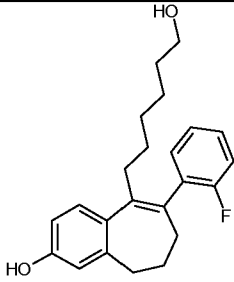
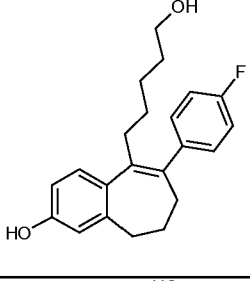
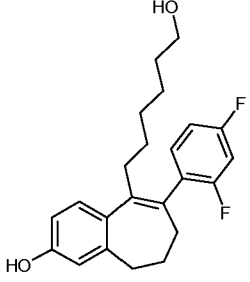
2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



12.38 g (32.0 mmol) 6-[2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden mit 4.0 Äquivalenten entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9 umgesetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in Eis/Wasser gegossen, 2 Stunde nachgerührt, abgesaugt und in 1 Liter Dichlormethan aufgenommen. Es wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 12.75 g (107% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.27 (m, 6H), 1.44 (mc, 2H), 2.02-2.16 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.38 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Analog wurden folgende Intermediate hergestellt

| Intermediat | Name Intermediat                                                             | Struktur Intermediat                                                                | Analytische Daten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-9         | 8-(4-Fluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol     |    | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FO <sub>2</sub> (M = 354.5). 1H-NMR (Rohprodukt, ausgewählte Signale, 400 MHz, Chloroform-d <sub>1</sub> ): δ = 2.57 – 2.67 (m), 2.30 – 2.40 (m), 6.69 – 6.77 (m, 2H), 7.00 – 7.08 (m, 2H), 7.15 – 7.23 (m, 3H).                                                                                                                   |
| 7-9         | 8-(3-Fluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol     |    | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FO <sub>2</sub> (M = 354.5). 1H-NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.02 – 1.10 (4H), 1.10 – 1.18 (2H), 1.21 – 1.29 (2H), 1.97 – 2.01 (2H), 2.01 – 2.08 (2H), 2.32 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.64 – 6.69 (2H), 7.01 – 7.05 (1H), 7.05 – 7.12 (2H), 7.12 – 7.15 (1H), 7.39 – 7.44 (1H), 9.33 (s, 1H). |
| 8-          | 8-(2-Fluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol     |   | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FO <sub>2</sub> (M = 354.5). 1H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2.15 – 2.25 (m, 2H), 2.50 – 2.59 (m, 2H), 3.17 – 3.25 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 6.60 – 6.67 (m, 2H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.34 (m, 4H), 9.30 (s, 1H).                                                                            |
| 9-9         | 8-(4-Fluorphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol    |  | 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.04 – 1.24 (m, 6H), 1.96 – 2.06 (m, 4H), 2.30 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.20 – 3.26 (m, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.63 – 6.68 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.16 – 7.23 (m, 2H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 9.31 (s, 1H).                                                                                                                   |
| 10-9        | 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol |  | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.03 – 1.12 (m, 6H), 1.20 – 1.25 (m, 2H), 1.93 (t, 2H), 2.01 – 2.07 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.57 (t, 1H), 3.25 (q, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.66 – 6.68 (m, 2H), 7.07 – 7.12 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 – 7.28 (m, 1H), 7.29 – 7.33 (m, 1H), 9.35 (br, 1H).                                                      |

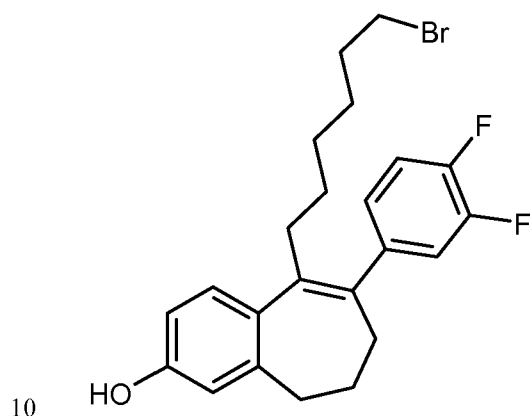
### Intermediate zu 10

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 eingeeengt. Anschließend wurde über Kieselgel 60 chromatographiert.

**Intermediat 1-10**

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

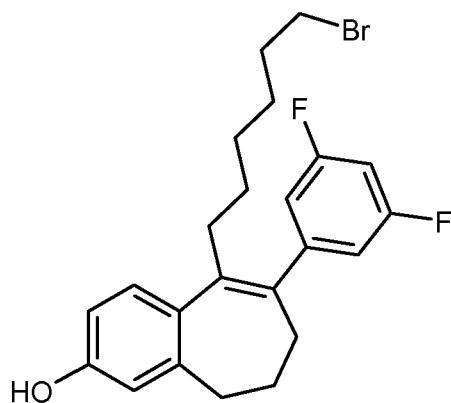


11.0 g (29.53 mmol) 6-[8-(3,4-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden mit 11.85 g Triphenylphosphin und 14.99 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 11.2 g (78% d. Th.) Produkt an.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.32 (m, 6H), 1.71 (quin, 2H), 2.00-2.17 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H).

**Intermediat 2-10**

20 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

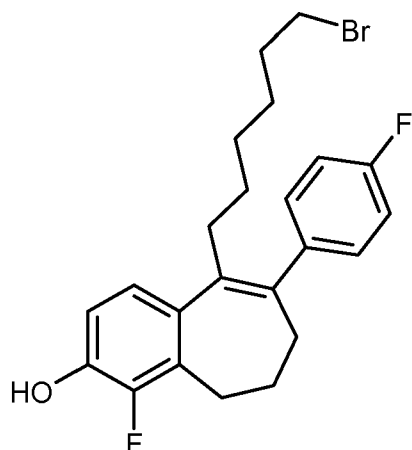


9.20 g (24.70 mmol) 6-[8-(3,5-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden mit 9.91 g Triphenylphosphin und 12.53 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 9.2 g (77% d. Th.) Produkt an.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.10-1.30 (m, 6H), 1.72 (quin, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.68-6.79 (m, 5H), 7.17 (d, 1H).

### Intermediat 3-10

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



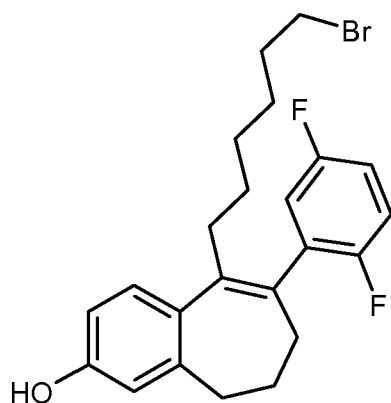
10

4.30 g (11.54 mmol) 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.33 g Triphenylphosphin und 5.86 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 4.2 g (79% d. Th.) Produkt an.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.06-1.31 (m, 6H), 1.71 (quin, 2H), 2.04-2.18 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.09 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 2H).

### Intermediat 4-10

20 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

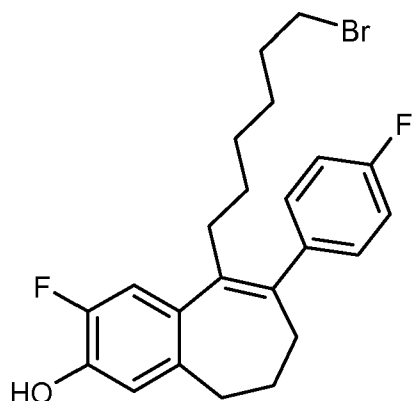


6.28 g (16.9 mmol) 6-[8-(2,5-Difluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden mit 6.77 g Triphenylphosphin und 8.56 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 6.29 g (86% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.08-1.31 (m, 6H), 1.70 (quin, 2H), 2.01-2.20 (m, 4H), 2.31 (t, 2H), 2.65 (mc, 2H), 3.29 (t, 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.18 (d, 1H).

### Intermediat 5-10

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



12.75 g (34.2 mmol) 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 13.74 g Triphenylphosphin und 17.37 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde noch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und entsprechend der Vorschrift 10 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 9:1 und 8:2) chromatographiert. Es fielen 10.2 g (68% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.32 (m, 6H), 1.65-1.78 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.13 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.99-7.11 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 2H).

Analog wurden folgende Intermediate hergestellt

| Intermediat | Name Intermediat                                                      | Struktur Intermediat | Analytische Daten                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-10        | 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol |                      | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> BrFO (417.4). <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, Chloroform-d <sub>1</sub> ): δ = 1.09 – 1.16 (quin., 2H), 1.16 – 1.28 (4H), 1.70 (quin., 2H), 2.04 – 2.14 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 6.70 – 6.72 (1H), 6.73 – 6.76 (1H), 7.02 – 7.07 (2H), 7.15 – 7.22 (3H). |

## 61

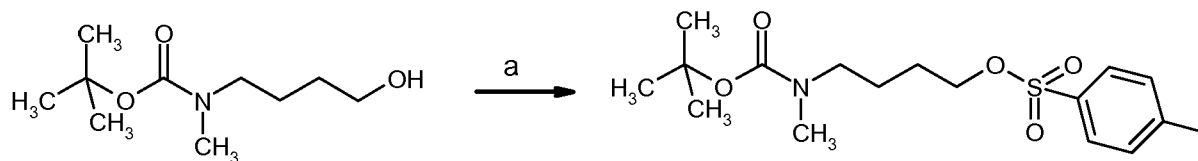
|       |                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-10  | 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol     |  | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> BrFO (417.4). <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 0.98 – 1.21 (m, 6H), 1.59 (quin, 2H), 1.90 – 2.10 (m, 4H), 2.24 – 2.34 (m, 2H), 2.48 – 2.58 (m, zum Teil überlagert durch Lösemittelsignal), 3.36 (t, 2H), 6.59 – 6.67 (m, 2H), 6.96 – 7.14 (m, 4H), 7.32 – 7.43 (m, 1H), 9.29 (s, 1H). |
| 8-10  | 9-(6-Bromhexyl)-8-(2-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol     |  | C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> BrFO (417.4). <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ausgewählte Signale) δ = 1.0 – 1.2 (6H), 1.5 – 1.6 (2H), 1.9 – 2.1 (4H), 2.1 – 2.3 (2H), 2.6 (t), 6.6 – 6.7 (2H), 7.1 – 7.3 (5H), 9.3 (s).                                                                                                  |
| 9-10  | 9-(5-Brompentyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol    |  | C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrFO (404.3). <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1.06 – 1.21 (m, 4H), 1.48 – 1.60 (m, 2H), 1.90 – 2.06 (m, 4H), 2.23 – 2.32 (m, 2H), 2.49 – 2.56 (m), 3.33 (t, 2H), 6.60 – 6.66 (m, 2H), 7.08 – 7.27 (m, 5H), 9.28 (s).                                                                  |
| 10-10 | 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol |  | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.02 – 1.15 (m, 6H), 1.57 – 1.64 (m, 2H), 1.93 (t, 1H), 2.01 – 2.07 (m, 2H), 2.21 – 2.24 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.66 – 6.68 (m, 2H), 7.07 – 7.12 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.24 – 7.34 (m, 2H), 9.36 (s, 1H)                                                              |

## Intermediate zu 11

## 5 Intermediat 1-11

S-{4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]butyl} ethanthioat

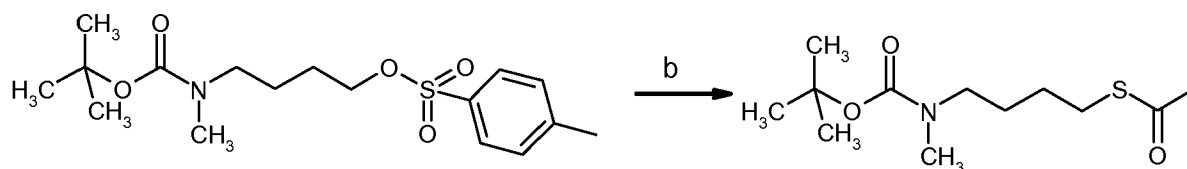
Stufe a: Herstellung von 4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]butyl-4-methylbenzolsulfonat



Zu einer eiskalten Lösung aus 2.00 g tert-Butyl-(4-hydroxybutyl)methylcarbammat in 20 mL Dichlormethan wurden 4 mL Pyridin, 2.44 g 4-Methylbenzolsulfonylchlorid und eine Spatelspitze N,N-Dimethylpyridin-4-amin gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Man goss auf 1M wässrige Salzsäurelösung, trennte die organische Phase ab und extrahierte zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 2.7 g der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ 1.42 (s, 9H), 1.45 – 1.69 (m), 2.45 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Stufe b: Herstellung von S-{4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]butyl} ethanthioat

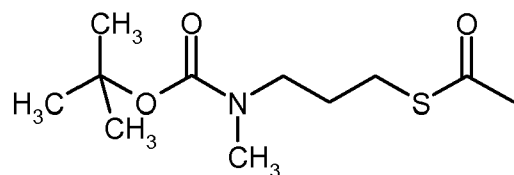


Zu 2.70 g 4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]butyl-4-methylbenzolsulfonat in 60 mL 2-Butanon wurden 5.66 g Natriumiodid und 4.31 g Kaliumthioacetat gegeben und die Mischung über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Man goss auf Wasser, extrahierte dreimal mit tert-Butyl-methylether, wusch mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Es wurden 2.1 g der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.50 – 1.63 (m), 2.33 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.86 – 2.93 (m, 2H), 3.17 – 3.25 (m, 2H).

### Intermediat 2-11

S-{4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]propyl} ethanthioat



Die Herstellung erfolgt analog zu Intermediat 1-11 Stufe b aus 2.0 g tert-Butyl-(3-chlorpropyl)methylcarbammat und Kaliumthioacetat. Man erhielt 2.6 g eines Rohproduktes.

MS (CI) mass found: 248 [48], 209 [100].

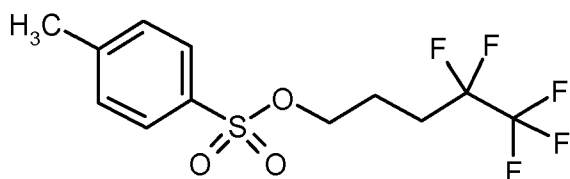
### Intermediate 13

Allgemeine Vorschrift 13 für die Herstellung von 13 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 eingengt.

**Intermediat 1-13**

4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl-4-methylbenzolsulfonat

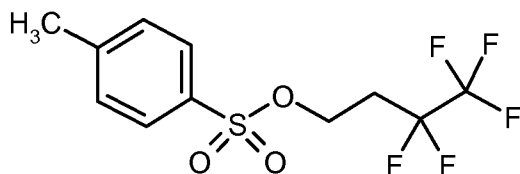


- 10 40 g (224.6 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentan-1-ol wurden mit 47.04 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Es wurden 39.5 g (53% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 2-13**

3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl-4-methylbenzolsulfonat

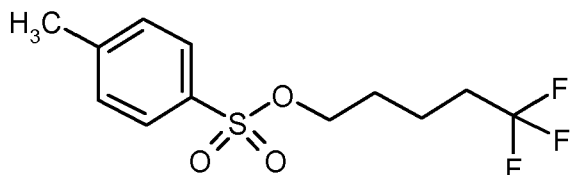


19.82 g (120.8 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-1-ol wurden mit 25.33 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Es wurden 27.5 g (72% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.40-2.54 (m, 5H), 4.28 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.80 (dt, 2H).

**Intermediat 3-13**

5,5,5-Trifluorpentyl-4-methylbenzolsulfonat

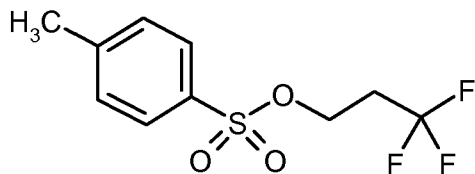


- 25 4.3 g (30.3 mmol) 5,5,5-Trifluorpentan-1-ol wurden mit 6.43 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Es wurden 8.5 g (95% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.58-1.71 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.84 (d, 2H).

**Intermediat 4-13**

3,3,3-Trifluorpropyl-4-methylbenzolsulfonat



- 5 25.5 g (223.5 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol wurden mit 45.93 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Es wurden 47.26 g (80% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

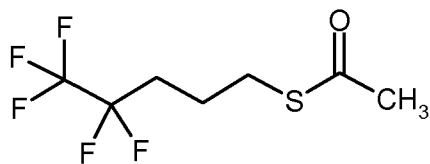
**Intermediate 14**

- 10 Allgemeine Vorschrift 14 für die Herstellung von 14: 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
- 15 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

- Allgemeine Vorschrift 14a für die Herstellung von 14: 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 eingengt. Es wurde mit
- 20 Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

**Intermediat 1-14**

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

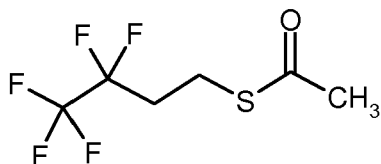


- 25 155 g (466.5 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 86.92 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 170 °C wurden 84.3 g (77% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 30  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.82-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.95 (t, 2H).

**Intermediat 2-14**

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

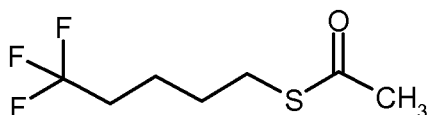


35.6 g (111.9 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 20.82 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 70 °C wurden 16.6 g (67% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.24-2.44 (m, 5H), 3.07 (mc, 2H).

**Intermediat 3-14**

S-(5,5,5-Trifluorpentyl)ethanthioat

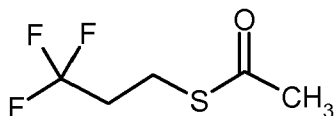


8.5 g (28.7 mmol) 5,5,5-Trifluorpentyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 5.35 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Der Rückstand wurde im Vakuum über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 48-50 °C (0.7 mbar) wurden 2.74 g (48% d. Th.) Produkt gewonnen. Eine zweite Fraktion von 0.34 g (6% d. Th.) fiel bei 50-52 °C (0.4 mbar) an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.57-1.72 (m, 4H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85-2.92 (m, 2H).

**Intermediat 4-14**

S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat

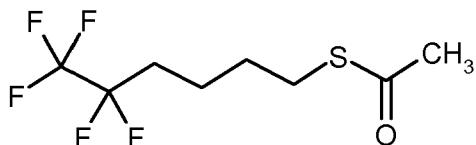


44.88 g (167.3 mmol) 3,3,3-Trifluorpropyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 31.18 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 135-137 °C wurden 20.71 g (72% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.33-2.45 (m, 5H), 3.03 (mc, 2H).

**Intermediat 5-14**

S-(5,5,6,6,6-Pentafluorhexyl)ethanthioat

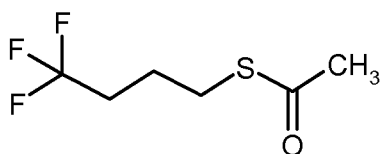


25 g (82.8 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-6-iodhexan wurden mit 15.4 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 21.35 g (103% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.59-1.74 (m, 4H), 1.93-2.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.89 (mc, 2H).

#### Intermediat 6-14

S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat

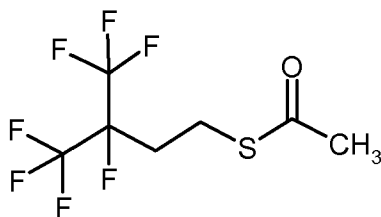


125 g (0.525 mol) 1,1,1-Trifluor-4-iodbutan wurden mit 97.8 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14a umgesetzt. Es wurde bei 95 mbar destilliert. Die erste Fraktion enthielt 36.57 g (37% d. Th.; 35-95 °C) und die zweite Fraktion 48.02 g (49% d. Th.; 95-98 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.81-1.90 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, 2H).

#### Intermediat 7-14

S-[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]ethanthioat

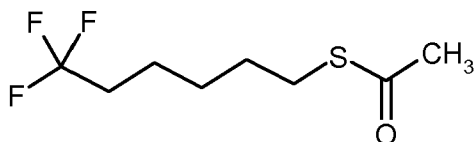


25 g (90.3 mmol) 4-Brom-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan wurden mit 16.82 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14a umgesetzt. Es wurden 22.0 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.31-2.43 (m, 5H), 3.05 (mc, 2H).

#### Intermediat 8-14

S-(6,6,6-Trifluorhexyl)ethanthioat



5 g (22.8 mmol) 6-Brom-1,1,1-trifluorhexan wurden mit 4.25 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Das Aceton wurde nur bei 200 mbar und 40 °C Badtemperatur abgezogen. Es wurden 4.7 g (96% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.37-1.49 (m, 2H), 1.51-1.66 (m, 4H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (t, 2H).

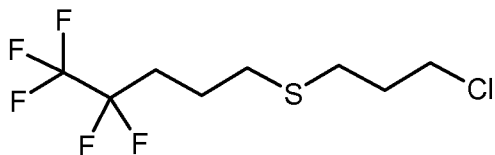
### Intermediate 15

Allgemeine Vorschrift 15 für die Herstellung von 15: 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 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.

### Intermediat 1-15

3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfid

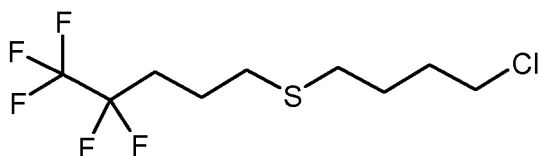


132 g (558.54 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)ethanthioat wurden mit 131.97 g (558.84 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 126 g (83% d. Th.) Produkt gewonnen.  $K_{p18\text{ mbar}} = 117\text{ °C}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 2-15

4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfid

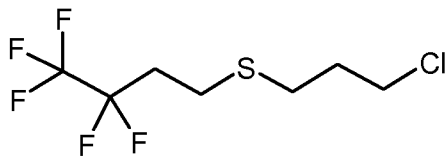


30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)ethanthioat wurden mit 32.67 g (190.51 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 32.28 g (89% d. Th.) Produkt gewonnen.  $K_{p3.6\text{ mbar}} = 110-112\text{ °C}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 3-15**

5 3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfid

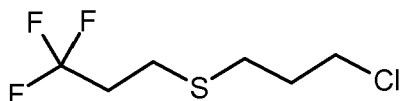


16.6 g (74.72 mmol) S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)ethanthioat in 10 mL Methanol wurden mit 14.7 mL (149.43 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 17.6 g (92% d. Th.) Produkt gewonnen.  $K_{p55 \text{ mbar}} = 70^\circ\text{C}$ .

10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.05 (quin, 2H), 2.24-2.44 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

**Intermediat 4-15**

3-[(3-Chlorpropyl)sulfanyl]-1,1,1-trifluorpropan

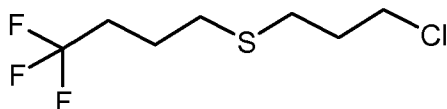


15 40 g (232.33 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat in 60 mL Methanol wurden mit 47.55 g (302.03 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum mit einer Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Es wurden 36.5 g (76% d. Th.) Produkt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

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.05 (quin, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

**Intermediat 5-15**

3-Chlorpropyl-4,4,4-trifluorbutylsulfid

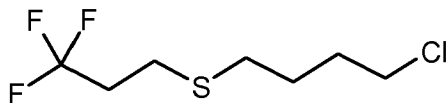


25 3.0 g (16.11 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat in 10 mL Methanol wurden mit 5.07 g (32.22 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es wurden 3.7 g (104% d. Th.) Produkt gewonnen.

30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 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).

**Intermediat 6-15**

1-Chlor-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfanyl]butan

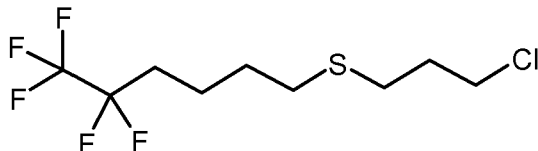


19.3 g (0.112 mol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat in 30 mL Methanol wurden mit 24.99 g (0.146 mol) 1-Brom-4-chlorbutanan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde bei 150 mbar und 40 °C abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit einer Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Es wurden 18.5 g (75% d. Th.) Produkt gewonnen.  $K_{p,3\text{mbar}} = 85\text{ °C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (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).

**Intermediat 7-15**

3-Chlorpropyl-5,5,6,6,6-pentafluorhexylsulfid

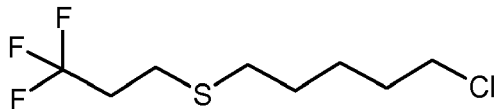


21.3 g (85.1 mmol) S-(5,5,6,6,6-Pentafluorhexyl)ethanthioat in 34 mL Methanol wurden mit 26.8 g (170.2 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Alle flüchtigen Bestandteile des Rückstandes wurden über eine kleine Vigreux-Kolonnen bei 60 mbar und einer Badtemperatur von 90-110 °C abdestilliert. Es verblieben 20.34 g (84% d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 1.62\text{--}1.78$  (m, 4H), 1.94-2.15 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

**Intermediat 8-15**

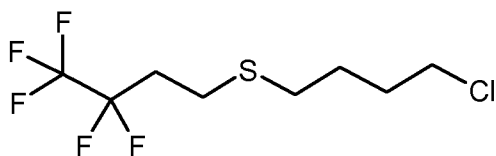
1-Chlor-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfanyl]pentan



4.0 g (23.2 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat in 20 mL Methanol wurden mit 4.74 g (25.6 mmol) 1-Brom-5-chlorpentan in 20 mL Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es verblieben 5.4 g (99% d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 1.51\text{--}1.67$  (m, 4H), 1.80 (quin, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.54 (t, 2H).

4-[(4-Chlorbutyl)sulfanyl]-1,1,1,2,2-pentafluorbutan

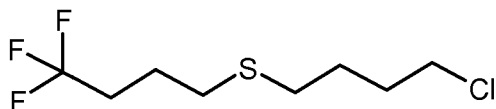


4.0 g (18.0 mmol) S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)ethanthioat in 20 mL Methanol wurden mit 3.40 g (18.8 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan in 20 mL Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es verblieben 4.2 g (86% d. Th.) Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.71-1.83 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.23-2.43 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.57 (t, 2H).

#### 10 Intermediat 10-15

4-[(4-Chlorbutyl)sulfanyl]-1,1,1-trifluorbutan

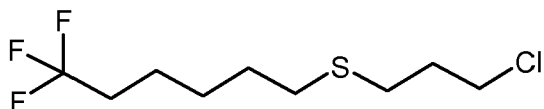


6.0 g (32.2 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat in 20 mL Methanol wurden mit 6.08 g (35.4 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan in 20 mL Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es verblieben 7.0 g (93% d. Th.) Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.71-1.80 (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 11-15

3-Chlorpropyl-6,6,6-trifluorhexylsulfid

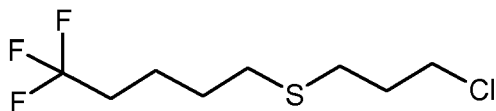


4.7 g (21.9 mmol) S-(6,6,6-Trifluorhexyl)ethanthioat in 10 mL Methanol wurden mit 3.8 g (24.1 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 4.46 g (82% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.41-1.69 (m, 6H), 1.98-2.17 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

#### Intermediat 12-15

3-Chlorpropyl-5,5,5-trifluorpentylsulfid

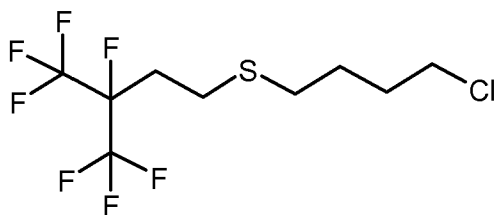


9.67 g (48.3 mmol) S-(5,5,5-Trifluoropentyl)ethanthioat in 19.3 mL Methanol wurden mit 15.2 g (96.6 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan in 19.3 mL Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Bei 15 mbar und 115 °C wurden 7.92 g (70% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.60-1.76 (m, 4H), 1.98-2.20 (m, 4H), 2.54 (mc, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

### Intermediat 13-15

4-[(4-Chlorbutyl)sulfanyl]-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan



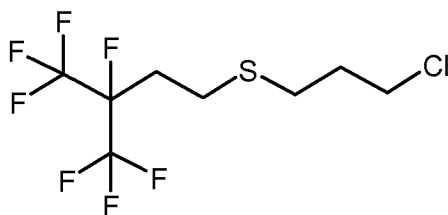
10

11.0 g (40.4 mmol) S-[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]ethanthioat in 40 mL Methanol wurden mit 7.6 g (44.3 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan in 40 mL Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 10.0 g (73% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.71-1.83 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.66-2.74 (mc, 2H), 3.57 (t, 2H).

### Intermediat 14-15

3-Chlorpropyl-3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butylsulfid



- 20 11.0 g (40.4 mmol) S-[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]ethanthioat in 40 mL Methanol wurden mit 7.0 g (44.5 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan in 40 mL Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 9.8 g (75% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.05 (quin, 2H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

25

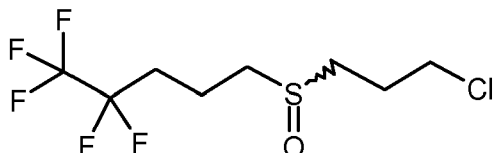
### Intermediate 17

Allgemeine Vorschrift 17 für die Herstellung von 17: 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 eingeeengt, der Rückstand wurde in Methyl-tert.-butylether gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

**Intermediat 1-17**

3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfoxid

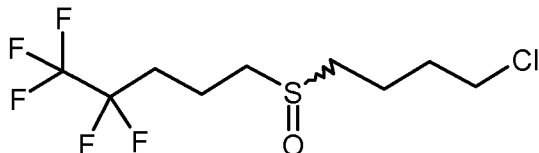


18 g (66.5 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 17 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 17.3 g (91% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.15-2.41 (m, 6H), 2.75-3.01 (m, 4H), 3.69-3.83 (m, 2H).

**Intermediat 2-17**

4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfoxid

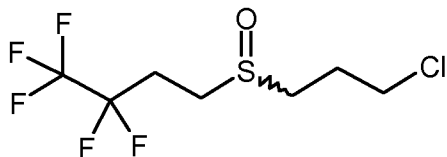


13 g (45.66 mmol) 4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 17 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 12.77 g (93% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.90-2.12 (m, 4H), 2.15-2.41 (m, 4H), 2.68-2.90 (m, 4H), 3.62 (t, 2H).

**Intermediat 3-17**

3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfoxid

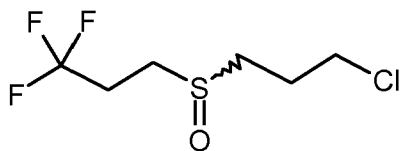


5.02 g (19.56 mmol) 3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 17 umgesetzt. Es wurden 4.8 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.31 (quin, 2H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 4H), 3.66-3.78 (m, 2H).

#### Intermediat 4-17

5 3-[(3-Chlorpropyl)sulfinyl]-1,1,1-trifluorpropan



18 g (87.1 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfinyl]-1,1,1-trifluorpropan wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 17 umgesetzt. Es wurden 17.5 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.

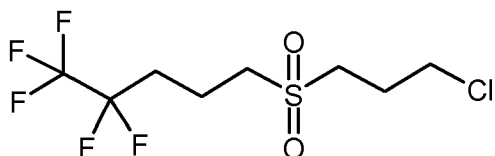
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.25-2.36 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 4H),  
10 3.64-3.78 (m, 2H).

#### Intermediate 19

Allgemeine Vorschrift 19 für die Herstellung von 19: 1 Moläquivalent Thioether wurde in Chloroform gelöst. Auf dem Eisbad wurde meta-Chlorperbenzoesäure (ca. 80-90%ig) in Portionen so zugegeben,  
15 so dass die Temperatur nicht über 10 °C stieg. Es wurde 1.5-3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt wurde. Überschüssige Persäure wurde durch Waschen mit 39%iger Natriumhydrogensulfitlösung 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  
20 getrocknet und eingeeengt.

#### Intermediat 1-19

3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfon

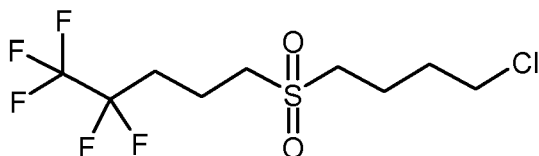


25 2.7 g (9.97 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfid wurden in 27 mL Chloroform mit 3.44 g (19.95 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Es wurden 2.81 g (93% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

30 **Intermediat 2-19**

4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfon

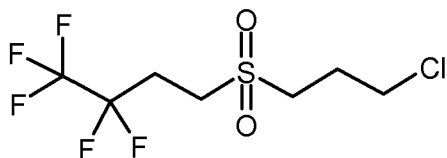


15 g (52.68 mmol) 4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfid in 143 mL Chloroform wurden mit 27.27 g (158.05 mmol) entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Es wurden 16.25 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.91-2.12 (m, 4H), 2.14-2.38 (m, 4H), 2.99-3.11 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

### Intermediat 3-19

3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfon



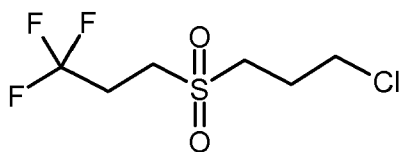
10

7 g (27.27 mmol) 3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfid in 75 mL Chloroform wurden mit 15.06 g (87.27 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Es wurden 7.28 g (92% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.38 (mc, 2H), 2.54-2.75 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

### Intermediat 4-19

3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorpropan

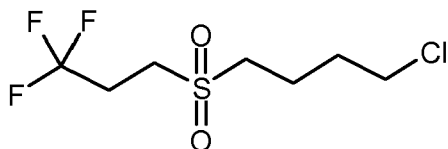


- 20 18.2 g (88.07 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorpropan in 300 mL Chloroform wurden mit 45.59 g (264.2 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Hexan verrührt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 20.6 g (98% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.32-2.40 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

### Intermediat 5-19

1-Chlor-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan



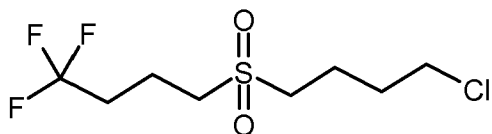
20.0 g (0.091 mol) 1-Chlor-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan in 200 mL Chloroform wurden mit 46.92 g (0.272 mol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet.

5 Es wurden 22.5 g (98% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 6-19

10 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan

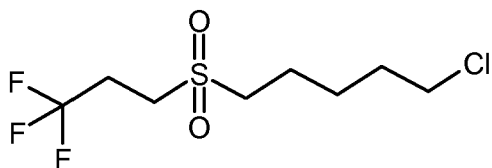


1 g (4.26 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan in 10 mL Chloroform wurde mit 3 g (17.38 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Es wurden 1.1 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.90-2.22 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

#### Intermediat 7-19

1-Chlor-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan

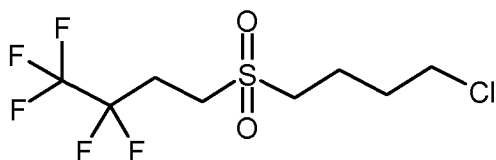


20 5.4 g (23.0 mmol) 1-Chlor-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan in 100 mL Chloroform wurden mit 11.91 g (69.0 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 über Nacht umgesetzt. Es wurden 6.1 g (99% d. Th.) Produkt gewonnen.

25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.58-1.70 (m 2H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.05 (mc, 2H), 3.18 (mc, 2H), 3.56 (t, 2H).

#### Intermediat 8-19

4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1,2,2-pentafluorbutan

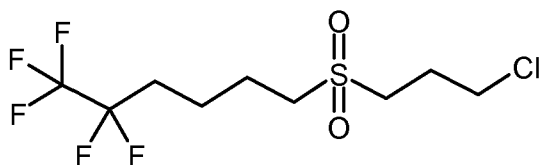


4.2 g (15.5 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfanyl]-1,1,2,2-pentafluorbutan in 100 mL Chloroform wurden mit 8.03 g (46.5 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 über Nacht umgesetzt. Es wurden 4.5 g (96% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.92-2.14 (m, 4H), 2.63 (mc, 2H), 3.10 (mc, 2H), 3.22 (mc, 2H), 3.60 (t, 2H).

### Intermediat 9-19

3-Chlorpropyl-5,5,6,6,6-pentafluorhexylsulfon



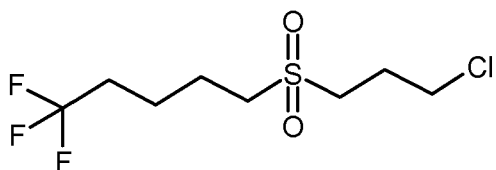
10

10 g (35.1 mmol) 3-Chlorpropyl-5,5,6,6,6-pentafluorhexylsulfid in 95 mL Chloroform wurden mit 19.4 g (112.4 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt. Es wurden 10.33 g (93% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.72-1.85 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 2H), 3.03 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H).

### Intermediat 10-19

3-Chlorpropyl-5,5,5-trifluorpentylsulfon

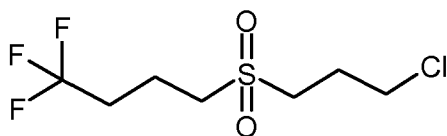


- 20 7.9 g (33.7 mmol) 3-Chlorpropyl-5,5,5-trifluorpentylsulfid in 90 mL Chloroform wurden mit 18.36 g (106.4 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt, jedoch wurde 3 Stunden bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 8.74 g (99% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.69-1.82 (m, 2H), 1.96 (mc, 2H), 2.07-2.24 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.02 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 3.70 (t, 2H).

### Intermediat 11-19

3-Chlorpropyl-4,4,4-trifluorbutylsulfon

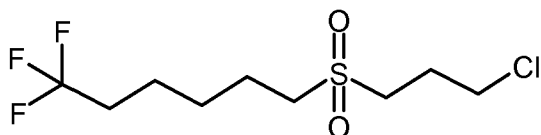


5 g (22.7 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,4-trifluorbutylsulfid in 53 mL Chloroform wurden mit 14.66 g (85.0 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 umgesetzt, jedoch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es wurden 4.9 g (86% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 12-19

10 3-Chlorpropyl-6,6,6-trifluorhexylsulfon



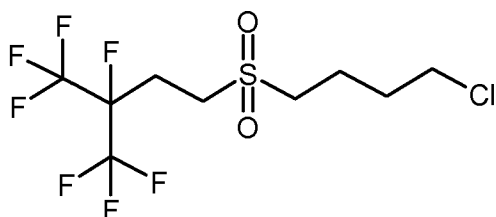
4.4 g (17.7 mmol) 3-Chlorpropyl-6,6,6-trifluorhexylsulfid in 50 mL Chloroform wurden mit 11.45 g (66.3 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 über Nacht umgesetzt. Der Rückstand wurde mit Pentan digeriert, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet.

15 Es wurden 4.4 g (89% d. Th.) Produkt gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.51-1.68 (m, 4H), 1.91 (mc, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.34 (mc, 2H), 3.01 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H).

#### Intermediat 13-19

20 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan

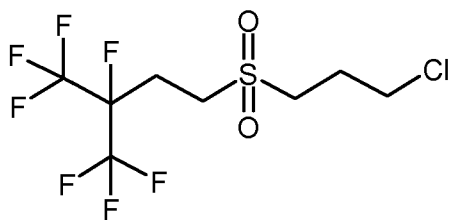


10.0 g (31.2 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan in 200 mL Chloroform wurden mit 20.18 g (116.9 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 über Nacht umgesetzt. Es wurden 10.0 g (86% d. Th.) Produkt gewonnen.

25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.91-2.14 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.10 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 3.60 (t, 2H).

#### Intermediat 14-19

3-Chlorpropyl-3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butylsulfon



9.8 g (32.0 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfanyl]-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan in 200 mL Chloroform wurden mit 20.68 g (119.8 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 19 über Nacht umgesetzt. Es wurden 9.6 g (84% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ):  $\delta$  = 2.37 (mc, 2H), 2.61-2.77 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

### Intermediate 16, 18, 20

- 10 Allgemeine Vorschrift 16-18-20-A für die Herstellung von 16-18-20: 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 eingengt.

- 15 Allgemeine Vorschrift 16-18-20-B für die Herstellung von 16-18-20: 1 g Chlorid wurde in 10-25 mL 33%iger ethanolischer Methylaminlösung gelöst und bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingengt.

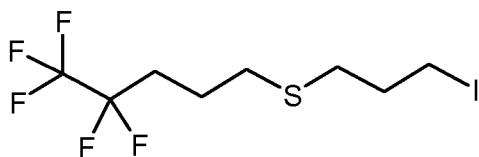
- 20 Allgemeine Vorschrift 16-18-20-C für die Herstellung von 16-18-20: 1 g Chlorid wurde in 7-14 mL Methanol gelöst und mit 1.05 Moläquivalenten Triethylamin und 2-5 Moläquivalenten Amin bei 60 °C gerührt. Alternativ konnte auch in der Mikrowelle gerührt werden. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt, 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 eingengt.

- 25 Allgemeine Vorschrift 16-18-20-D für die Herstellung von 16-18-20: 1 g Chlorid wurde in 10-67 mL 33%iger ethanolischer Methylaminlösung gelöst und bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingengt. 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 Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

- 30 **Intermediat 1-16**

Stufe A:

1,1,1,2,2-Pentafluor-5-[(3-iodpropyl)sulfanyl]pentan

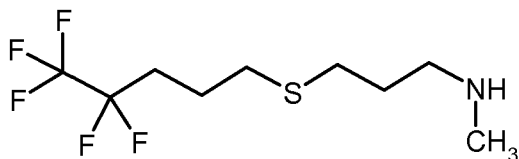


10 g (36.94 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfid wurden in 220 mL Methylethylketon gelöst und mit 17.6 g (117.4 mmol) Natriumiodid versetzt. Es wurde 5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es fielen 13.32 g (99% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-1-amin

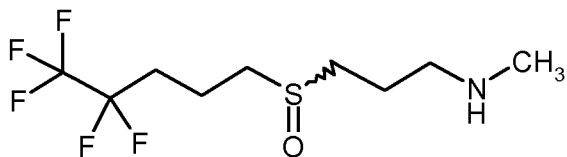


13.2 g (36.45 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-5-[(3-iodpropyl)sulfanyl]pentan wurden in 20 mL Ethanol und 140 mL 40%ige wässrige Methylaminlösung gelöst. Es wurde 4 Stunden bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde dreimal mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen 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 5.15 g (53% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 1-18

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



30 g (104.6 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-A 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60

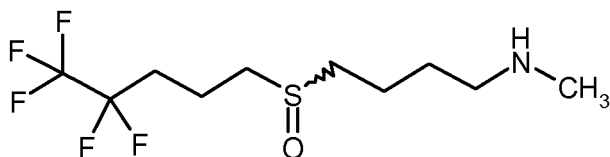
(Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 12.84 g (44% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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).

5

### Intermediat 2-18

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



14 g (46.56 mmol) 4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-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.

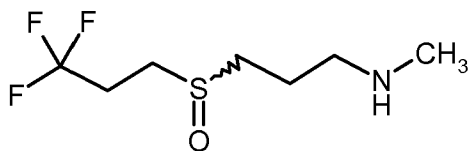
10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.56-1.93 (m, 4H), 1.96-2.36 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.60-2.83 (m, 6H).

15

### Intermediat 3-18

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



4.2 g (18.86 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfinyl]-1,1,1-trifluorpropan wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-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.

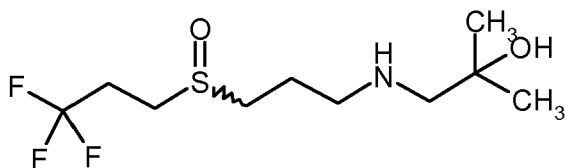
20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

25

### Intermediat 4-18

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

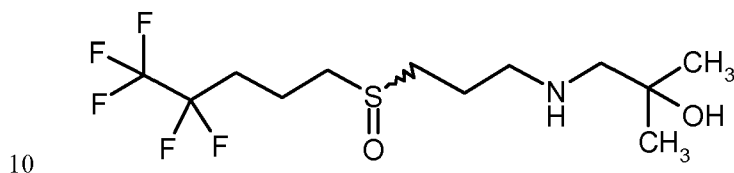


4 g (17.96 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfinyl]-1,1,1-trifluorpropan und 5.61 mL 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 2.2 g (44% d. Th.) Produkt an.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): 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 5-18

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

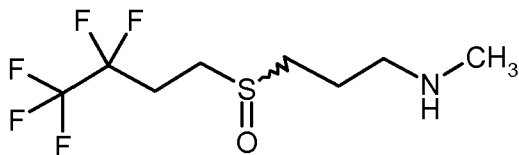


6.126 g (21.4 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpropylsulfoxid und 4.84 g (54.3 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 5 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 2.3 g (31% d. Th.) Produkt an.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 6-18

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

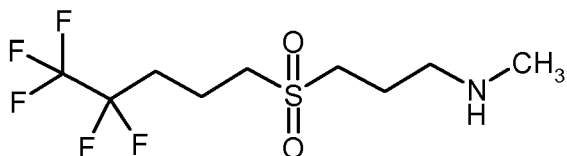


4.75 g (17.4 mmol) 3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfoxid wurden in 100 mL 33%iger ethanolischen Methylaminlösung 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung)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

25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 1.74 (mc, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.44-2.91 (m, 7H), 3.06 (ddd, 1H).

### Intermediat 1-20

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

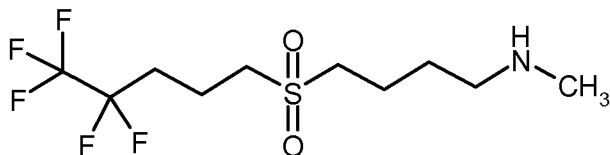


30 g (99.1 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-A 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es fielen 27.8 g (94% d. Th.) Produkt an.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 2-20

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

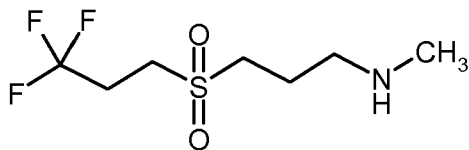


10 16.2 g (51.15 mmol) 4-Chlorbutyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-B 20 Stunden bei 40 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 14.2 g (89% d. Th.) Produkt an.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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).

### Intermediat 3-20

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

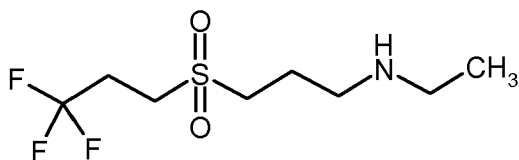


20 5.8 g (24.2 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluoropropan wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-B 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1.5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.92 g (69% d. Th.) Produkt an.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

### Intermediat 4-20

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



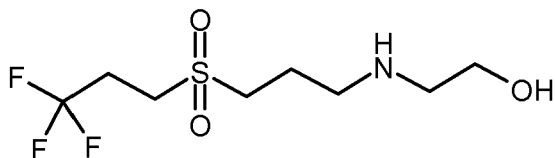
4 g (16.76 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorpropan wurden mit 25 mL 30-40%iger methanolischer Ethylaminlösung 30 Stunden bei 60 °C gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde eingengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert.

- 5 Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 3.6 g (87% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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).

#### 10 Intermediat 5-20

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



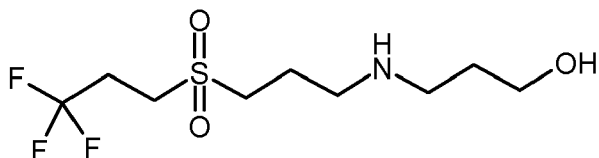
4 g (16.76 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorpropan und 5.98 mL 2-Aminoethan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es

- 15 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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).

#### 20 Intermediat 6-20

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



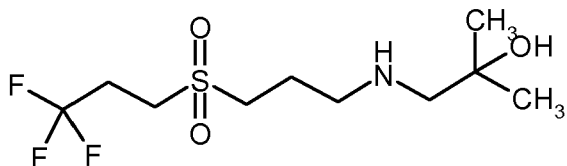
4 g (16.76 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorpropan und 5.88 mL 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es

- 25 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 7-20**

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

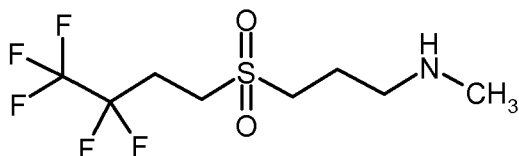


4 g (16.76 mmol) 3-[(3-Chlorpropyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorpropan und 5.24 mL 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1 und 1:1) gereinigt. Es fielen 2.1 g (43% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): 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 8-20**

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

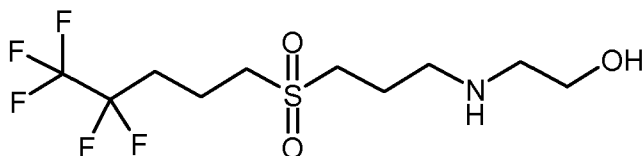


7.7 g (26.67 mmol) 3-Chlorpropyl-3,3,4,4,4-pentafluorbutylsulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-B 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1.5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 5.21 g (69% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 9-20**

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



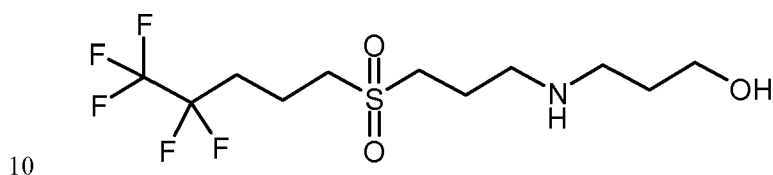
7.39 g (24.4 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfon und 5.97 g (97.7 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Minuten bei 120 Watt in der Mikrowelle gerührt und viermal mit Chloroform extrahiert. Nach der Extraktion wurde ein weißer Niederschlag 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: 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.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 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 10-20

3-(3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl)amino)propan-1-ol

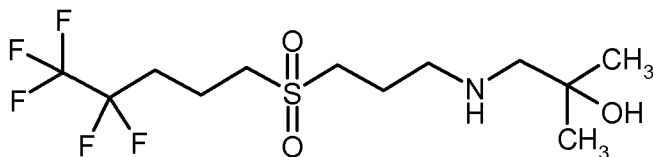


7 g (23.1 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfon und 6.95 g (92.5 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 7 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 2Vol.% und 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 4.18 g (53% d. Th.) Produkt an.

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 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).

#### Intermediat 11-20

20 2-Methyl-1-(3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl)amino)propan-2-ol

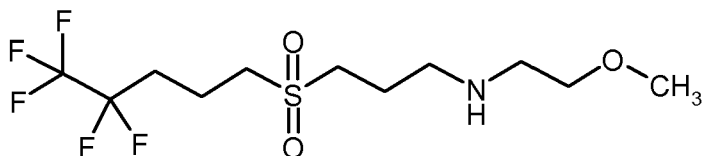


6.5 g (21.5 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfon und 4.86 g (54.6 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 8 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol mit 4Vol.% und 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 1.45 g (19% d. Th.) Produkt an.

25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 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).

#### 30 Intermediat 12-20

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

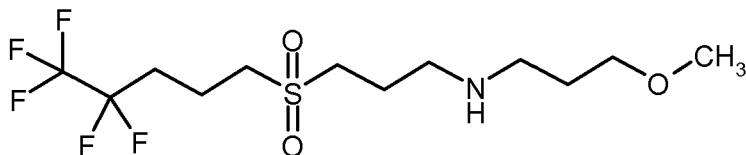


8.00 g (26.4 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon und 5.96 g (79.3 mmol) 2-Methoxyethylamin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 7 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10, 80:20, 50:50 und Methanol mit 4Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.36 g (37% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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).

#### 10 Intermediat 13-20

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

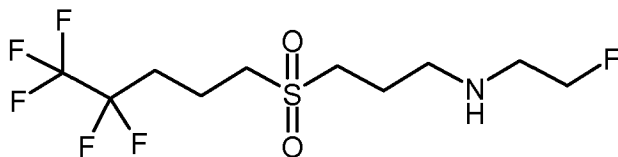


8.00 g (26.4 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon und 5.89 g (66.1 mmol) 3-Methoxypropylamin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 7 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10, 70:30, 50:50 und Methanol mit 4Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 3.99 g (42% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 14-20

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

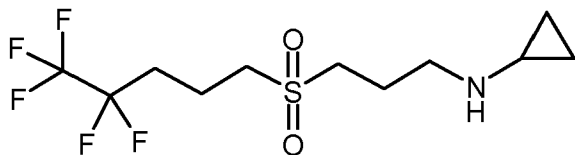


2.00 g (6.61 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon, 1.97 g (19.79 mmol) 2-Fluorethylamin Hydrochlorid und 2.01 g (19.86 mmol) Triethylamin wurden in 20 mL Ethanol 3 Tage bei 60 °C im Druckrohr gerührt. Nach dem Erkalten wurde eingeeengt, der Rückstand in 30 mL Wasser (pH 6) aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH von 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 0.6 g (28% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.02 (mc, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 2.91 (dt, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.14 (mc, 2H), 4.52 (dt, 2H).

**Intermediat 15-20**

5 N-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}cyclopropanamin

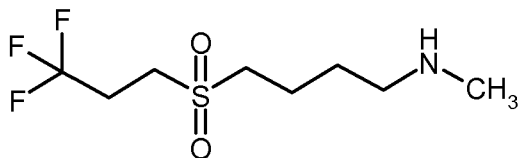


4.00 g (13.2 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon und 3.02 g (52.9 mmol) Cyclopropylamin wurden in 24 mL Ethanol 2 Tage bei 60 °C im Druckrohr gerührt. Nach dem Erkalten wurde eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH von 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 0.5 g (12% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 0.27-0.31 (m, 2H), 0.45 (mc, 2H), 2.01 (mc, 2H), 2.11 (mc, 1H), 2.14-2.35 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H).

**Intermediat 16-20**

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

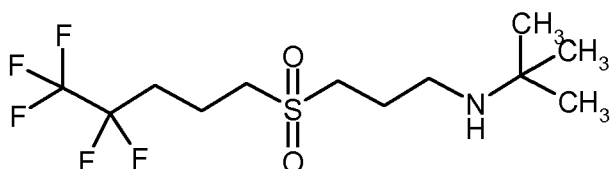


5.0 g (19.8 mmol) 1-Chlor-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan wurden in 80 mL 33%iger ethanolischer Methylaminlösung 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen, 50 mL Wasser wurde zugegeben und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Mit 2 M Natriumhydroxidlösung wurde ein pH von 14 eingeseht und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 4.4 g (90% d.Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 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 17-20**

N-tert-Butyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin



2.70 g (8.92 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon und 4.57 g (62.5 mmol) tert.-Butylamin wurden in 20 mL DMF 3 Tage bei 75 °C im Druckrohr gerührt. Nach dem Erkalten wurde eingengt, der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan gewaschen.

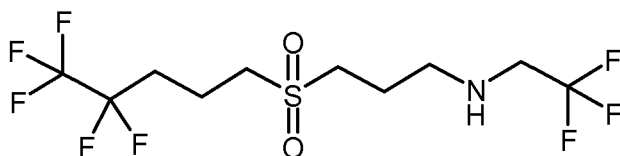
- 5 Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH von 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 1.8 g (59% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.08 (s, 9H), 1.95 (mc, 2H), 2.15-2.34 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.14 (mc, 2H).

10

#### Intermediat 18-20

3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)propan-1-amin

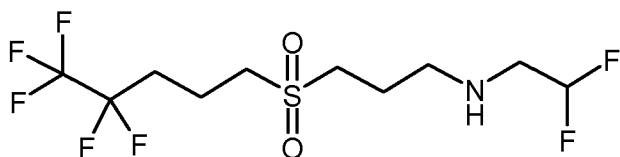


1.00 g (3.30 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon und 1.636 g (16.52 mmol) 2,2,2-Trifluorethylamin wurden in 3 mL DMF 6 Tage bei 100 °C im Druckrohr gerührt. Nach dem Erkalten wurde eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 99:1) gereinigt. Es wurden 0.8 g (66% d. Th.) Produkt isoliert.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.01 (mc, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.11-3.23 (m, 4H).

#### Intermediat 19-20

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



25

2.50 g (8.26 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon und 2.01 g (24.8 mmol) 2,2-Difluorethylamin wurden in 20 mL Ethanol 3 Tage bei 60 °C im Druckrohr gerührt. Es wurde eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung auf pH 14 eingestellt und dreimal mit

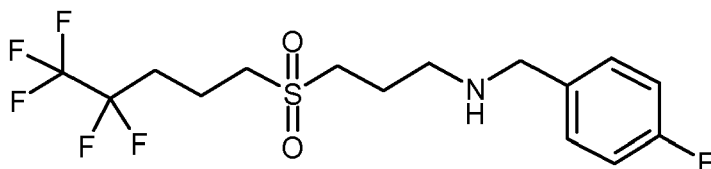
Dichlormethan ausgeschüttelt. Diese vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 0.5 g (17% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.01 (mc, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.97 (dt, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 5.82 (tt, 1H).

5

### Intermediat 20-20

N-(4-Fluorbenzyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin

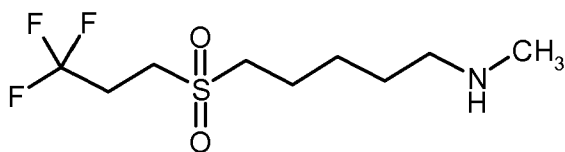


2.50 g (8.26 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluorpropylsulfon, 4.134 g (33.04 mmol) 4-Fluorbenzylamin, 1.751 g (16.52 mmol) Natriumcarbonat und 2.476 g (16.52 mmol) Natriumiodid wurden in 20 mL Acetonitril 15 Stunden bei 80 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es wurden 2.8 g (87% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.01 (mc, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.01 (mc, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H).

### Intermediat 21-20

N-Methyl-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan-1-amin



20

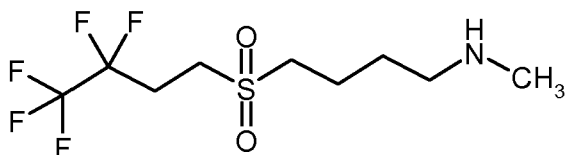
6.1 g (22.9 mmol) 1-Chlor-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 3.53 g (59% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.47-1.60 (m, 4H), 1.89 (mc, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 4H), 3.04 (mc, 2H), 3.17 (mc, 2H).

25

### Intermediat 22-20

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

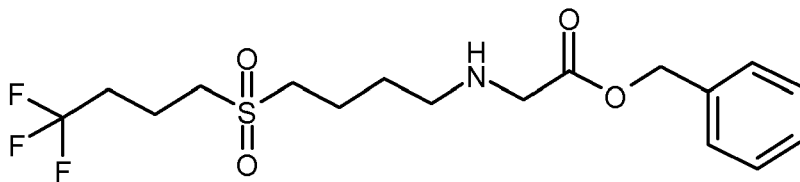


4.5 g (14.9 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1,2,2-pentafluorbutan wurden in 150 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 3.67 g (83% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.66 (quin, 2H), 1.95 (mc, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.56-2.70 (m, 4H), 3.10 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H).

#### Intermediat 23-20

Benzyl-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} glycinate

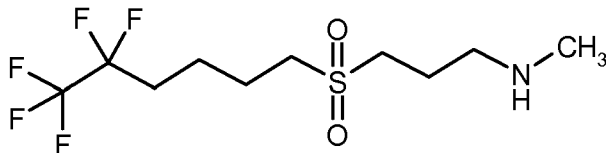


1 g (3.45 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan wurden mit 3.024 g (15.00 mmol) Aminoessigsäurebenzylester Hydrochlorid, 1.987 g (18.75 mmol) Natriumcarbonat und 843.0 mg (5.62 mmol) Natriumiodid in 25 mL Acetonitril 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 98:2, 95:5 und 90:10) gereinigt. Das Rohprodukt wurde mit Diisopropylether versetzt, im Ultraschallbad beschallt, abgesaugt und bei 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Es fielen 455.5 mg (29% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.98-3.07 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H).

#### Intermediat 24-20

N-Methyl-3-[(5,5,6,6,6-pentafluorhexyl)sulfonyl]propan-1-amin

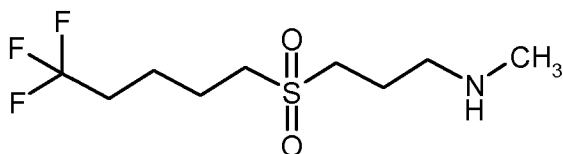


5 g (15.79 mmol) 3-Chlorpropyl-5,5,6,6,6-pentafluorhexylsulfon wurden in 100 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 4.18 g (85% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.69-1.84 (m, 2H), 1.87-2.21 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.07 (mc, 2H).

#### Intermediat 25-20

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

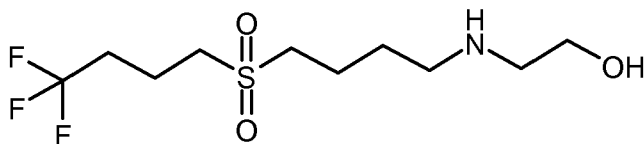


4.3 g (16.12 mmol) 3-Chlorpropyl-5,5,5-trifluorpentylsulfon wurden in 100 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 3.49 g (83% d. Th.) Produkt an.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.67-1.81 (m, 2H), 1.88-2.24 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.99 (mc, 2H), 3.08 (mc, 2H).

#### Intermediat 26-20

2-(4-(4-(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl)butyl)amino)ethanol



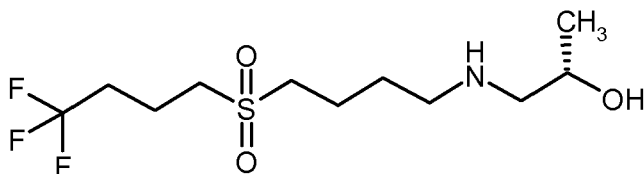
10

1.5 g (5.62 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan und 1.72 g (28.12 mmol) 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden bei 55 °C umgesetzt. Das Produkt wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es fielen 0.96 g (53% d. Th.) Produkt an.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.66 (quin, 2H), 1.93 (mc, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.97-3.10 (m, 4H), 3.64 (t, 2H).

#### Intermediat 27-20

(2S)-1-(4-(4-(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl)butyl)amino)propan-2-ol



20

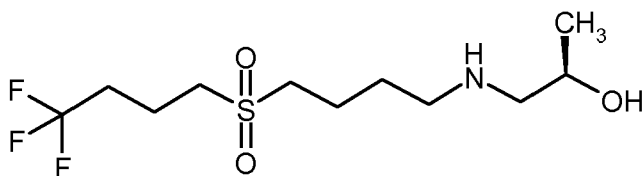
1.5 g (5.62 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan und 2.11 g (28.12 mmol) (2S)-1-Aminopropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden bei 55 °C umgesetzt. Das Produkt wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es fielen 1.5 g (87% d. Th.) Produkt an.

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.15 (d, 3H), 1.64 (quin, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.24-2.45 (m, 3H), 2.59-2.76 (m, 3H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.75 (mc, 1H).

#### Intermediat 28-20

(2R)-1-(4-(4-(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl)butyl)amino)propan-2-ol

92

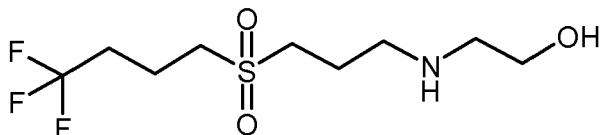


1.5 g (5.62 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan und 2.11 g (28.12 mmol) (2R)-1-Aminopropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden bei 55 °C umgesetzt. Das Produkt wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Da das Produkt diesmal noch sehr  
 5 viel Ausgangsmaterial enthielt, wurde mit 2.1 g (2R)-1-Aminopropan-2-ol in 20 m L Methanol 30 Stunden bei 60 °C gerührt. Es wurde zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und  
 10 eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es fielen 1.3 g (76% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.15 (d, 3H), 1.65 (quin, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.27-2.43 (m, 3H), 2.61-2.75 (m, 3H), 2.98-3.07 (m, 4H), 3.76 (mc, 1H).

#### 15 Intermediat 29-20

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

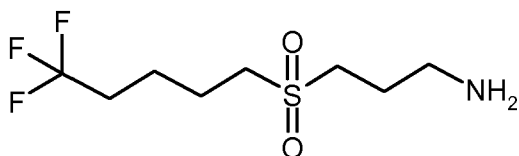


1.5 g (5.94 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,4-trifluorbutylsulfon und 1.81 g (29.68 mmol) 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden bei 60 °C umgesetzt. Der  
 20 Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge alkalisch gestellt, mit Natriumchlorid versetzt und fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es fielen 0.8 g (44% d. Th.) Produkt an.

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 2.03 (mc, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.66 (t, 2H).

#### Intermediat 30-20

3-[(5,5,5-Trifluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin

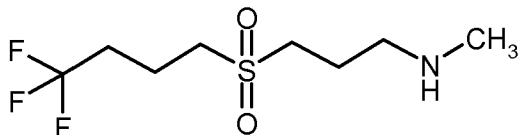


3.2 g (12.0 mmol) 3-Chlorpropyl-5,5,5-trifluoropentylsulfon wurden in 260 mL 7 M Ammoniaklösung in Methanol 48 Stunden bei 80 °C gerührt. Es wurde eingengt, in Wasser gelöst, zweimal mit Dichlormethan extrahiert, mit 2 M NaOH basisch gestellt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 2.0 g (67% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.69-1.81 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 4H), 2.07-2.24 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.00 (mc, 2H), 3.09 (mc, 2H).

#### 10 Intermediat 31-20

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

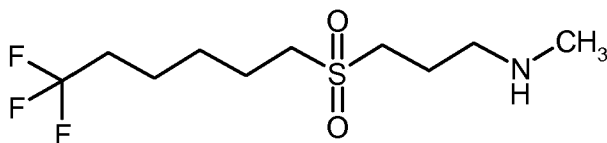


1.0 g (3.96 mmol) 3-Chlorpropyl-4,4,4-trifluorbutylsulfon wurden in 50 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 0.56 g (57% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): 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 32-20

20 N-Methyl-3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propan-1-amin

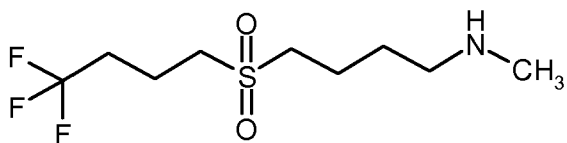


1.5 g (5.34 mmol) 3-Chlorpropyl-6,6,6-trifluorhexylsulfon wurden in 100 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 0.75 g (51% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.47-1.68 (m, 4H), 1.88 (mc, 2H), 1.94-2.21 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.97 (mc, 2H), 3.07 (mc, 2H).

#### Intermediat 33-20

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

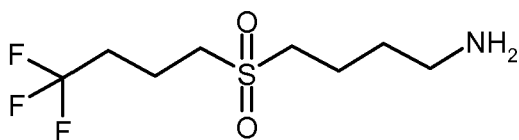


15.0 g (56.2 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan wurden in 300 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 36 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 12.8 g (87% d. Th.) Produkt an.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 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 34-20

4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin



10

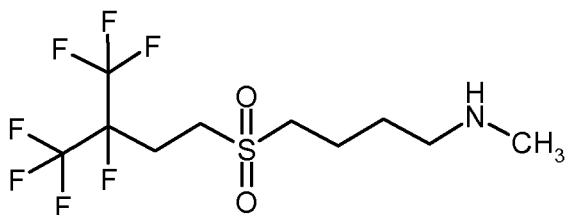
0.5 g (1.87 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1-trifluorbutan wurden in 40 mL 7M Ammoniaklösung in Methanol 48 Stunden bei 80 °C im Autoklaven gerührt. Es wurde zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 25 mL Wasser aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2M Natronlauge basisch eingestellt. Es wurde dreimal mit

15 Dichlormethan ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 330 mg (71% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.60 (quin, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.98-3.08 (m, 4H).

#### 20 Intermediat 35-20

N-Methyl-4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl)sulfonyl}butan-1-amin



25

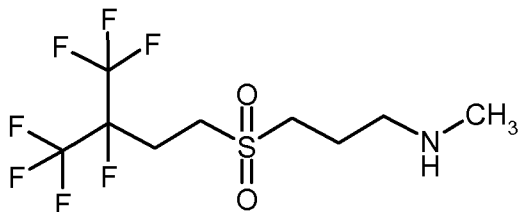
4 g (11.34 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan wurden in 150 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 23

Stunden gerührt und eingengt. Es wurde in 100 mL Wasser aufgenommen, mit 4 M Salzsäure ein pH von 1 eingestellt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge auf pH 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 1.94 g (48% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.66 (quin, 2H), 1.94 (mc, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 4H), 3.09 (mc, 2H), 3.18 (mc, 2H).

### Intermediat 36-20

- 5 N-Methyl-3--[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propan-1-amin

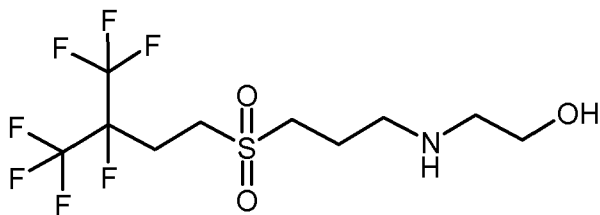


- 4 g (11.81 mmol) 3-Chlorpropyl-3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butylsulfon wurden in 150 mL 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-D 23 Stunden gerührt und eingengt. Es wurde in 100 mL Wasser aufgenommen, mit 4 M Salzsäure ein pH von 1 eingestellt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge auf pH 14 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 2.0 g (46% d. Th.) Produkt an.

- $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.03 (mc, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.16-3.24 (m, 4H).

### Intermediat 37-20

- 2-[(3-([3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl)propyl)amino]ethanol

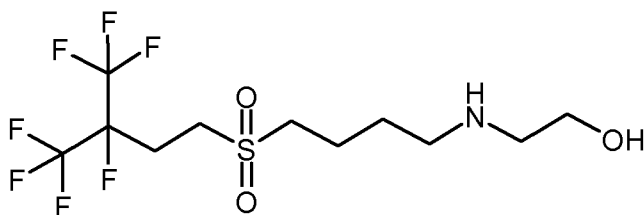


- 1.8 g (5.31 mmol) 3-Chlorpropyl-3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butylsulfon und 2.27 g (37.20 mmol) 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden bei 60 °C umgesetzt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Es wurde zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge auf pH 14 eingestellt und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 1.1 g (57% d. Th.) Produkt an.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.04 (mc, 2H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

- 30 **Intermediat 38-20**

2-[(4-{[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl} butyl)amino]ethanol

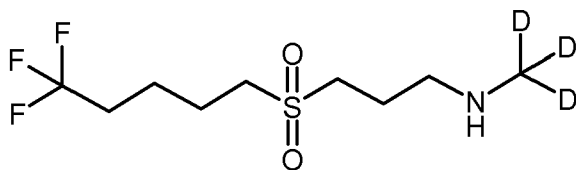


1.8 g (5.10 mmol) 4-[(4-Chlorbutyl)sulfonyl]-1,1,1,2-tetrafluor-2-(trifluormethyl)butan und 2.18 g (35.72 mmol) 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16-18-20-C 30 Stunden bei 60 °C umgesetzt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Es wurde zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge auf pH 14 eingestellt und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 0.52 g (27% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.66 (quin, 2H), 1.95 (mc, 2H), 2.59-2.74 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.08 (mc, 2H), 3.18 (mc, 2H), 3.65 (t, 2H).

#### Intermediat 39-20

N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin

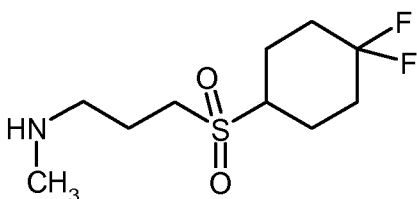


2.5 g (9.37 mmol) 3-Chlorpropyl-5,5,5-trifluoropentylsulfon und 6.0 g (176.1 mmol) (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Methanamin wurden in 30 mL Ethanol 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit 2 M Natronlauge auf pH 10 eingestellt und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 1.3 g (52% d. Th.) Produkt an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.67-1.80 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 4H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.98 (mc, 2H), 3.08 (m, 2H).

#### Intermediat 40-20

3-[(4,4-Difluorcyclohexyl)sulfonyl]-N-methylpropan-1-amin (Trifluoressigsäuresalz)

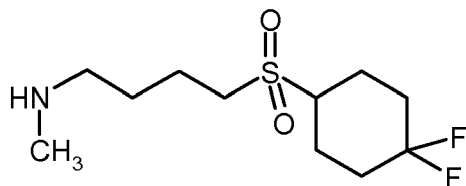


186 mg tert-Butyl-{3-[(4,4-difluorocyclohexyl)sulfonyl]propyl}methylcarbamate wurden in 8 mL Dichlormethan vorgelegt und 0.40 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur engte man ein, addierte mehrfach Toluol und trocknete im Vakuum. Man erhielt 238 mg der Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz.

5 MS (CI): mass found = 256 [100]

#### Intermediat 41-20

4-[(4,4-Difluorocyclohexyl)sulfonyl]-N-methylbutan-1-amin

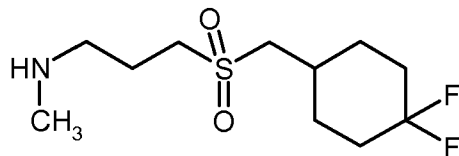


10 Die Herstellung erfolgte analog zu Intermediat 40-20 ausgehend von tert-Butyl-{4-[(4,4-difluorocyclohexyl)sulfonyl]butyl}methylcarbamate.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>, ausgewählte Signale): δ 2.16 – 2.39 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.84 – 3.04 (m, 3H), MS (CI): mass found = 270 [100].

#### 15 Intermediat 42-20

3-{[(4,4-Difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl}-N-methylpropan-1-amin



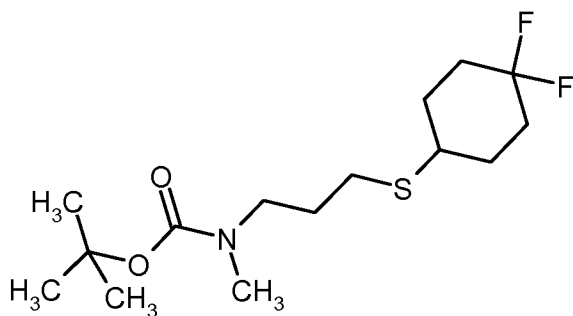
Die Herstellung erfolgte analog zu Intermediat 40-20 ausgehend von tert-Butyl-(3-{[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl}propyl)methylcarbamate.

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>, ausgewählte Signale): δ 2.44 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.91 (d, 2H), 3.06 – 3.14 (t, 2H).

#### Intermediate 21

#### 25 Intermediat 1-21

tert-Butyl-{3-[(4,4-difluorocyclohexyl)sulfonyl]propyl}methylcarbamate



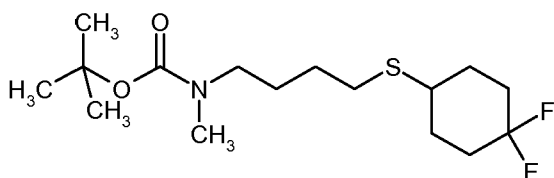
Eine Lösung aus 1.28 g S-{3-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]propyl} ethanthioat in 13 mL Methanol wurden mit 558 mg Natriummethanolat versetzt und bei Raumtemperatur 30 min gerührt.

- 5 Dann addierte man 1.00 g 4,4-Difluorcyclohexyl-4-methylbenzolsulfonat und erhitze in einer Mikrowelle (100°C/100 Watt/60 min). Man verdünnte das Reaktionsgemisch mit tert-Butyl-methylether und Wasser, trennte die Phasen, extrahierte zweimal mit tert-Butyl-methylether und wusch die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 464 mg der
- 10 Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.65 – 1.91 (m, 6H), 1.94 – 2.24 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.74 – 2.84 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.29 (t, 2H). MS (CI): m/z = 324, 268, 224 [100].

### Intermediat 2-21

- 15 tert-Butyl- {4-[(4,4-difluorcyclohexyl)sulfanyl]butyl} methylcarbamate

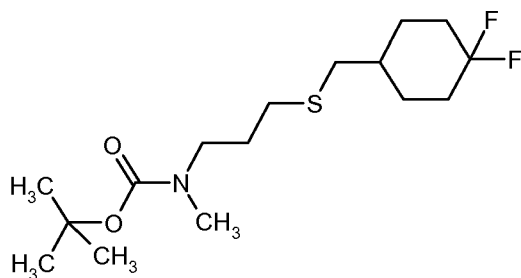


Die Herstellung erfolgte analog zu Intermediat 1-21 ausgehend von S-{4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]butyl} ethanthioat. Man erhielt die Titelverbindung als Rohprodukt.

- 20 MS (CI): mass found = 338, 282, 238.

### Intermediat 3-21

tert-Butyl-(3- {[(4,4-difluorcyclohexyl)methyl]sulfanyl}propyl)methylcarbamate



S-{4-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]propyl} ethanthioat durch die Umsetzung mit 4-(Brommethyl)-1,1-difluorcyclohexan. Man erhielt die Titelverbindung als Rohprodukt.

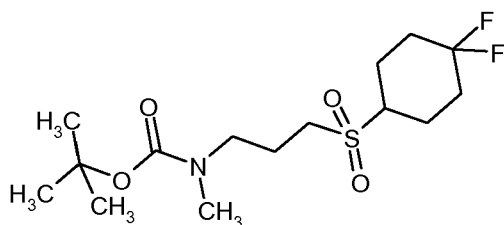
MS (CI): mass found = 338, 282 [100], 238

5

### Intermediate 22

#### Intermediat 1-22

tert-Butyl- {3-[(4,4-difluorcyclohexyl)sulfonyl]propyl} methylcarbamate



10

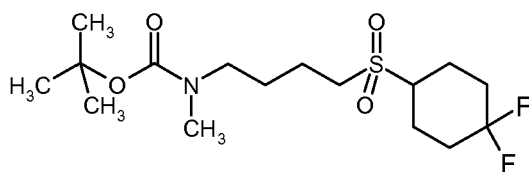
460 mg tert-Butyl- {3-[(4,4-difluorcyclohexyl)sulfonyl]propyl} methylcarbamate wurden analog zur allgemeinen Vorschrift 19 mit *meta*-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt 140 mg der Titelverbindung durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.65 – 2.15 (m, 6H), 2.17 – 2.38 (m, 4H), 2.82 – 3.00 (m, 6H, enthält s bei 2.87 ppm), 3.38 (t, 2H). MS (CI): mass found = 356, 300, 256.

15

#### Intermediat 2-22

tert-Butyl- {4-[(4,4-difluorcyclohexyl)sulfonyl]butyl} methylcarbamate



20

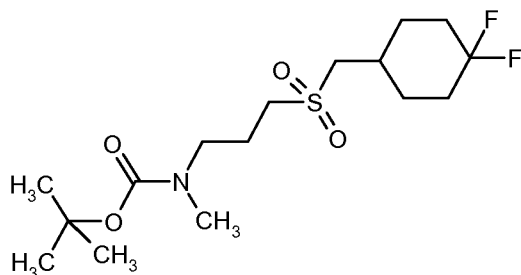
Tert-Butyl- {3-[(4,4-difluorcyclohexyl)sulfonyl]butyl} methylcarbamate wurde analog zur allgemeinen Vorschrift 19 mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zur Titelverbindung umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.62 – 2.03 (m, 8H), 2.18 – 2.38 (m, 4H), 2.78 – 3.11 (m, 6H), 3.27 (t, 2H). MS (CI): m/z = 370, 314 [100], 270

25

**Intermediat 3-22**

**tert-Butyl-(3-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl}propyl)methylcarbamate**



- 5 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift 19 mit *meta*-Chlorperbenzoesäure ausgehend von tert-Butyl-(3-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl}propyl)methylcarbamate.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>, ausgewählte Signale): δ 1.46 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 2.90 (d, 2H), 2.93 – 3.02 (m, 2H), 3.04 (t, 2H). MS (CI): m/z = 370, 314, 270

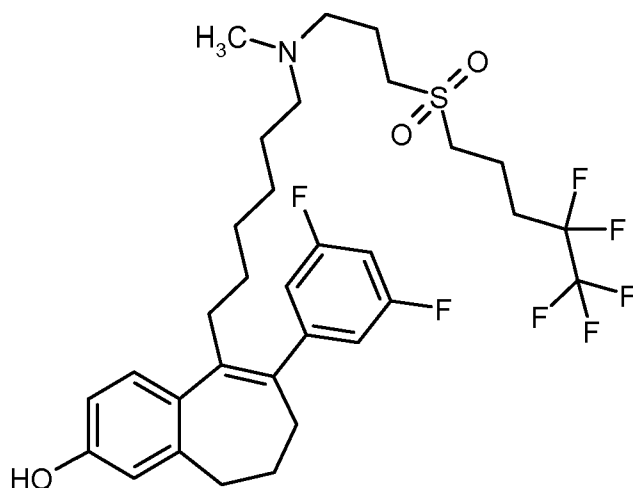
10

**Beispiele**

- Allgemeine Vorschrift 11 für die Herstellung der Beispiele unter Schutzgasatmosphäre und 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
- 15 Bromid) und 1.0 Äquivalente Natriumcarbonat (bezogen auf das Bromid) zugegeben. Es wurde 10-20 Stunden bei 85 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat oder Dichlormethan aufgenommen, zwei- bis dreimal gewaschen (Wasser, gegebenenfalls gesättigte Natriumchloridlösung), über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Anschließend wurde über
- 20 Kieselgel 60 oder mittels HPLC chromatographiert.

**Beispiel 1**

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



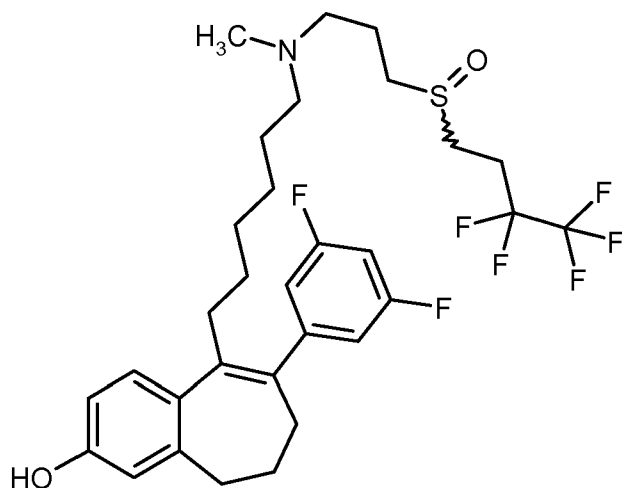
160 mg (0.37 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 153 mg (0.52 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

5 Es wurden 129.1 mg (54% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.26 (m, 6H), 1.30-1.39 (m, 2H), 2.04-2.41 (m, 12H), 2.43-2.49 (m, 5H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.14 (mc, 4H), 6.67-6.80 (m, 5H), 7.14 (d, 1H).

## Beispiel 2

10 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

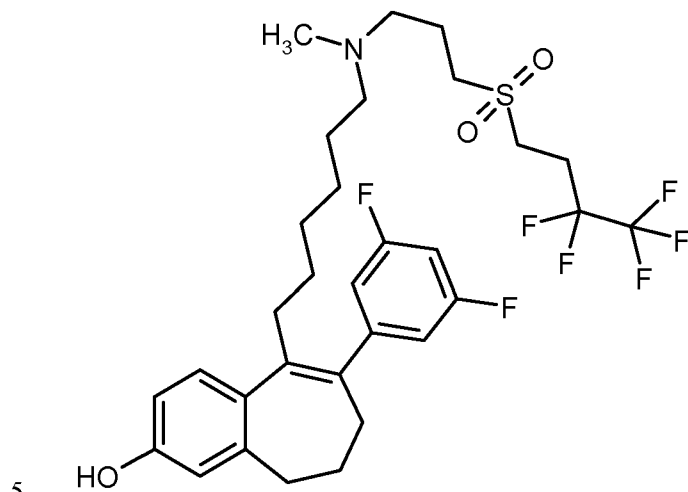


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 147.3 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 132.8 mg (46% d. Th.) Produkt isoliert.

15 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.10 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H), 1.18-1.28 (m, 4H), 2.02 (mc, 2H), 2.06-2.15 (m, 4H), 2.19-2.28 (m, 5H), 2.38 (t, 2H), 2.50-2.66 (m, 6H), 2.83 (t, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 6.70 (tt, 1H), 6.73-6.79 (m, 4H), 7.15 (d, 1H).

**Beispiel 3**

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

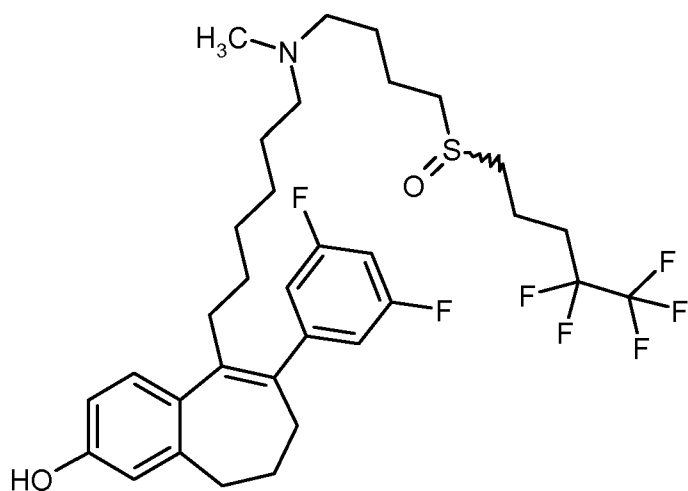


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 156.2 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 131.3 mg (45% d. Th.) Produkt isoliert.

10  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.06-1.16 (m, 4H), 1.21 (quin, 2H), 1.31 (mc, 2H), 2.05-2.16 (m, 6H), 2.29-2.35 (m, 5H), 2.38 (t, 2H), 2.59-2.69 (m, 6H), 3.18 (t, 2H), 3.26 (mc, 2H), 6.71 (tt, 1H), 6.73-6.79 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

**Beispiel 4**

15 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



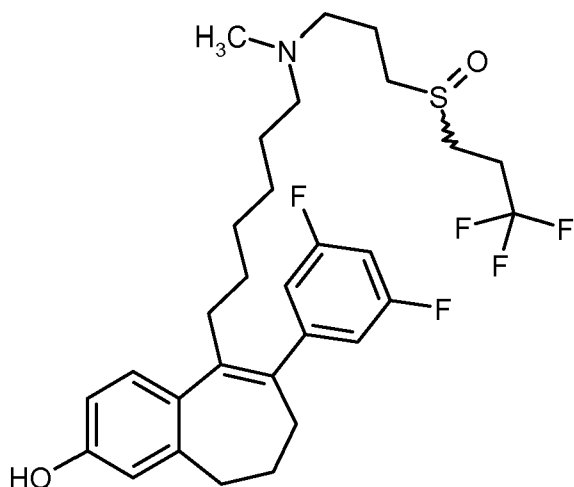
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 162.8 mg (0.55 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 114.6 mg (37% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.14 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 8H), 1.86 (mc, 2H), 2.05-2.14 (m, 4H), 2.15-2.54 (m, 13H), 2.61 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.71-2.90 (m, 4H), 6.70 (tt, 1H), 6.73-6.80 (m, 4H), 7.14 (d, 1H).

### Beispiel 5

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

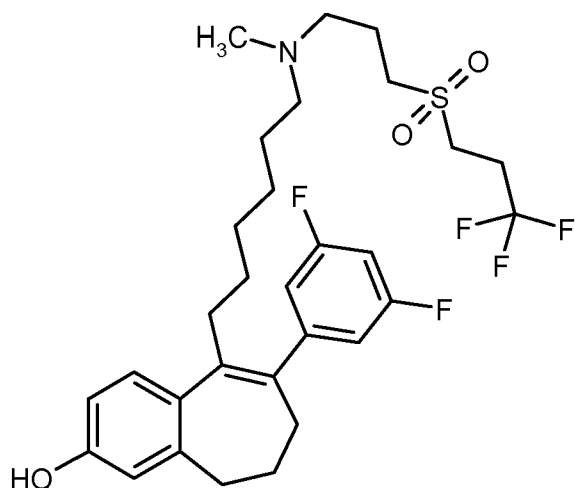


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 119.8 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 144.6 mg (55% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.10 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 2H), 1.19-1.32 (m, 4H), 1.96-2.15 (m, 6H), 2.16-2.29 (m, 5H), 2.39 (t, 2H), 2.47-2.70 (m, 6H), 2.83 (mc, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 6.70 (tt, 1H), 6.73-6.79 (m, 4H), 7.15 (d, 1H).

### Beispiel 6

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



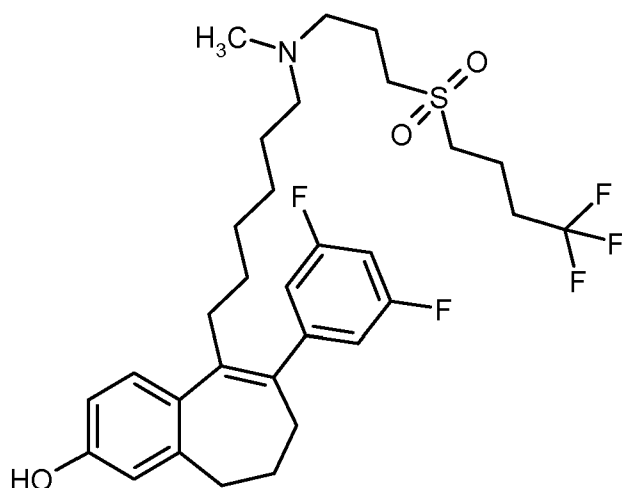
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 128.6 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

5 Es wurden 111.6 mg (41% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.15 (m, 4H), 1.20 (mc, 2H), 1.24-1.33 (m, 2H), 2.02 (mc, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.23 (mc, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.47 (mc, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.68-6.74 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 3H), 7.17 (d, 1H).

#### 10 Beispiel 7

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



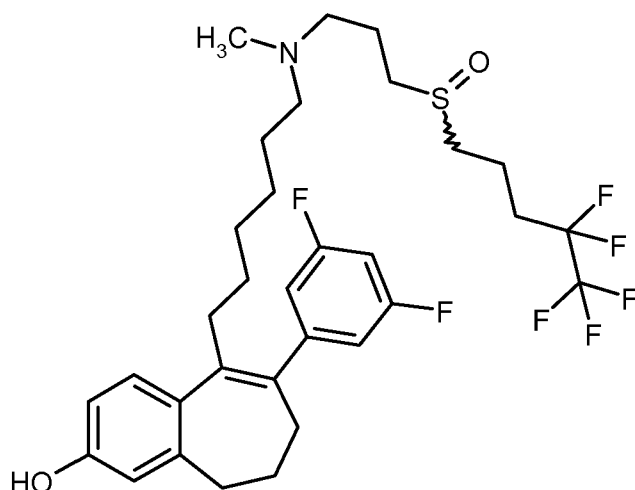
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 136.3 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

15 Es wurden 144.7 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ):  $\delta$  = 1.06-1.16 (m, 4H), 1.21 (quin, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 8H), 2.26-2.40 (m, 9H), 2.57-2.68 (m, 4H), 3.07-3.13 (m, 4H), 6.71 (tt, 1H), 6.74-6.79 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

### 5 Beispiel 8

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

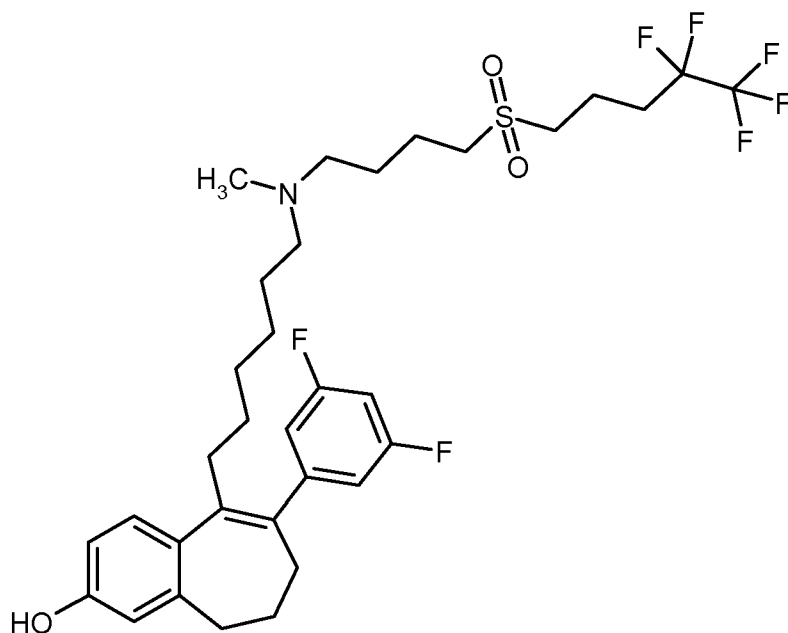


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 155.1 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 231.3 mg (78% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Chloroform- $\text{d}_1$ ):  $\delta$  = 1.00-1.07 (m, 2H), 1.17 (mc, 2H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.31 (mc, 2H), 2.06-2.38 (m, 12H), 2.40 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.74-2.92 (m, 6H), 6.70 (tt, 1H), 6.73-6.77 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

### Beispiel 9

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



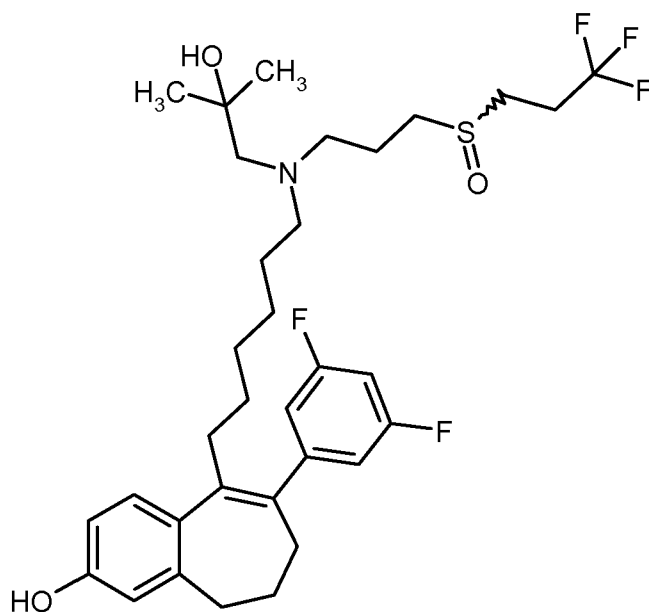
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 171.6 mg (0.55 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

5 Es wurden 222 mg (71% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.07-1.16 (m, 4H), 1.20 (mc, 2H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.70 (mc, 2H), 1.90 (quin, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.17-2.35 (m, 9H), 2.38 (t, 2H), 2.47 (mc, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H), 6.71 (tt, 1H), 6.73-6.78 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

# 10 Beispiel 10

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

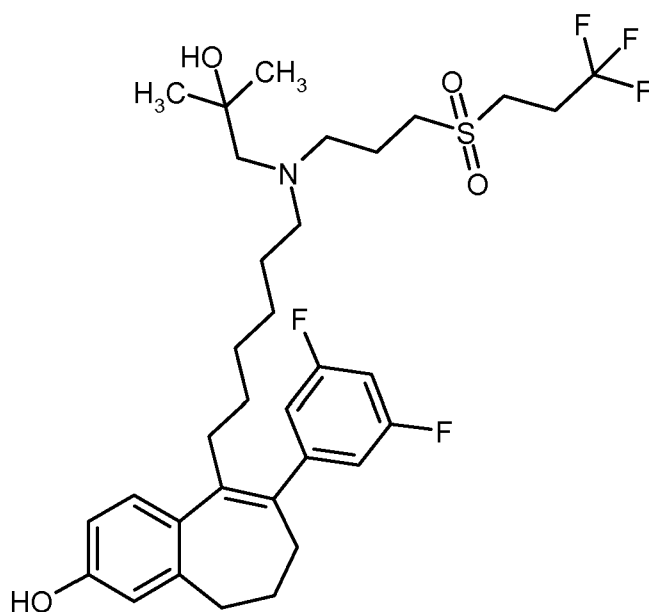


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 151.8 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 53.4 mg (18% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.28 (m, 14H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.31-2.43 (m, 6H), 2.51-2.85 (m, 8H), 2.87-2.95 (m, 2H), 6.66-6.79 (m, 5H), 7.14 (d, 1H).

### Beispiel 11

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

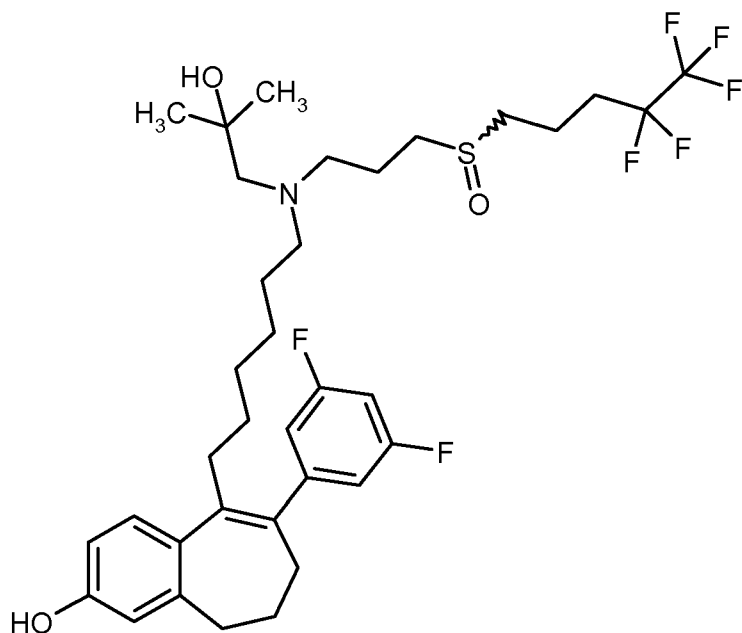


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 160.6 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 51.4 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.34 (m, 14H), 1.98 (mc, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.32-2.45 (m, 6H), 2.56-2.76 (m, 6H), 3.09 (mc, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 6.66-6.80 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

### Beispiel 12

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

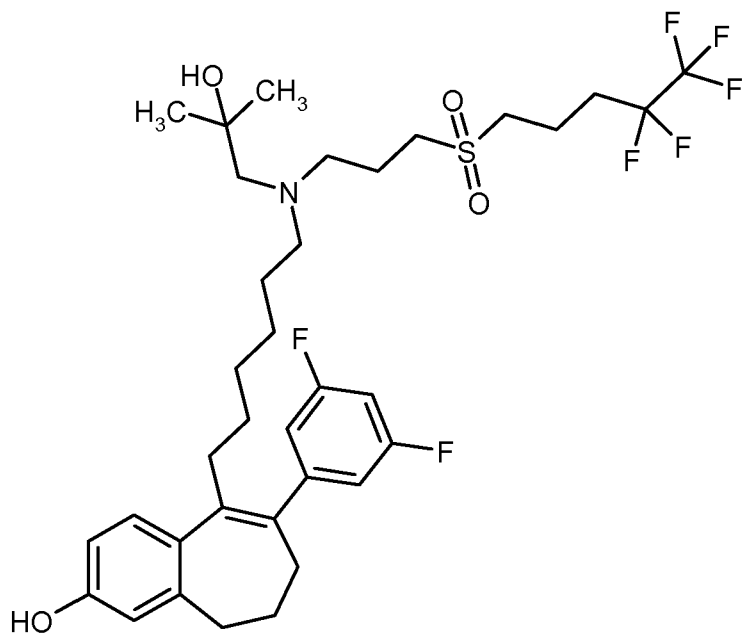


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 187.1 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 74.7 mg (23% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.00-1.30 (m, 14H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.02-2.42 (m, 14H), 2.50-2.90 (m, 8H), 6.65-6.80 (m, 5H), 7.13 (d, 1H).

### 10 Beispiel 13

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

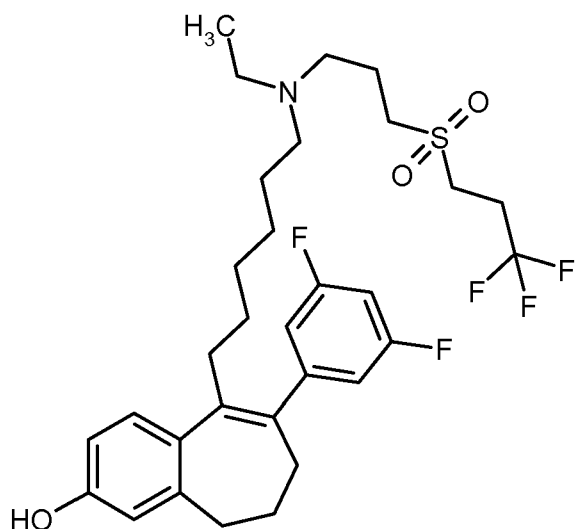


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 195.9 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 40.2 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.33 (m, 14H), 1.97 (mc, 2H), 2.03-2.45 (m, 14H), 2.58-2.69 (m, 4H), 3.00-3.11 (m, 4H), 6.66-6.80 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

#### Beispiel 14

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(ethyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

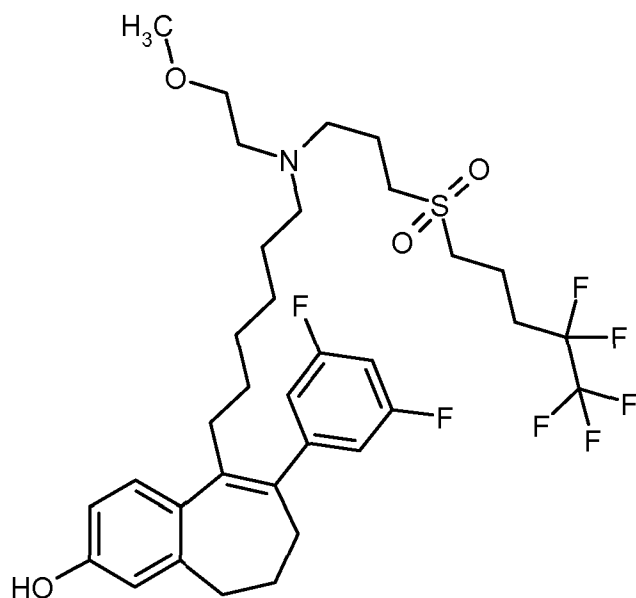


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 136.3 mg (0.55 mmol) N-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 115.1 mg (42% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.15 (m, 7H), 1.19-1.29 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 6H), 2.36-2.42 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.66-2.76 (m, 6H), 3.17 (mc, 2H), 3.24 (mc, 2H), 6.71 (tt, 1H), 6.73-6.79 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

#### Beispiel 15

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

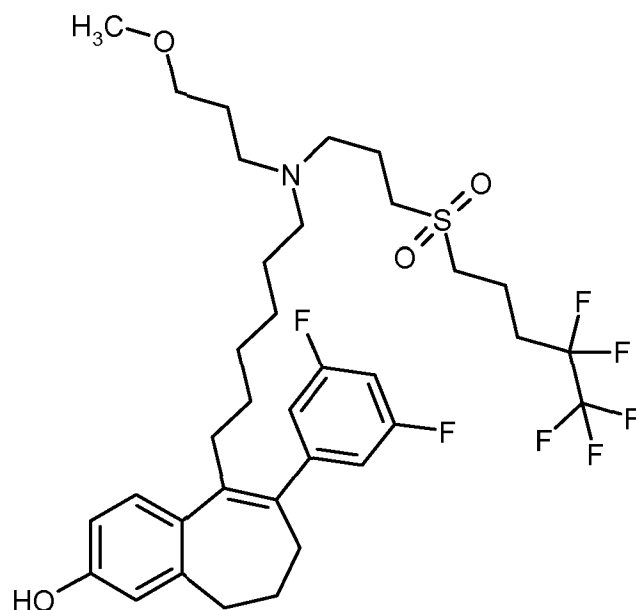


100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.1 mg (0.28 mmol) N-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1  
5 gereinigt. Es wurden 56 mg (35% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.14 (m, 4H), 1.15-1.32 (m, 4H), 1.99-2.40 (m, 12H), 2.47 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.72-2.81 (m, 4H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 6.67-6.79 (m, 5H), 7.14 (d, 1H).

#### 10 Beispiel 16

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98 mg (0.28 mmol) 3-Methoxy-N-{3-[(4,4,5,5,5-

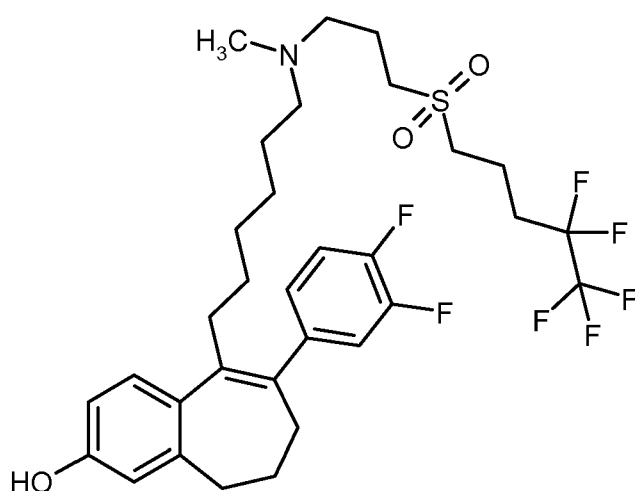
15

pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 62 mg (38% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.15 (m, 4H), 1.17-1.30 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.02-2.43 (m, 14H), 2.61 (t, 2H), 2.64-2.76 (m, 4H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 6.67-6.79 (m, 5H), 7.14 (d, 1H).

### Beispiel 17

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



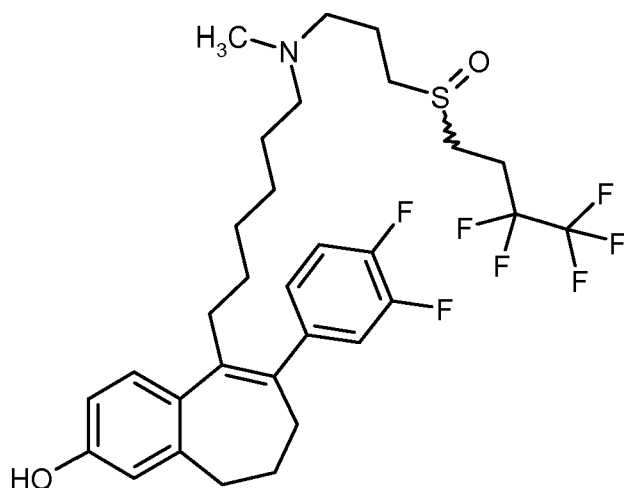
150 mg (0.35 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 143.3 mg (0.52 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

Es wurden 162.5 mg (72% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.26 (m, 6H), 1.30-1.40 (m, 2H), 2.03-2.41 (m, 12H), 2.42-2.49 (m, 5H), 2.61 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.14 (mc, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.94 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H).

### Beispiel 18

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 147.3 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

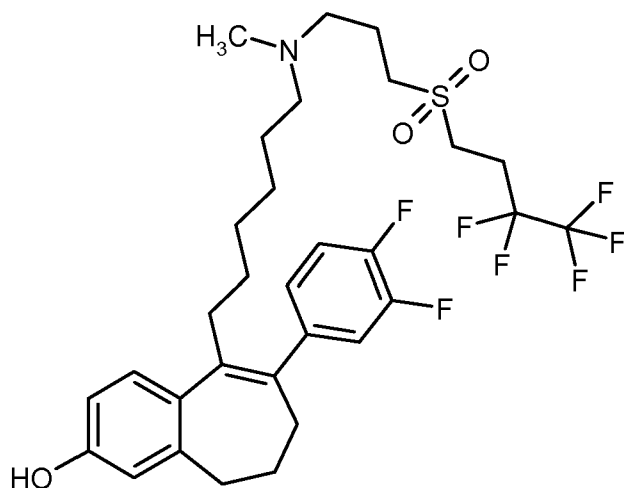
5 Es wurden 133 mg (46% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.00-1.10 (m, 4H), 1.11-1.17 (m, 2H), 1.21-1.28 (m, 2H), 1.76 (mc, 2H), 1.98 (t, 2H), 2.05 (mc, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (mc, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.52-2.69 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 3.08 (ddd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.06 (mc, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.40 (mc, 1H), 9.33 (s, 1H).

10

### Beispiel 19

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



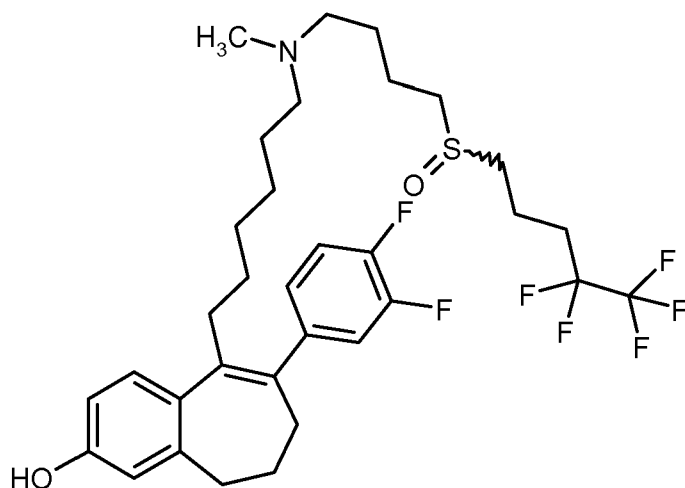
15 200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 156.2 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 174.6 mg (60% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.00-1.17 (m, 6H), 1.23 (mc, 2H), 1.80 (mc, 2H), 1.97 (t, 2H), 2.01-2.11 (m, 5H), 2.17 (mc, 2H), 2.28-2.38 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.21 (mc, 2H), 3.44 (mc, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.07 (mc, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.41 (mc, 1H), 9.34 (s, 1H).

5

### Beispiel 20

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

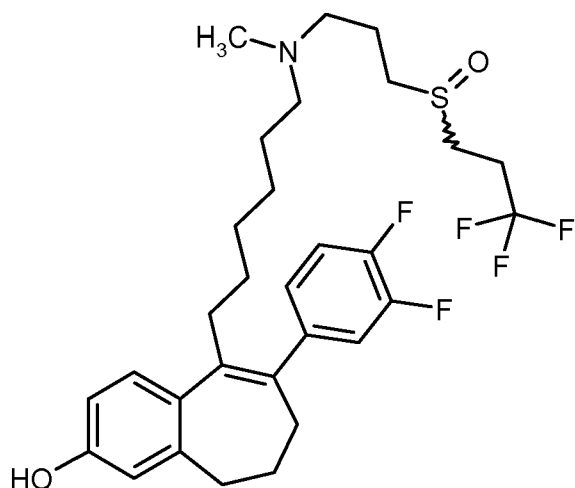


10 200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 162.8 mg (0.55 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 207.2 mg (66% d. Th.) Produkt isoliert.

15 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.99-1.17 (m, 6H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.91 (quin, 2H), 1.97 (t, 2H), 2.01-2.11 (m, 5H), 2.16 (mc, 2H), 2.22-2.44 (m, 6H), 2.54 (t, 2H), 2.65-2.77 (m, 3H), 2.80-2.88 (mc, 1H), 6.63-6.68 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.41 (mc, 1H), 9.32 (s, 1H).

### Beispiel 21

20 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 119.8 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

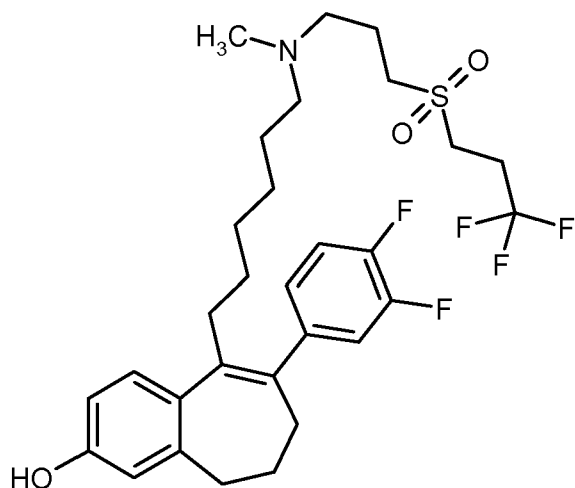
5 Es wurden 171.1 mg (65% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.00-1.18 (m, 6H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.01-2.25 (m, 7H), 2.38-2.43 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.60-2.73 (m, 3H), 2.75-2.86 (m, 2H), 3.02 (ddd, 1H), 6.63-6.68 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.41 (mc, 1H), 9.33 (s, 1H).

10

### Beispiel 22

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



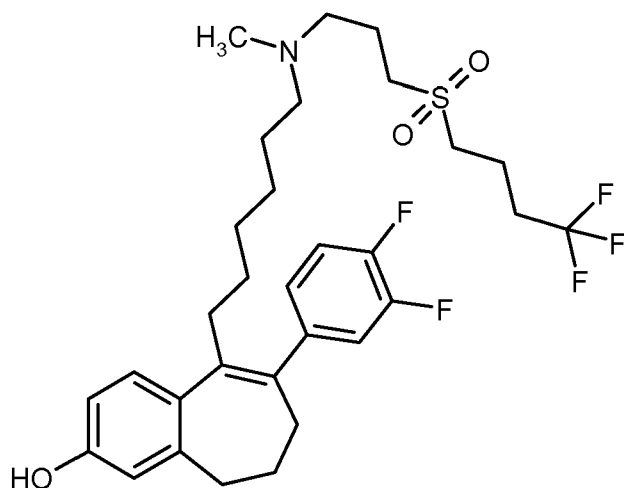
15 200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 128.6 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 135.1 mg (50% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.99-1.18 (m, 6H), 1.20-1.29 (m, 2H), 1.81 (mc, 2H), 1.97 (t, 2H), 2.05 (mc, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.20 (mc, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.18 (mc, 2H), 3.40 (mc, 2H), 6.63-6.69 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.41 (mc, 1H), 9.33 (s, 1H).

5

### Beispiel 23

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

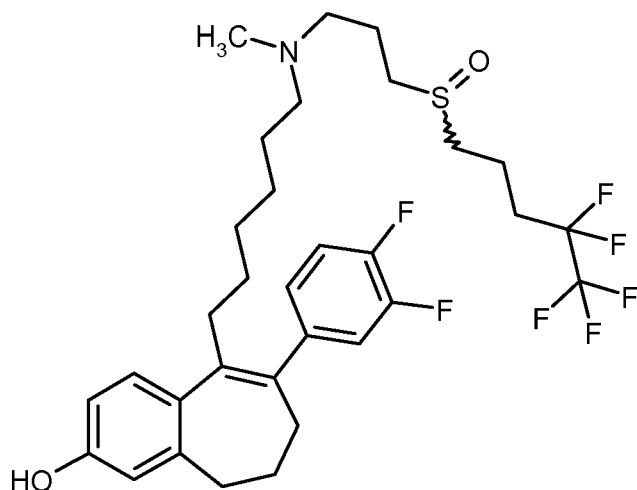


10 200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 136.3 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 140.1 mg (51% d. Th.) Produkt isoliert.

15 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.99-1.17 (m, 6H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.76 (mc, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.97 (t, 2H), 2.01-2.11 (m, 5H), 2.16 (mc, 2H), 2.28-2.46 (m, 6H), 2.54 (t, 2H), 3.08 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.41 (mc, 1H), 9.35 (s, 1H).

### Beispiel 24

20 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 155.1 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

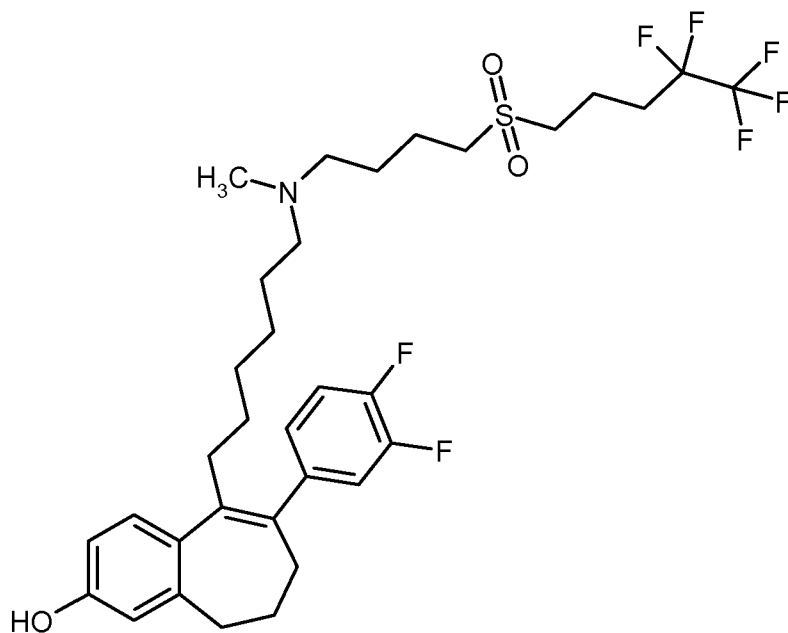
5 Es wurden 270 mg (92% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.00-1.17 (m, 6H), 1.27 (mc, 2H), 1.78 (mc, 2H), 1.90 (quin, 2H), 1.97 (t, 2H), 2.05 (quin, 2H), 2.08-2.45 (m, 8H), 2.54 (t, 2H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.28 (ddd, 1H), 7.42 (mc, 1H), 9.35 (s, 1H).

10

### Beispiel 25

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



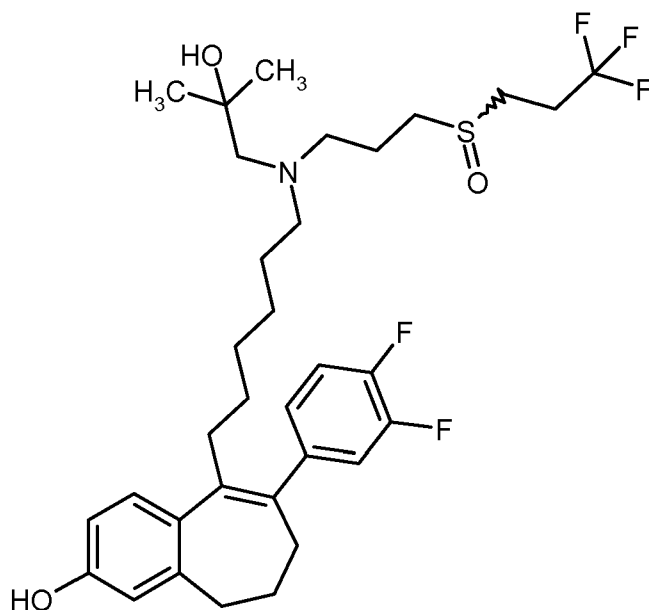
15 200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 171.6 mg (0.55 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 301 mg (98% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.00-1.18 (m, 6H), 1.28 (mc, 2H), 1.53 (mc, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 4H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 8H), 2.54 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.21 (t, 2H), 6.63-6.68 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.41 (mc, 1H), 9.33 (s, 1H).

### Beispiel 26

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



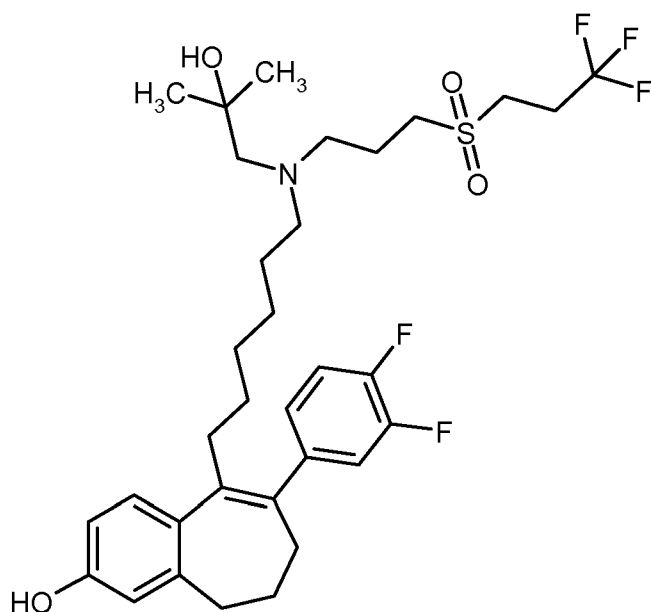
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 151.8 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl} amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 62.9 mg (22% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.28 (m, 14H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 4H), 2.27-2.45 (m, 6H), 2.53-2.86 (m, 8H), 2.86-2.95 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

### Beispiel 27

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

118



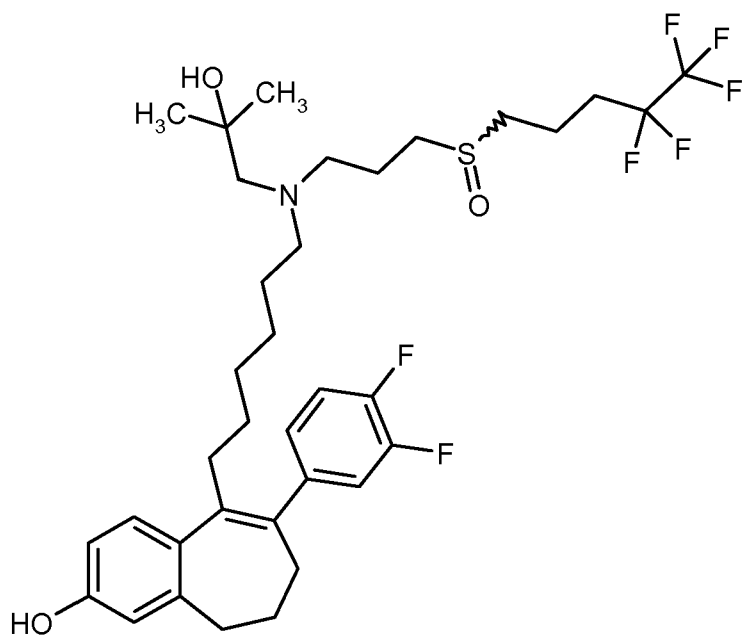
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 160.6 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 41.4 mg (14% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.38 (m, 14H), 1.91-2.18 (m, 6H), 2.28-2.47 (m, 6H), 2.54-2.80 (m, 6H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 6.70-6.79 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H).

10

### Beispiel 28

8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

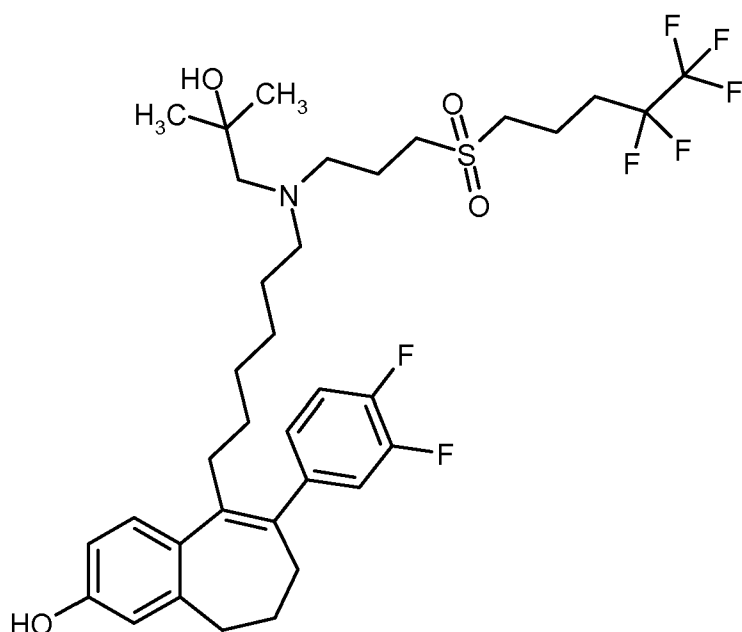


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 187.1 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 64.7 mg (20% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.29 (m, 14H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.02-2.42 (m, 14H), 2.53-2.99 (m, 8H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

### Beispiel 29

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

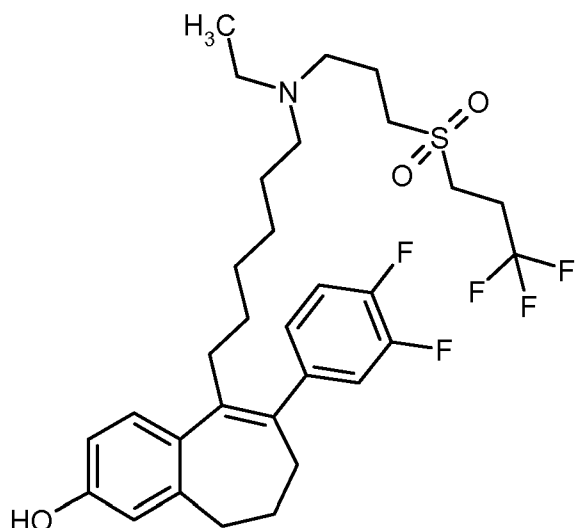


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 195.9 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 61 mg (18% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.32 (m, 14H), 1.89-2.45 (m, 16H), 2.53-2.69 (m, 4H), 2.98-3.11 (m, 4H), 6.70-6.79 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H).

### Beispiel 30

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(ethyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



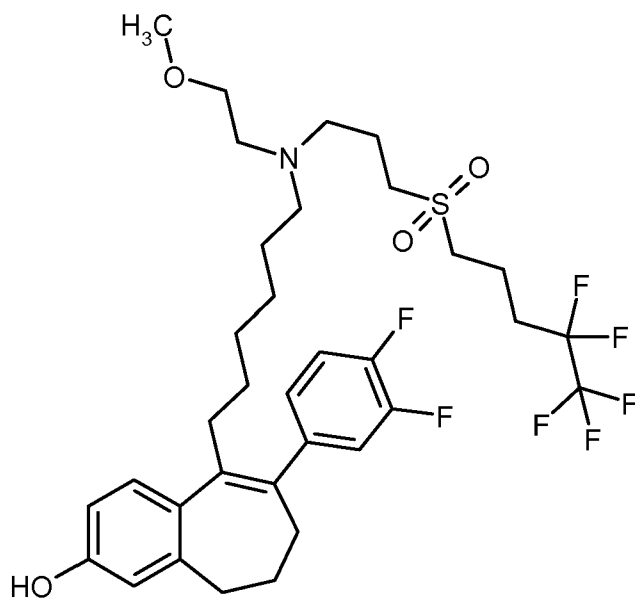
200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 136.3 mg (0.55 mmol) N-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt.

5 Es wurden 144 mg (51% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01 (t, 3H), 1.05-1.34 (m, 8H), 1.93-2.17 (m, 6H), 2.29-2.41 (m, 4H), 2.48-2.76 (m, 8H), 3.12 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.69-6.78 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H).

### 10 Beispiel 31

8-(3,4-Difluorphenyl)-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 (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.1 mg (0.28 mmol) N-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-

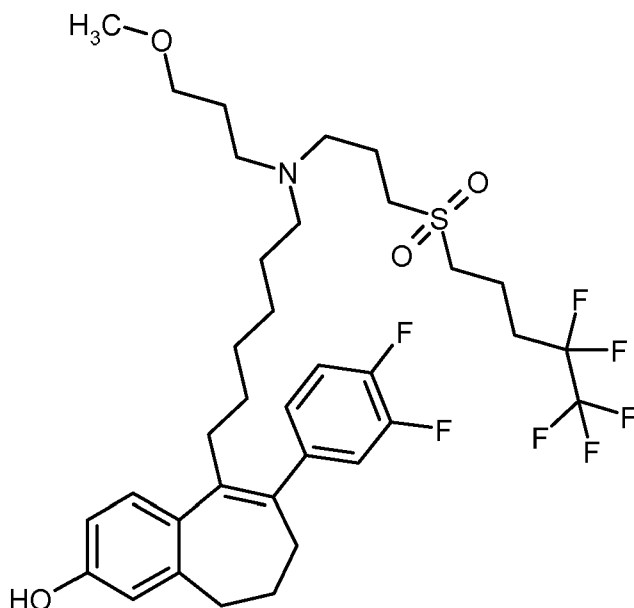
15

1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 50 mg (31% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.33 (m, 8H), 1.96-2.40 (m, 12H), 2.46 (mc, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 4H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H).

### Beispiel 32

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

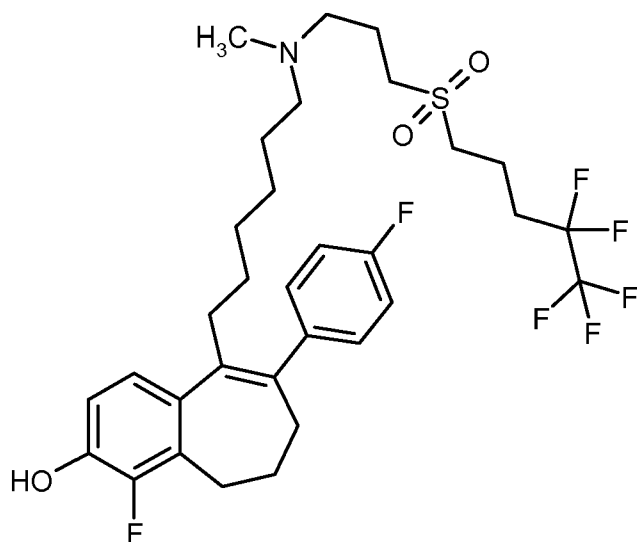


100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98 mg (0.28 mmol) 3-Methoxy-N-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 54 mg (33% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.33 (m, 8H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.99-2.45 (m, 14H), 2.54-2.77 (m, 6H), 3.09 (mc, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H).

### Beispiel 33

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

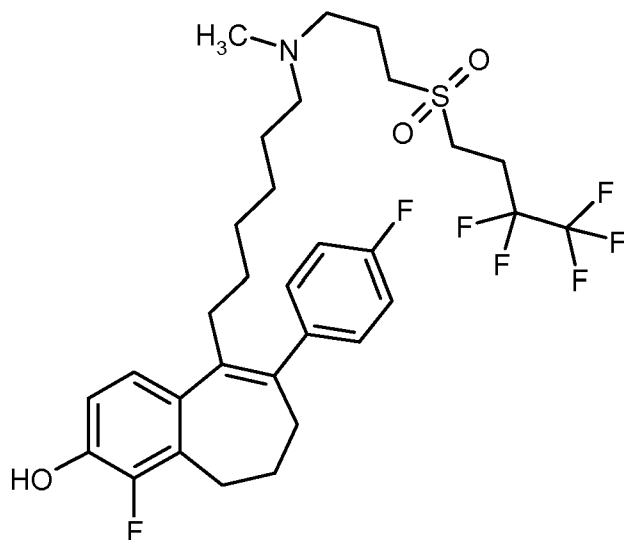


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 163.9 mg (0.55 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels Kiesel 60 (Laufmittel: 5 Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es wurden 156 mg (51% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.37 (m, 8H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.04-2.38 (m, 15H), 2.42 (t, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 4H), 6.88 (t, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 34

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

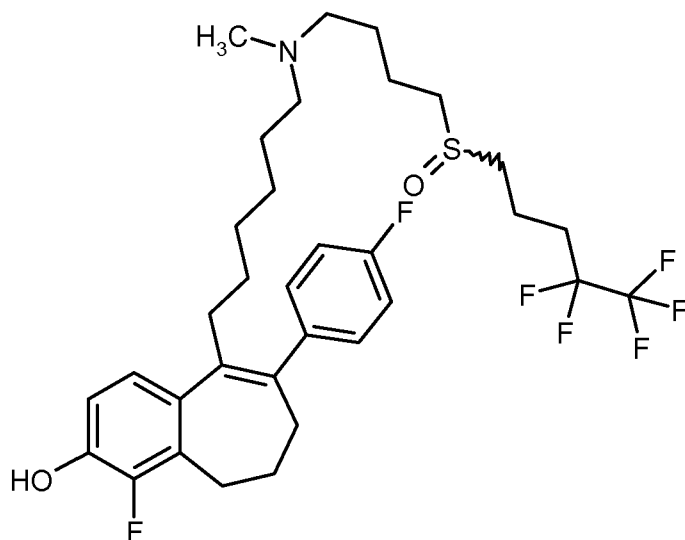


100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 78.1 mg (0.28 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propan-1-amin 15 entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 60 mg (41% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 2.02-2.17 (m, 6H), 2.27-2.44 (m, 7H), 2.52-2.77 (m, 6H), 3.17 (mc, 2H), 3.24 (mc, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H).

### 5 Beispiel 35

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



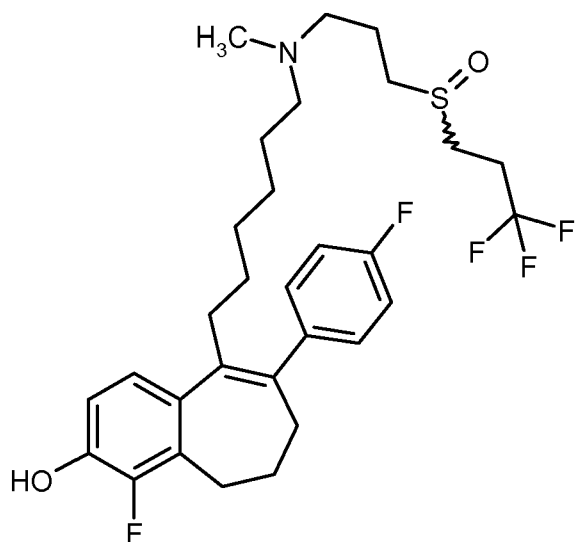
100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 81.4 mg (0.28 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 46 mg (31% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.64-1.91 (m, 4H), 2.02-2.49 (m, 15H), 2.50-2.87 (m, 8H), 6.82-6.96 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H).

15

### Beispiel 36

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



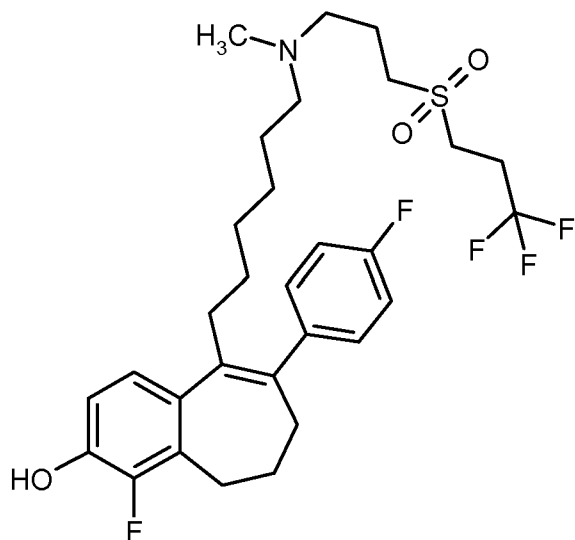
100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 59.9 mg (0.28 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 46 mg (35% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.27-2.44 (m, 7H), 2.54-2.99 (m, 10H), 6.87 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 37

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



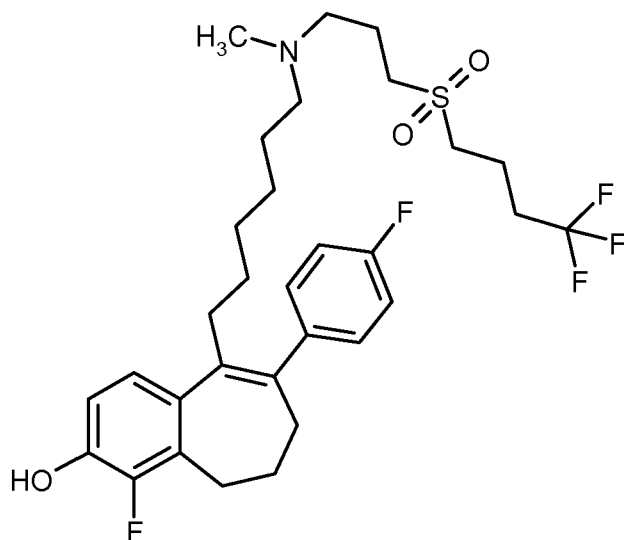
100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 64.3 mg (0.28 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 44 mg (33% d. Th.) Produkt isoliert.

15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.26-1.41 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 6H), 2.26-2.45 (m, 7H), 2.59-2.78 (m, 6H), 3.10-3.26 (m, 4H), 6.87 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

### 5 Beispiel 38

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

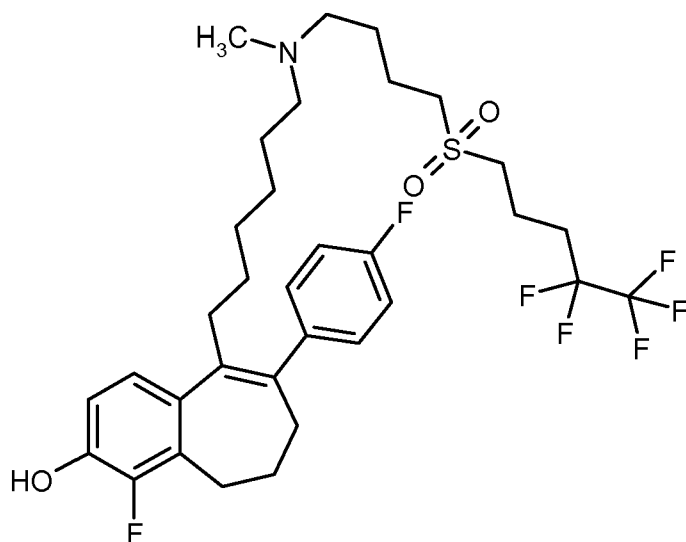


100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 68.2 mg (0.28 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 41 mg (30% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 8H), 2.23-2.48 (m, 9H), 2.72 (t, 4H), 3.09 (q, 4H), 6.87 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H).

### Beispiel 39

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



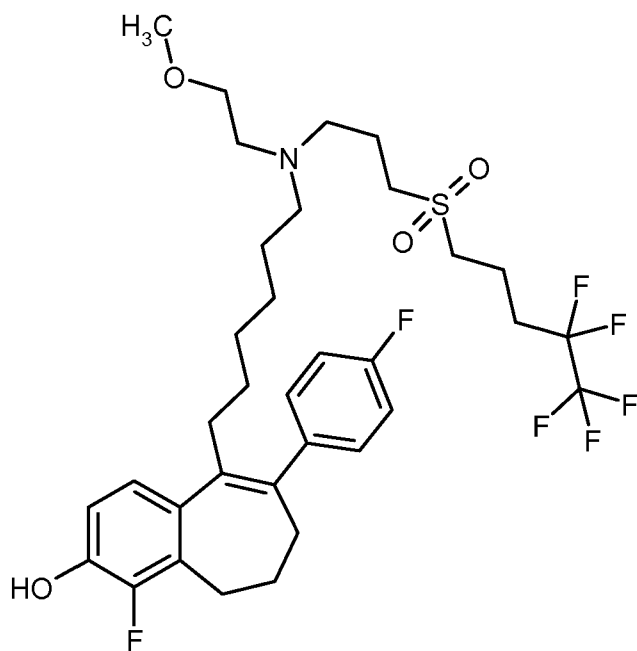
100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 72 mg (0.28 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 18.3 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 6H), 2.24-2.44 (m, 9H), 2.55 (mc, 2H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 6.87 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 40

4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-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 (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.1 mg (0.28 mmol) N-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-

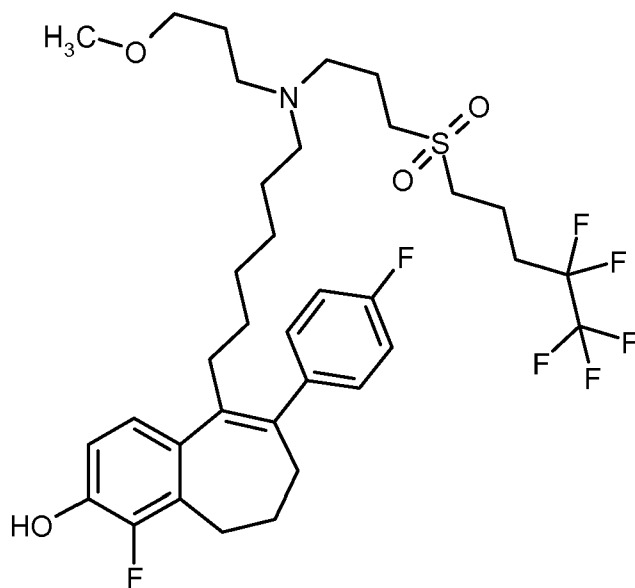
15 ol wurden mit 94.1 mg (0.28 mmol) N-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 14.2 mg (9% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.29 (m, 8H), 1.93 (mc, 2H), 2.04-2.38 (m, 12H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H).

#### Beispiel 41

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

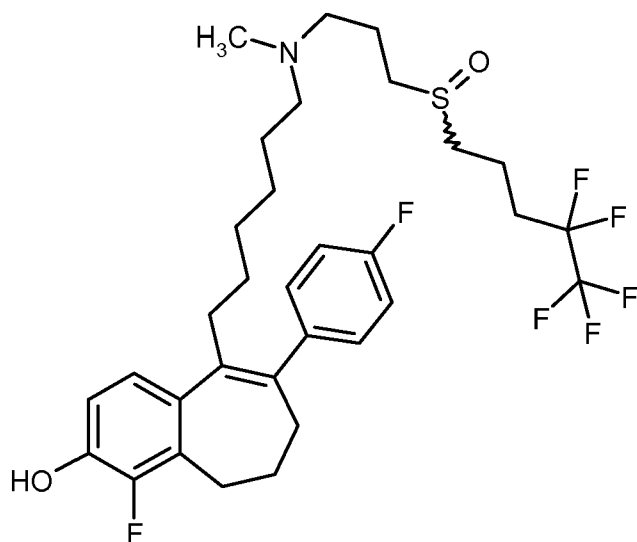


100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98 mg (0.28 mmol) 3-Methoxy-N-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es wurden 33.5 mg (21% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.31 (m, 8H), 1.68 (quin, 2H), 1.98 (quin, 2H), 2.05-2.38 (m, 12H), 2.51 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H).

#### Beispiel 42

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



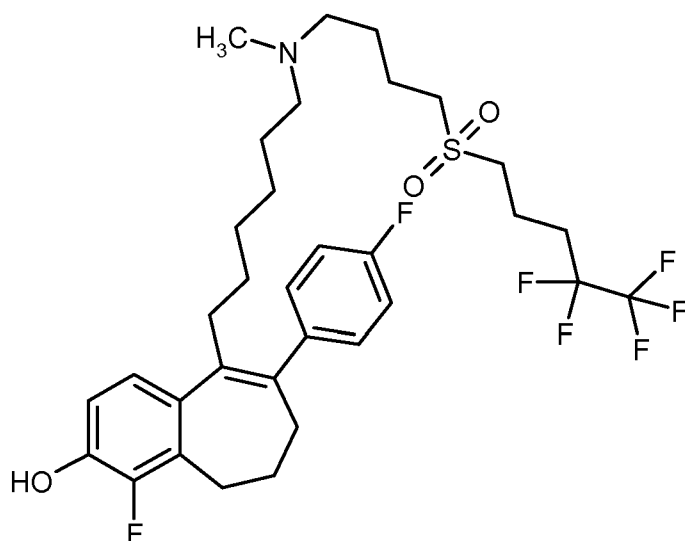
150 mg (0.34 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 116.3 mg (0.41 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 96 mg (44% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.23 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 2H), 2.00-2.46 (m, 17H), 2.62-2.86 (m, 8H), 6.86 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H).

### Beispiel 43

10 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



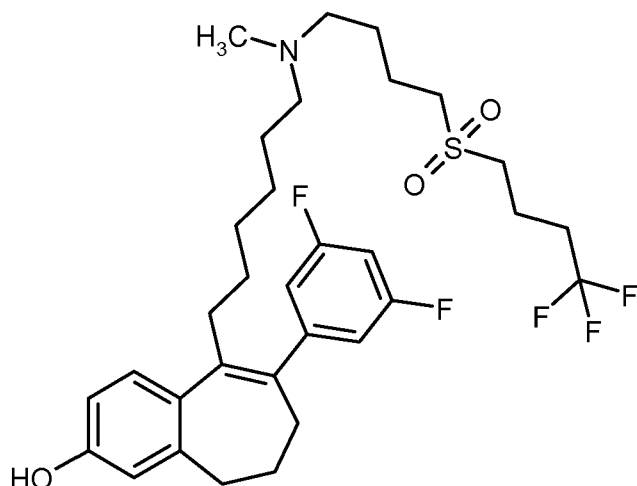
150 mg (0.34 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 128.7 mg (0.41 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

Es wurden 110.4 mg (48% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.22 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.02-2.37 (m, 10H), 2.41 (s, 3H), 2.49 (mc, 2H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.06 (q, 4H), 6.85 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H).

#### 5 Beispiel 44

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

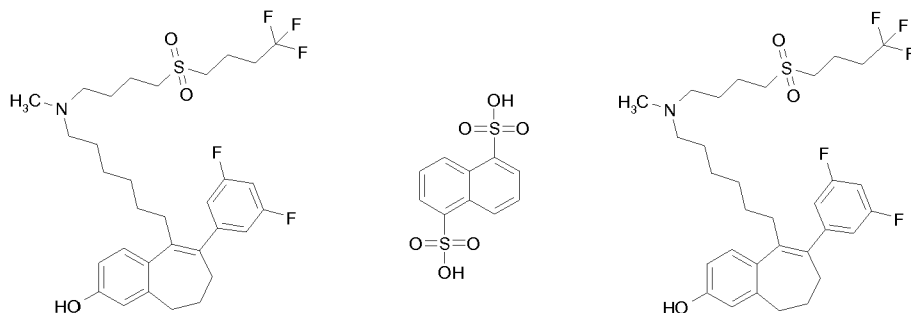


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 144.1 mg (0.55 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (HPLC-Methode 2, danach mit XBridge C18, 5μ, 150 x 19 mm, 25 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.2% Ammoniak-Acetonitril 40:60, 0-1 Minute; 40:60 -> 0:100, 1-11 Minuten; 0:100, 11-15 Minuten) gereinigt. Es wurden 52 mg (18% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.34 (m, 8H), 1.59 (quin, 2H), 1.85 (mc, 2H), 2.03-2.24 (m, 11H), 2.26-2.40 (m, 6H), 2.61 (t, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 6.66-6.79 (m, 5H), 7.15 (d, 1H).

#### Beispiel 44a

Naphtalin-1,5-disulfonsäuresalz (2:1) von 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



500 mg (0.81 mmol) 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol (Beispiel 44) wurden in Ethanol (10 mL) gelöst und mit Toluol (10 mL) und dann mit einer Lösung von Naphthalin-1,5-disulfonsäure (234 mg, 0.812 mmol) in Wasser (1 mL) versetzt. Die Lösung wurde in einem offenen Rundkolben bei Raumtemperatur gerührt und langsam verdampfen gelassen. Bei einer Lösungsrestmenge von ungefähr 20% wurde die gebildete kristalline Verbindung abfiltriert, mit einer kleinen Menge einer Toluol/Ethanol-Lösung (1/1) gewaschen und dann einige Tage an der Luft und anschließend kurz unter Hochvakuum getrocknet. Es wurden 470 mg (38%) des 2:1-Naphthalin-1-5-disulfonsäuresalzes erhalten.

10 Die NMR-, LCMS-, IR-, DSC-, TGA-, PLM- und Elementaranalysedaten sind nachstehend aufgeführt. Gemäß Elementaranalyse enthält die Verbindung 1 Moläquivalent Wasser. Das Salz schmilzt bei 186°C ( $\Delta H = 60 \text{ J/g}$ ), was potenzielle Verarbeitungsvorteile (Mahlen, Tablettieren) gegenüber der Beispiolverbindung 44, die bei 71°C schmilzt ( $\Delta H = 65 \text{ J/g}$ ), bieten könnte.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.4 (bs, 2H), 8.95 (bs, 2H), 8.84 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.15 (m, 4H), 6.96 (d, 4H), 6.67 (m, 4H), 3.20 (m, 8H), 3.07 (bm, 2H), 2.95 (bm, 4H), 2.86 (bm, 2H), 2.68 (d, 6H), 2.55 (t, 4H), 2.45 (m, 8H), 2.34 (t, 4H), 2.05 (m, 4H), 1.95 (t, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.70 (m, 8H), 1.47 (m, 4H), 1.16-1.10 (m, 8H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 162.2 (dd), 156.1, 147.6 (t), 143.8, 142.0, 137.9, 133.7, 130.6, 129.5, 129.0, 127.3, 127.1 (q), 123.9, 123.8, 115.3, 113.0, 111.3 (dd), 101.8 (t), 55.0, 54.2, 50.7, 50.2, 39.6 (Signal durch DMSO-d<sub>6</sub>-Signal verdeckt), 33.4, 32.3, 32.1, 31.4, 31.2, 31.0, 28.5, 25.6, 23.1, 22.1, 18.4, 14.9 (q).

LC-MS: R<sub>t</sub> = 1.30 min

MS (ESI pos): m/z 616 (M+H)<sup>+</sup>

25 LC-MS-Methode:

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50 x 1 mm; Elutionsmittel A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Elutionsmittel B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 1.5 min 10% A → 2.2 min 10% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

30 IR

IR (ATR): 3127, 2932, 2858, 1615, 1583, 1570, 1499, 1455, 1428, 1398, 1329, 1298, 1256, 1219, 1200, 1180, 1148, 1117, 1060, 1030, 985, 964, 872, 858, 826, 806, 763, 732, 713, 676, 666, 655, 609 cm<sup>-1</sup>

Differentialkalorimetrie (DSC)

Fp. 186°C,  $\Delta H = 60 \text{ J/g}$

Schmelzpunkte wurden mittels Differentialkalorimetrie ermittelt, die auf einem Gerät der Bauart Mettler-Toledo 823° DSC mit einem Autosampler TSO801RO und STAR°-Software durchgeführt wurde. Die Analysen wurden in 40- $\mu\text{L}$ -Aluminiumtiegeln mit geschlossenen Deckeln mit einem kleinen Loch (etwa 0.2 mm) durchgeführt. Das Probengewicht betrug in der Regel 1.5-3 mg. Der Wärmestrom wurde im Temperaturbereich von 30°C bis 400°C bei einer Aufheizrate von 10°C pro Minute unter einem Argonstrom von 30 mL/min gemessen.

#### Thermogravimetrische Analyse (TGA)

kein Gewichtsverlust vor dem endothermen Schmelzen

- Die thermogravimetrischen Analysen wurden auf einem Gerät der Bauart Mettler-Toledo TGA/SDTA851° TGA mit einem Autosampler TSO801RO und STAR°-Software durchgeführt. Die Analysen wurden in offenen 100- $\mu\text{L}$ -Aluminiumtiegeln durchgeführt. Das Probengewicht zu Beginn des Experiments betrug in der Regel 1.5-3 mg. Das Gewicht der Probe wurde über einen Temperaturbereich von 30°C bis 400°C bei einer Aufheizrate von 10°C pro Minute unter einem Argonstrom von 30 mL/min gemessen.

#### Polarisationslichtmikroskopie (PLM)

PLM (100x): kristallin

- Die Polarisationslichtmikroskopie wurde auf einem Polarisationslichtmikroskopie-Bildgebungssystem zur Bestimmung der Teilchengrößenverteilung der Bauart Clemex PS3 mit einem Mikroskop der Bauart Leica DM mit 50X-, 100X-, 200X- und 500X-Linsen, einer hochauflösenden Monochrom-Digitalkamera mit 1600x1200 Pixeln und einer durch eine Clemex-ST-2000-Steuerung gesteuerten motorisierten X-Y-Bühne von Marzhauser durchgeführt. Zur Probenmessung wurde eine kleine Menge von kristallinem Material in einem Tropfen Öl suspendiert auf einen Objektträger (76x26mm) aufgebracht, wonach die Suspension mit einem Deckglas (22x40mm) abgedeckt wurde.

#### Elementaranalyse:

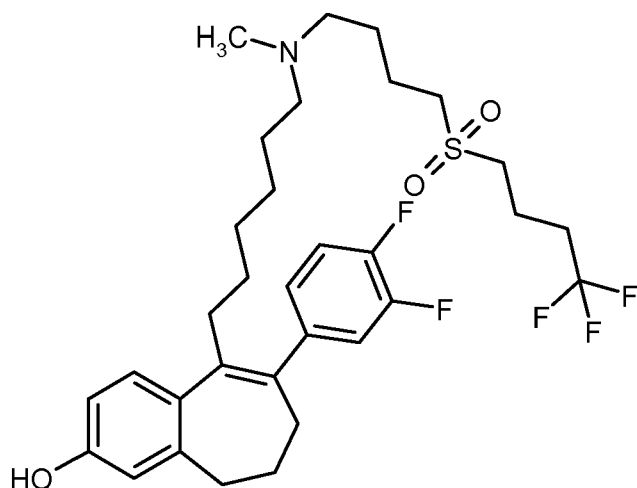
Anal. Berechnet für 2 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$ ) +  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6\text{S}_2$  +  $\text{H}_2\text{O}$ : %C 57.80, %H 6.16, %N 1.82.

Gefunden: %C 57.7, %H 6.0, %N 1.9.

Die Elementaranalysen wurden gemäß DIN-ISO 17025 durchgeführt.

#### **Beispiel 45**

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

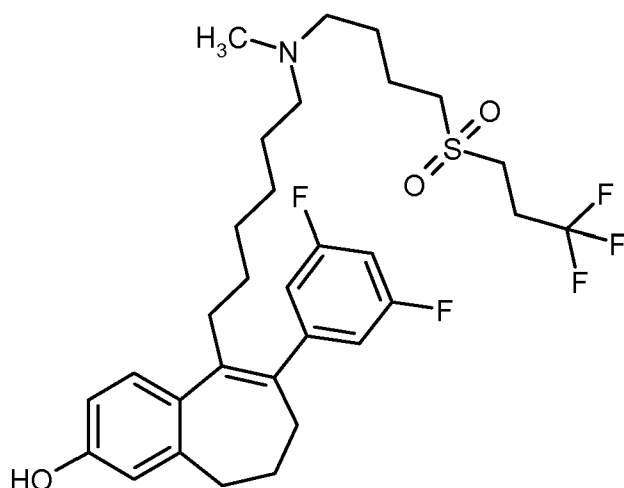


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 144.1 mg (0.55 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (HPLC-Methode 2, 5 XBridge C18, 5 $\mu$ , 150 x 19 mm, 25 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.2% Ammoniak-Acetonitril 40:60, 0-1 Minute; 40:60 -> 0:100, 1-11 Minuten; 0:100, 11-15 Minuten) gereinigt. Es wurden 48 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>):  $\delta$  = 1.05-1.35 (m, 8H), 1.60 (quin, 2H), 1.85 (mc, 2H), 2.02-2.25 (m, 11H), 2.26-2.39 (m, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.98-3.07 (m, 4H), 6.68-6.75 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 10 7.04 (ddd, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H).

#### Beispiel 46

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

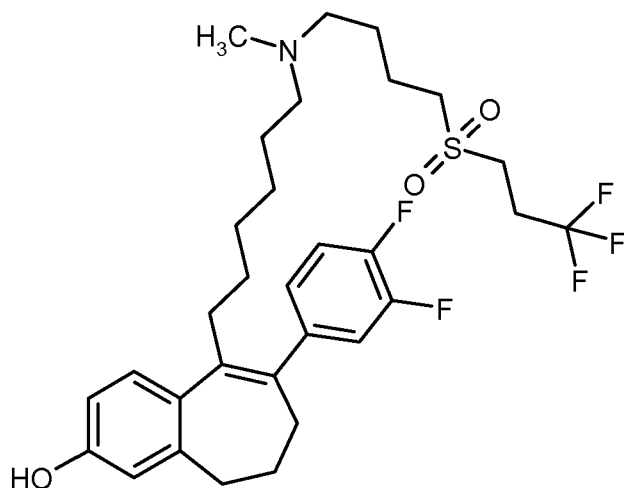


15 130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 88.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 113 mg (62% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.27 (m, 6H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.74-1.99 (m, 4H), 2.00-2.15 (m, 4H), 2.36 (t, 2H), 2.41-2.77 (m, 11H), 3.11 (t, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 6.63-6.80 (m, 5H), 7.11 (d, 1H).

#### 5 Beispiel 47

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

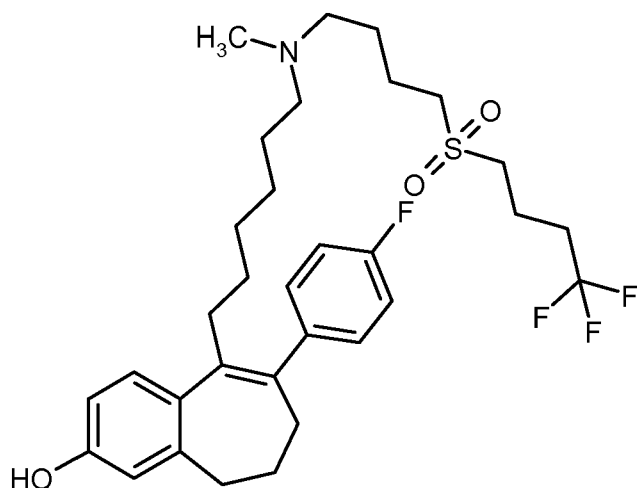


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 88.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 130 mg (68% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.77 (quin, 2H), 1.91 (quin, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.34 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (mc, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 3.09 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H).

#### Beispiel 48

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



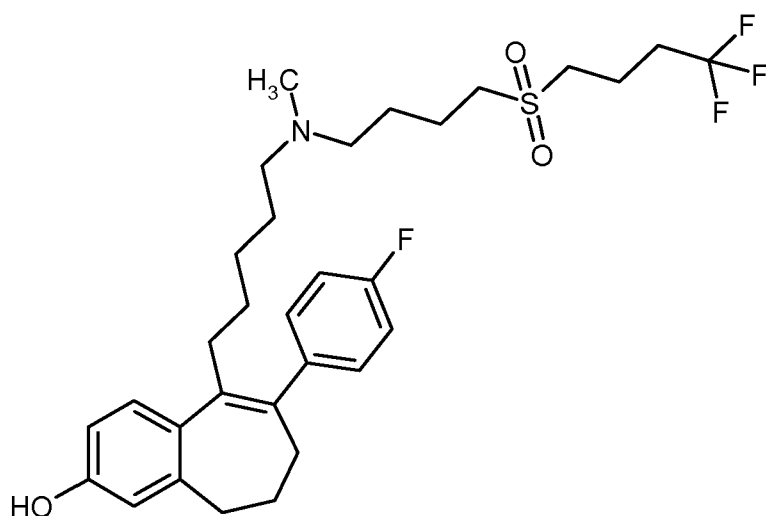
126 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.7 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Das Produkt wurde in Dichlormethan gelöst, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 105 mg (58% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.35 (m, 8H), 1.58 (quin, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.02-2.41 (m, 17H), 2.61 (t, 2H), 2.96-3.06 (m, 4H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

#### Beispiel 49

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



130.4 mg (0.32 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 101.4 mg (0.39 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

Das Produkt wurde in Dichlormethan gelöst, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung

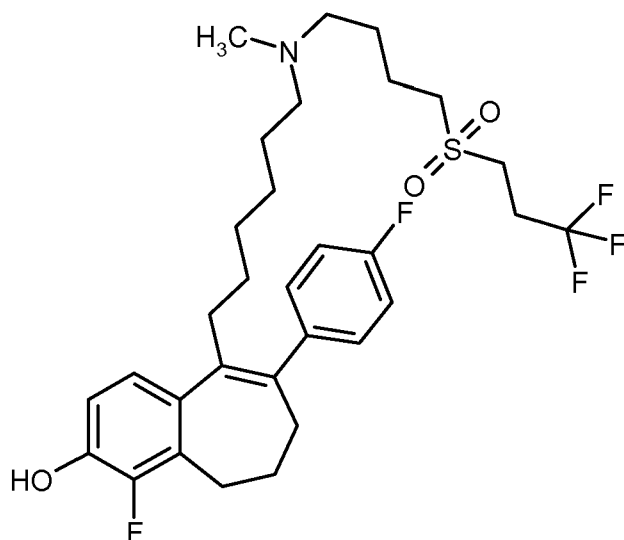
und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 98 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.02-1.35 (m, 6H), 1.57 (quin, 2H), 1.83 (mc, 2H), 2.01-2.41 (m, 17H), 2.60 (mc, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 6.65-6.71 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

5

### Beispiel 50

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

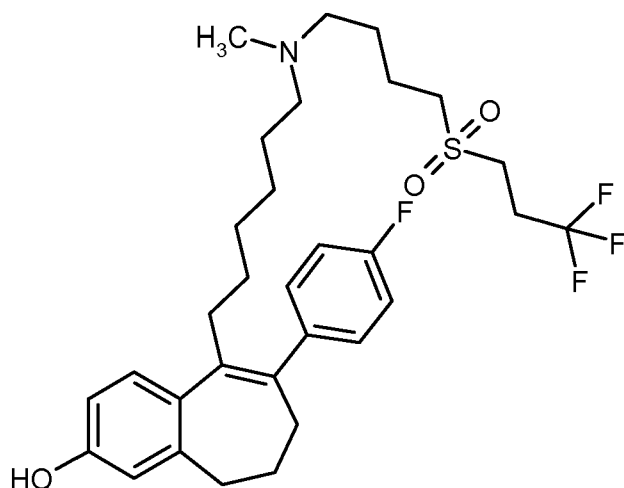


10 130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 88.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 115 mg (63% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 2H),  
 15 1.91 (quin, 2H), 2.01-2.16 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 5H), 2.44 (mc, 2H), 2.54-2.77 (m, 6H), 3.10 (mc, 2H), 3.19 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

### Beispiel 51

20 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



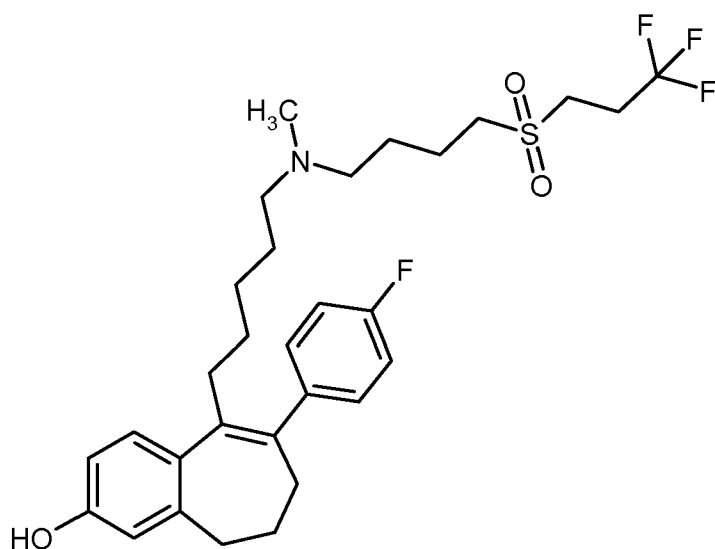
122 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 86.7 mg (0.35 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 110 mg (64% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.76 (quin, 2H), 1.91 (quin, 2H), 2.01-2.17 (m, 4H), 2.29-2.48 (m, 7H), 2.53-2.76 (m, 6H), 3.09 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H).

## 10 Beispiel 52

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



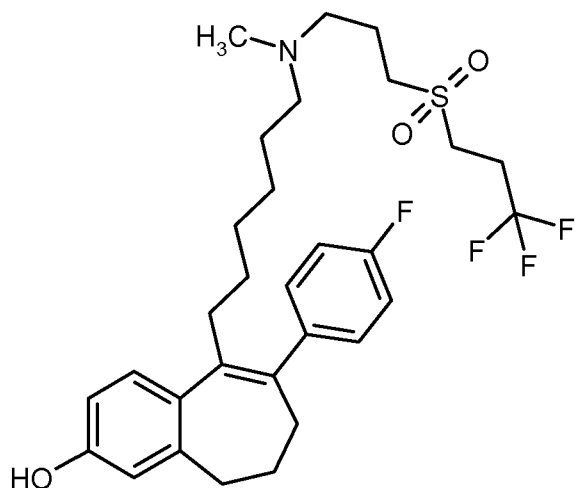
122 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 89.8 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

15 Es wurden 118 mg (68% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.27 (m, 4H), 1.41 (mc, 2H), 1.69-1.95 (m, 4H), 1.99-2.17 (m, 4H), 2.34 (mc, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (mc, 2H), 2.53-2.75 (m, 6H), 3.07 (mc, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H).

### 5 Beispiel 53

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

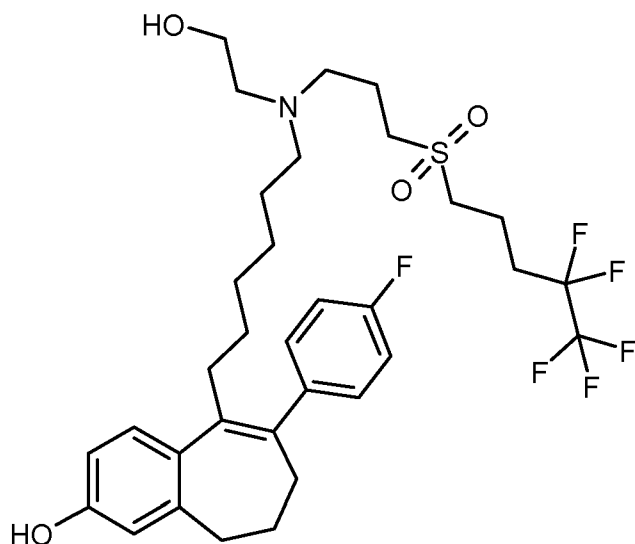


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol  
 10 wurden mit 87.2 mg (0.37 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin  
 entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.  
 Es wurden 93.2 mg (53% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 2.01-2.20 (m, 6H), 2.29-2.44 (m, 7H), 2.56-2.77 (m, 6H), 3.11-3.27 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.10-7.23  
 15 (m, 3H).

### Beispiel 54

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



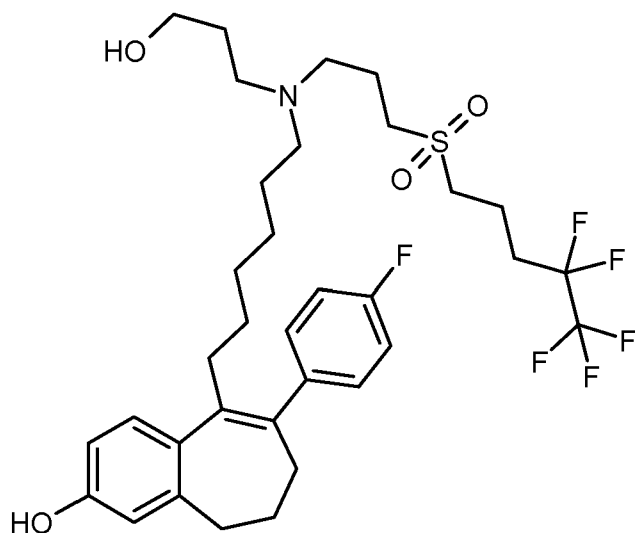
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 122.3 mg (0.37 mmol) 2-((3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl)amino)ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 78.4 mg (38% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.00-1.38 (m, 8H), 2.01-2.41 (m, 12H), 2.52 (mc, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.79 (mc, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.06-3.16 (m, 4H), 3.71 (mc, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H).

## 10 Beispiel 55

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

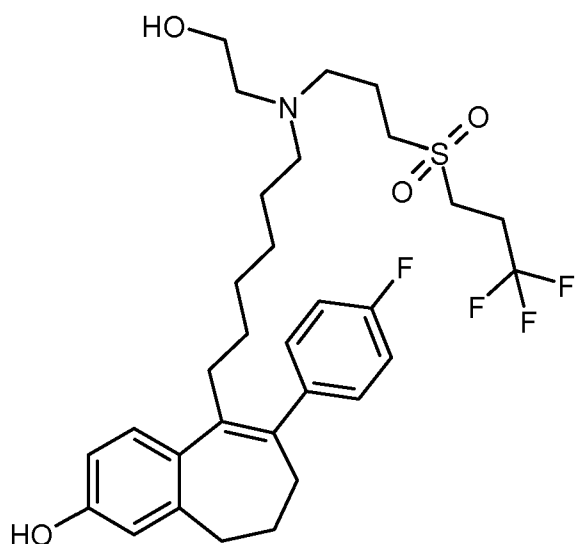


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 127.6 mg (0.37 mmol) 3-((3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl)amino)propan-1-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 85.8 mg (41% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.39 (m, 8H), 1.77 (mc, 2H), 2.02-2.41 (m, 12H), 2.50 (mc, 2H), 2.60 (mc, 2H), 2.77-2.90 (m, 4H), 3.12 (mc, 4H), 3.74 (t, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H).

### 5 Beispiel 56

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

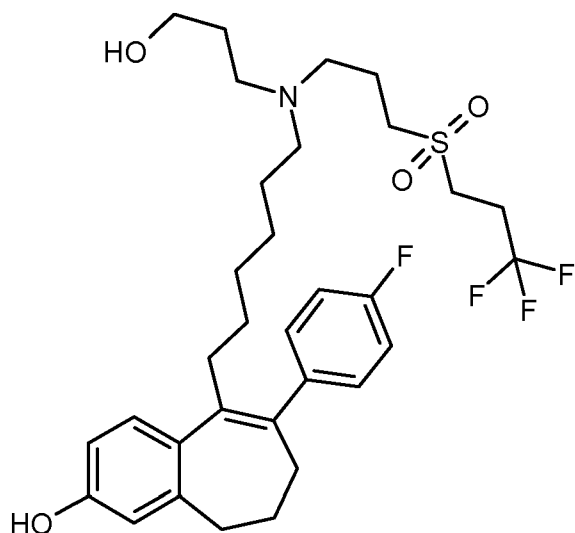


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98.4 mg (0.37 mmol) 2-({3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 75.6 mg (40% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.39 (m, 8H), 2.00-2.23 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.51-2.77 (m, 6H), 2.85 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.13-3.31 (m, 4H), 3.75 (t, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.10-7.21 (m, 3H).

### Beispiel 57

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



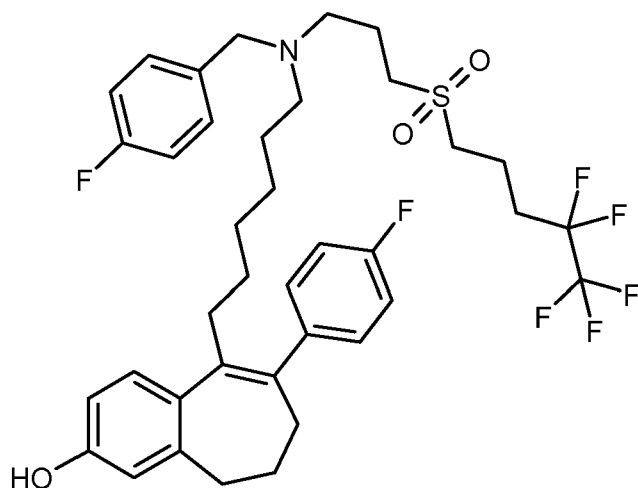
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 103.6 mg (0.37 mmol) 3-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino)propan-1-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 79.7 mg (42% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.38 (m, 8H), 1.70-1.83 (m, 2H) 2.02-2.21 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.47 (mc, 2H), 2.55-2.90 (m, 8H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (mc, 2H), 3.74 (t, 2H), 6.71-6.81 (m, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H).

#### 10 Beispiel 58

9-{6-[(4-Fluorbenzyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

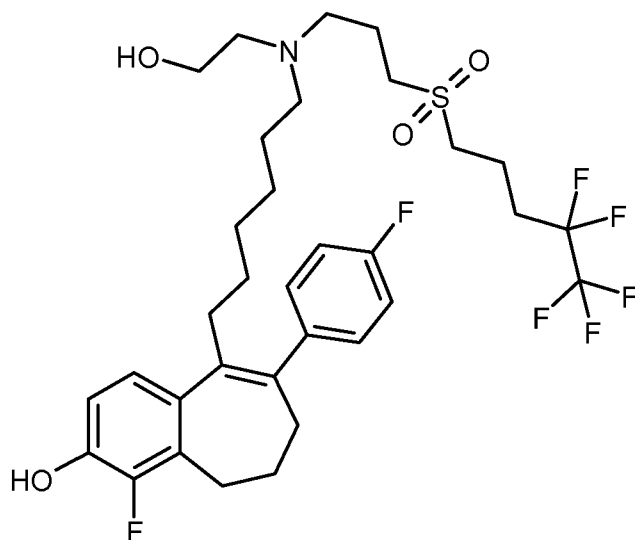


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 146.3 mg (0.37 mmol) N-(4-Fluorbenzyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 15.6 mg (7% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.33 (m, 8H), 1.90 (mc, 2H), 2.03-2.20 (m, 6H), 2.21-2.42 (m, 6H), 2.48 (t, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.95-7.07 (m, 4H), 7.14-7.24 (m, 5H).

## 5 Beispiel 59

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

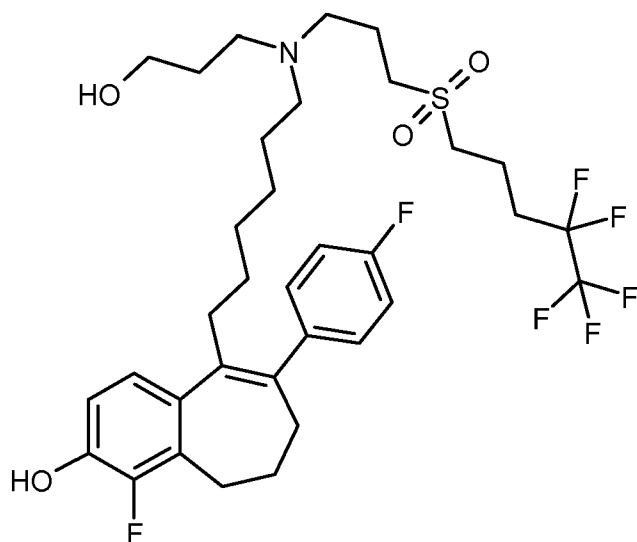


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 117.3 mg (0.36 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 48.1 mg (24% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.24 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 2.03-2.39 (m, 12H), 2.54 (mc, 2H), 2.67-2.79 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.69 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.19 (m, 2H).

## Beispiel 60

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



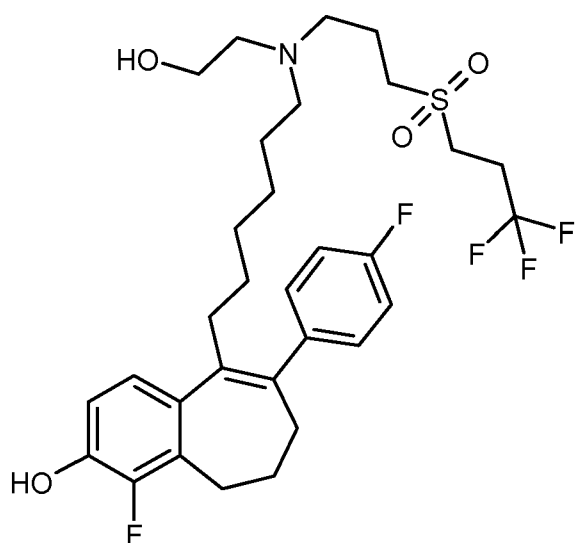
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 122.3 mg (0.36 mmol) 3-(3-(3,3,3-Pentafluorpropyl)sulfonyl)propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 56.6 mg (27% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.32 (m, 2H), 1.75 (mc, 2H), 2.01-2.39 (m, 12H), 2.50 (mc, 2H), 2.66-2.85 (m, 6H), 3.10 (mc, 4H), 3.75 (t, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.18 (m, 2H).

10

### Beispiel 61

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



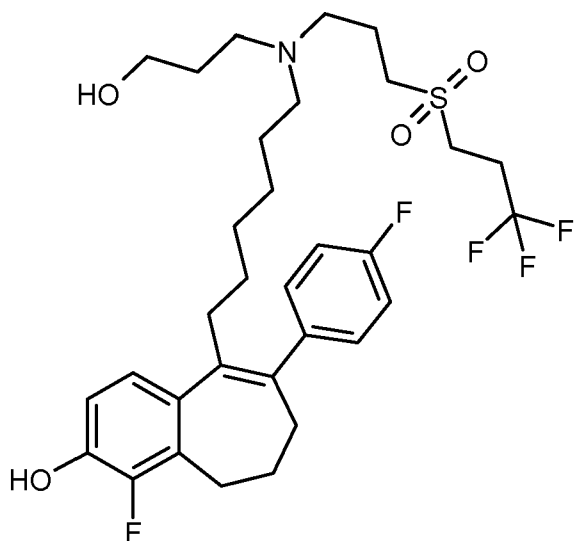
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.3 mg (0.36 mmol) 2-(3-(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl)propyl}amino)ethanol

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 22.7 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 2.03-2.19 (m, 6H), 2.34 (t, 2H), 2.55 (mc, 2H), 2.60-2.80 (m, 6H), 2.84 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.23 (mc, 2H), 3.69 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (tt, 2H), 7.19 (m, 2H).

### Beispiel 62

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

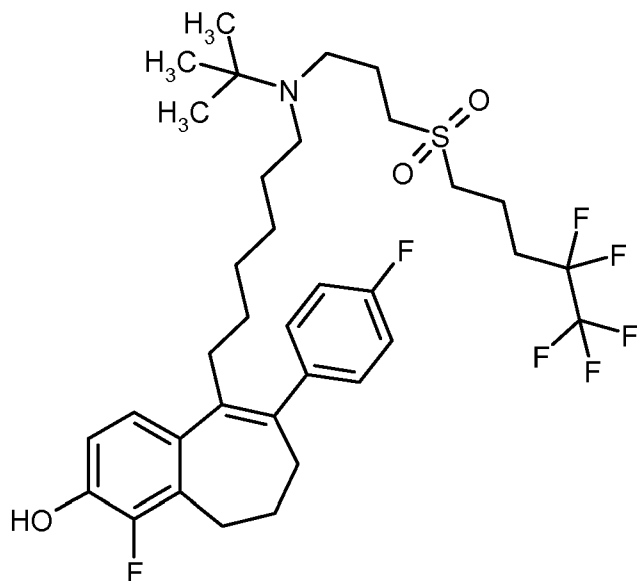


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 99.4 mg (0.36 mmol) 3-({3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)propan-1-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 33 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.37 (m, 8H), 1.73 (mc, 2H), 2.02-2.17 (m, 6H), 2.34 (t, 2H), 2.44 (mc, 2H), 2.60-2.80 (m, 8H), 3.12 (t, 2H), 3.23 (mc, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H).

### Beispiel 63

9-[6-(tert-Butyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



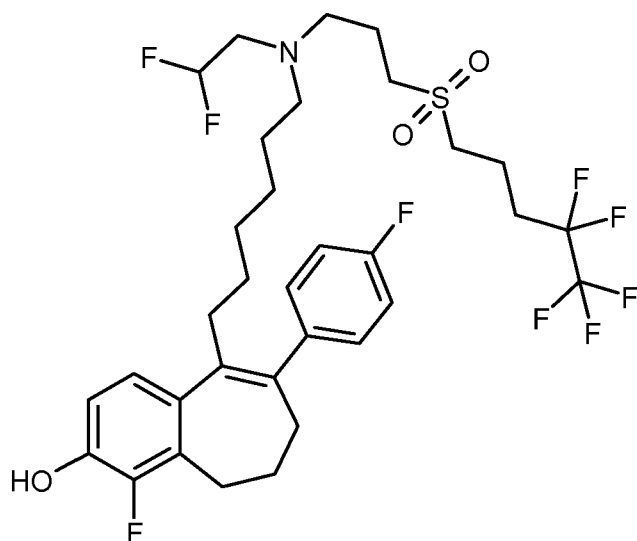
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 121.6 mg (0.36 mmol) N-tert-Butyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin in 6.7 mL Acetonitril entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt, wobei jedoch nicht bei 85 °C gerührt wurde, sondern bei 180 °C 15 Minuten mit 250 Watt in der Mikrowelle behandelt wurde. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 50 mg (24% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.23 (m, 15H), 1.35 (m, 2H), 1.99-2.38 (m, 12H), 2.47 (mc, 2H), 2.69-2.79 (m, 4H), 3.09 (mc, 4H), 6.90 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (tt, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H).

10

#### Beispiel 64

9-{6-[(2,2-Difluorethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



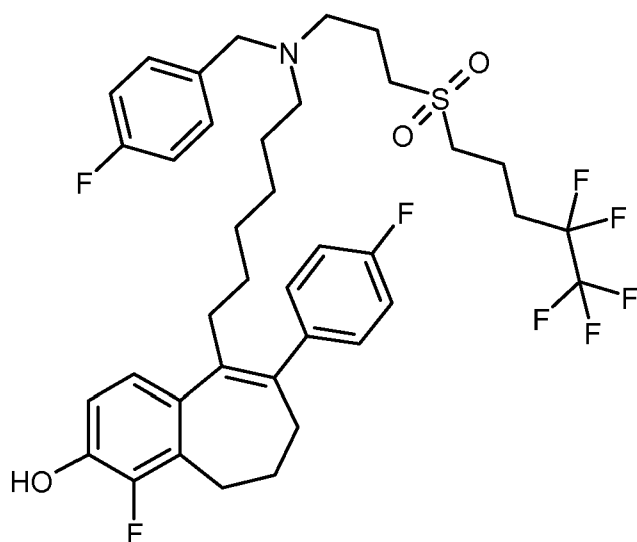
100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95.7 mg (0.28 mmol) N-(2,2-Difluorethyl)-3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin in 4 mL Acetonitril entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt, wobei jedoch nicht bei 85 °C gerührt wurde, sondern bei 200 °C 15 Minuten mit 250 Watt in der Mikrowelle behandelt wurde. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 25.4 mg (16% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.31 (m, 8H), 1.91 (mc, 2H), 2.04-2.44 (m, 12H), 2.62 (mc, 2H), 2.66-2.81 (m, 4H), 3.00-3.09 (m, 4H), 5.70 (tt, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H).

### Beispiel 65

- 10 4-Fluor-9-{6-[(4-fluorbenzyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



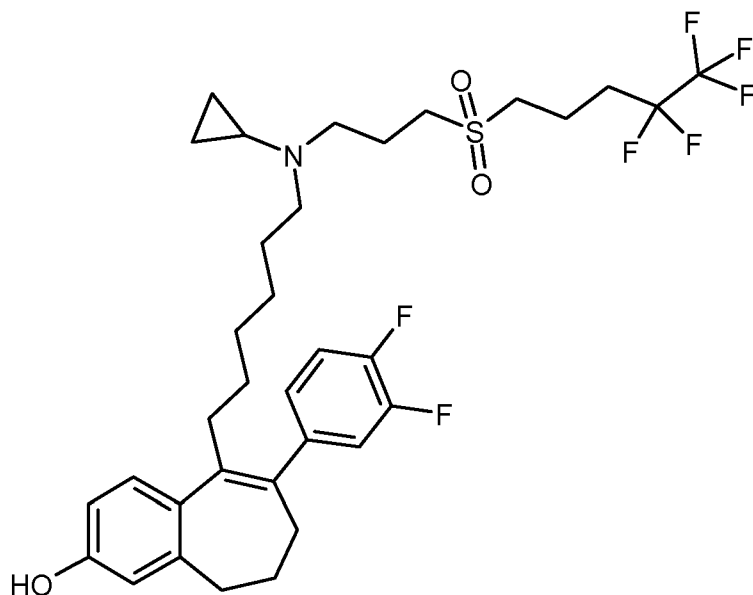
- 100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 107.9 mg (0.28 mmol) N-(4-Fluorbenzyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin in 4 mL Acetonitril entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt, wobei jedoch nicht bei 85 °C gerührt wurde, sondern bei 200 °C 15 Minuten mit 250 Watt in der Mikrowelle behandelt wurde. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 34.2 mg (20% d. Th.) Produkt isoliert.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.23 (m, 6H), 1.31 (m, 2H), 1.94 (mc, 2H), 2.03-2.38 (m, 12H), 2.52 (t, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.95-7.08 (m, 5H), 7.14-7.25 (m, 4H).

### Beispiel 66

- 25 9-[6-(Cyclopropyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

146

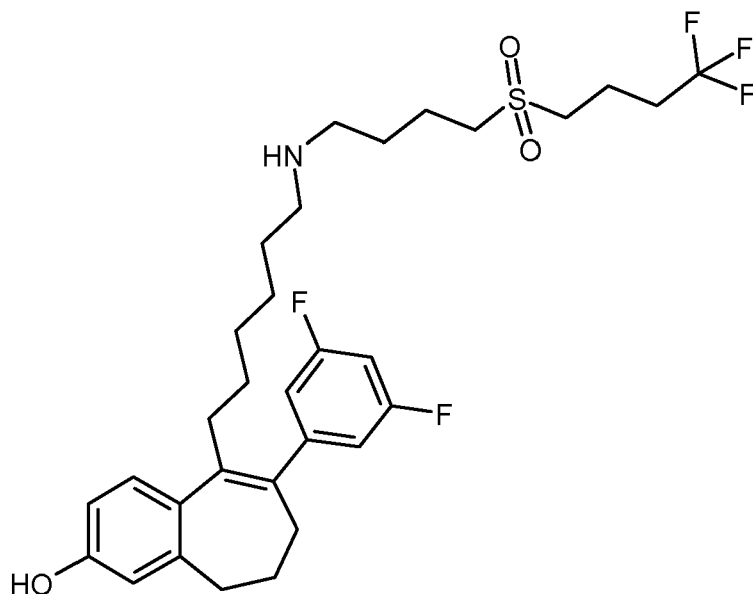


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) N-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}cyclopropanamin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 in 40  
 5 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5 $\mu$ , 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. Es wurden 57.1 mg (27% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>):  $\delta$  = 0.34-0.52 (m, 4H), 1.00-1.24 (m, 6H), 1.30 (m, 2H), 1.71 (mc, 1H), 1.95-2.39 (m, 12H), 2.43 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.95-3.09 (m, 4H), 6.69-6.77  
 10 (m, 2H), 6.94 (ddd, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

### Beispiel 67

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl)amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

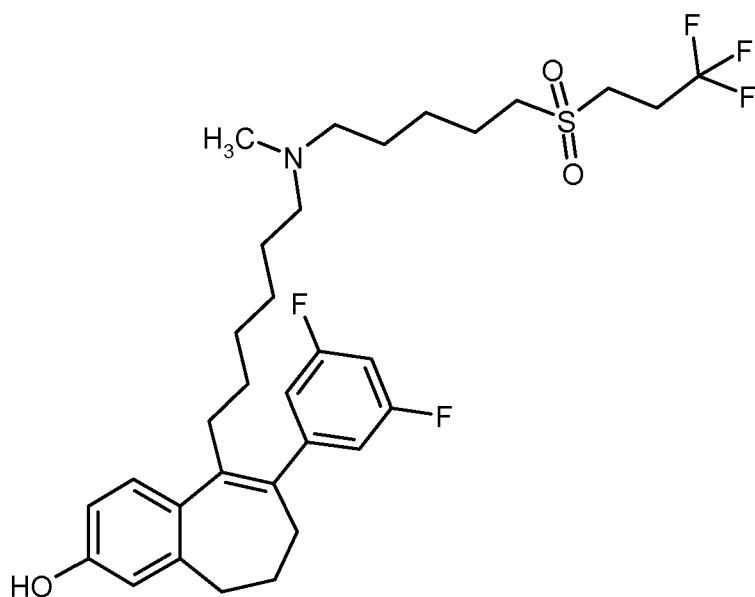


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 103.4 mg (0.42 mmol) 4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 48.4 mg (27% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.23 (m, 6H), 1.37 (mc, 2H), 1.82 (mc, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.03-2.18 (m, 6H), 2.25-2.40 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.06 (q, 4H), 6.66-6.78 (m, 5H), 7.11 (d, 1H).

### Beispiel 68

- 10 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



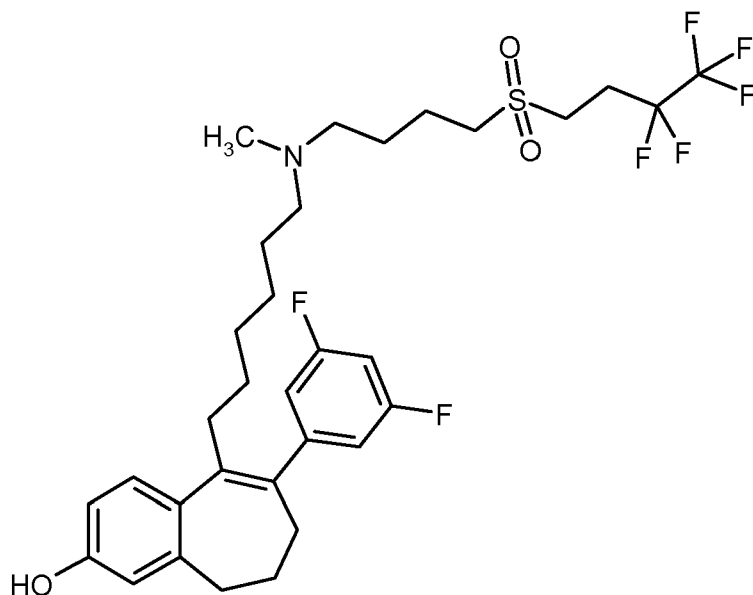
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 96.7 mg (53% d. Th.) Produkt isoliert.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.24 (m, 6H), 1.37 (mc, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.65 (mc, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.36 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (mc, 2H), 2.55-2.75 (m, 6H), 3.06 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.66-6.79 (m, 5H), 7.12 (d, 1H).

20

### Beispiel 69

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



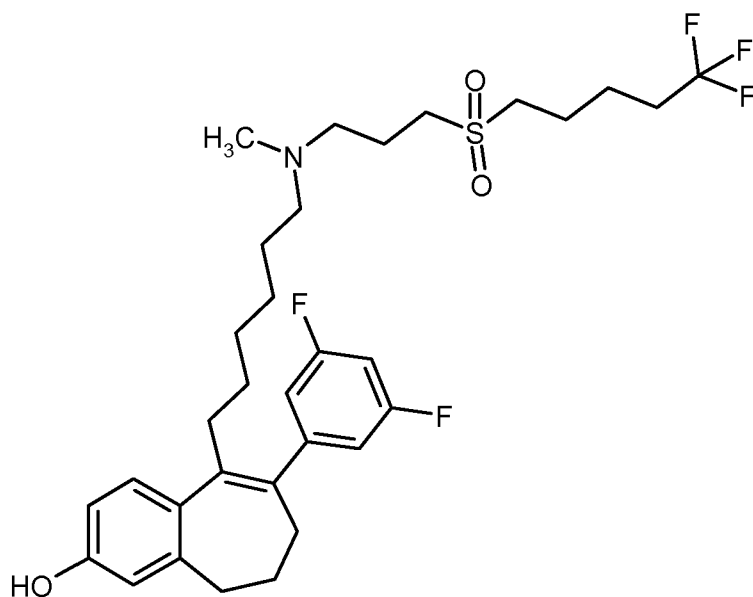
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 106.5 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 101.5 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.03-1.24 (m, 6H), 1.37 (mc, 2H), 1.79 (mc, 2H), 1.93 (mc, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.36 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (mc, 2H), 2.55-2.70 (m, 6H), 3.12 (mc, 2H), 3.23 (mc, 2H), 6.67-6.78 (m, 5H), 7.12 (d, 1H).

#### 10 Beispiel 70

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin

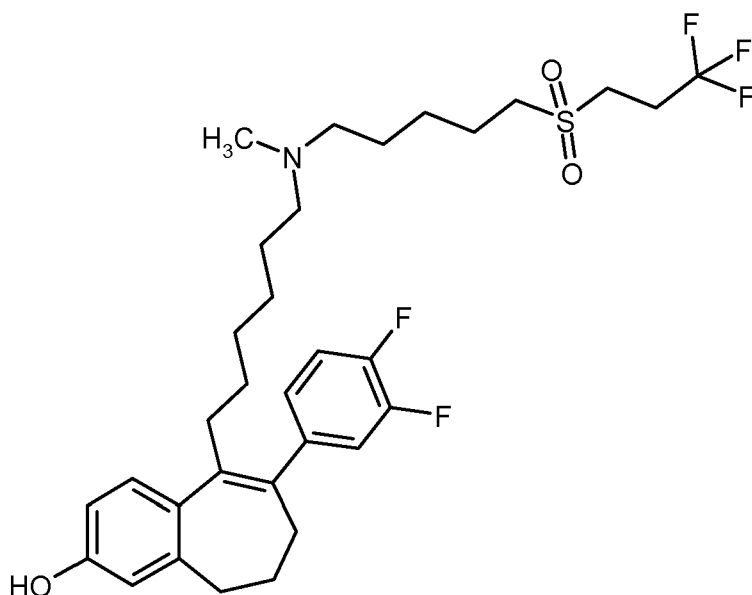
15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 80 mg (44% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.16 (m, 4H), 1.21 (quin, 2H), 1.31 (mc, 2H), 1.75 (mc, 2H), 1.95 (mc, 2H), 2.05-2.22 (m, 8H), 2.32-2.40 (m, 7H), 2.61 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.02 (mc, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.68-6.79 (m, 5H), 7.15 (d, 1H).

### Beispiel 71

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



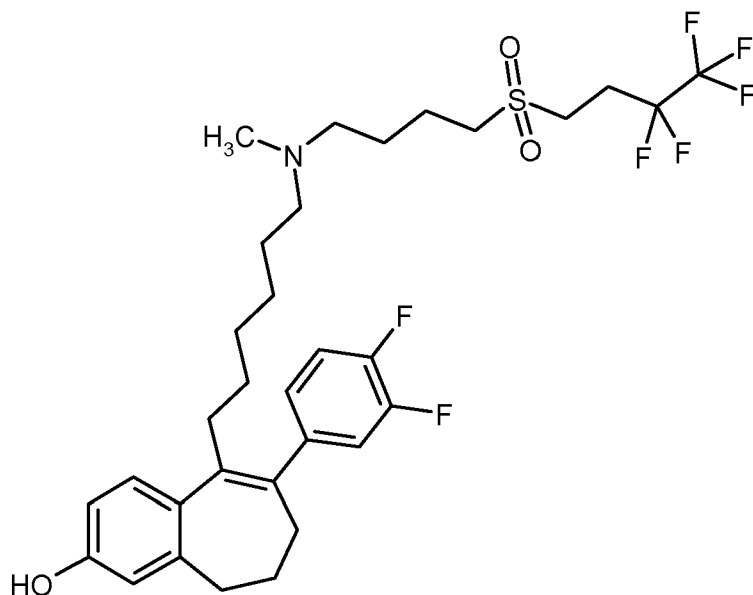
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 99.7 mg (54% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.38-2.48 (m, 5H), 2.54-2.64 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.03 (mc, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H).

### Beispiel 72

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

150



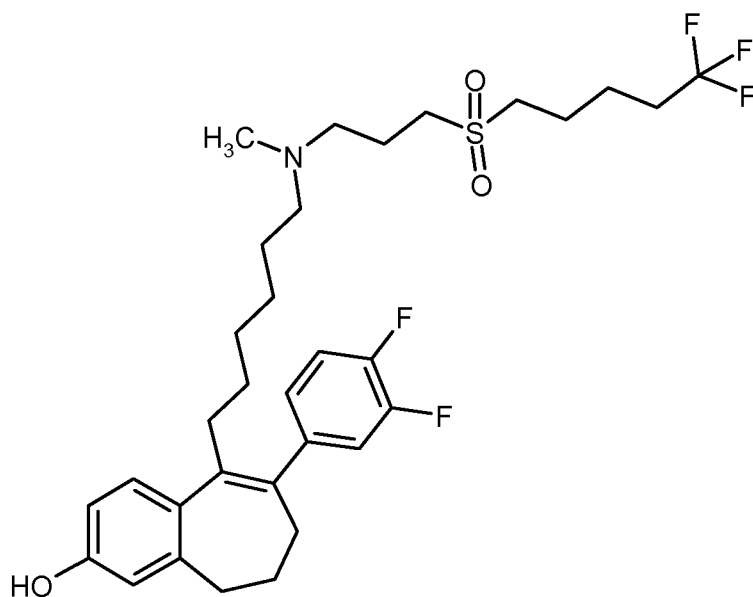
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 106.5 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 100.7 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.27-1.38 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.30-2.44 (m, 7H), 2.51-2.71 (m, 6H), 3.12 (t, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.04 (mc, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H).

### 10 Beispiel 73

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin

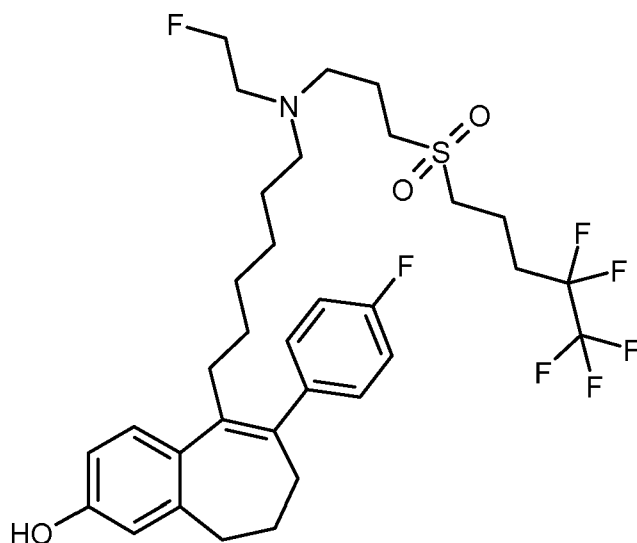
15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 79 mg (43% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.94 (mc, 2H), 2.02-2.24 (m, 8H), 2.36 (t, 2H), 2.39-2.48 (m, 5H), 2.60 (mc, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.03 (mc, 2H), 3.10 (t, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

#### Beispiel 74

9-{6-[(2-Fluorethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



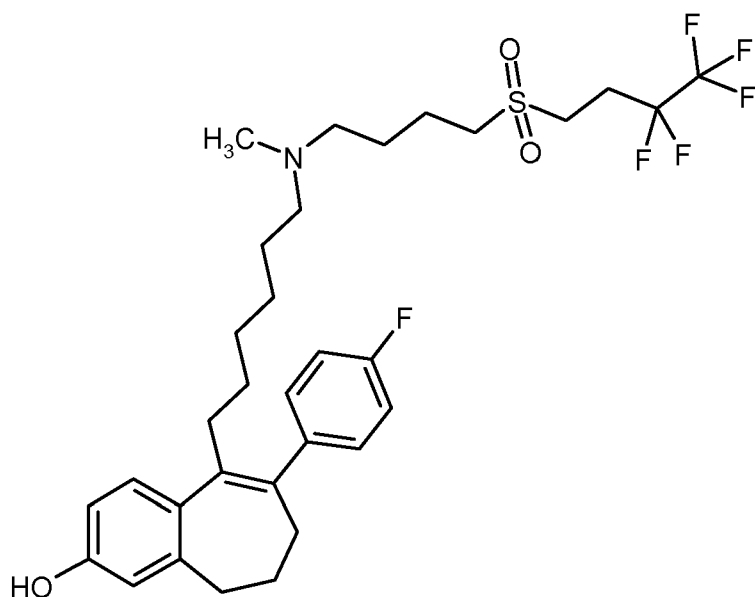
100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.7 mg (0.29 mmol) N-(2-Fluorethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt, jedoch wurde in 10 mL Acetonitril 72 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 16.1 mg (10% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.34 (m, 8H), 1.93-2.47 (m, 14H), 2.57-2.79 (m, 5H), 2.84 (mc, 1H), 3.03-3.15 (m, 4H), 4.52 (mc, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.04 (mc, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H).

#### Beispiel 75

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

152



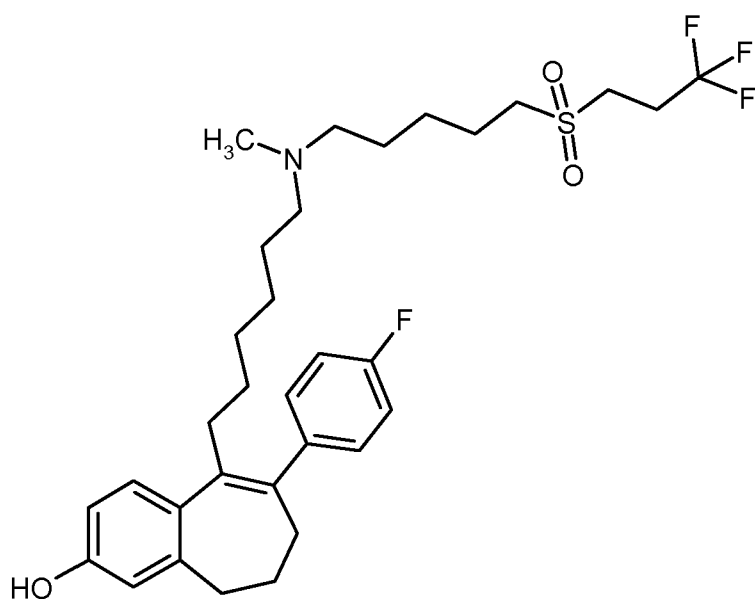
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 111.1 mg (0.37 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 106.2 mg (54% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.27-1.39 (m, 2H), 1.76 (mc, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.03-2.17 (m, 4H), 2.30-2.45 (m, 7H), 2.53-2.73 (m, 6H), 3.11 (mc, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H).

#### 10 Beispiel 76

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



130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.7 mg (0.37 mmol) N-Methyl-5-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]pentan-1-amin

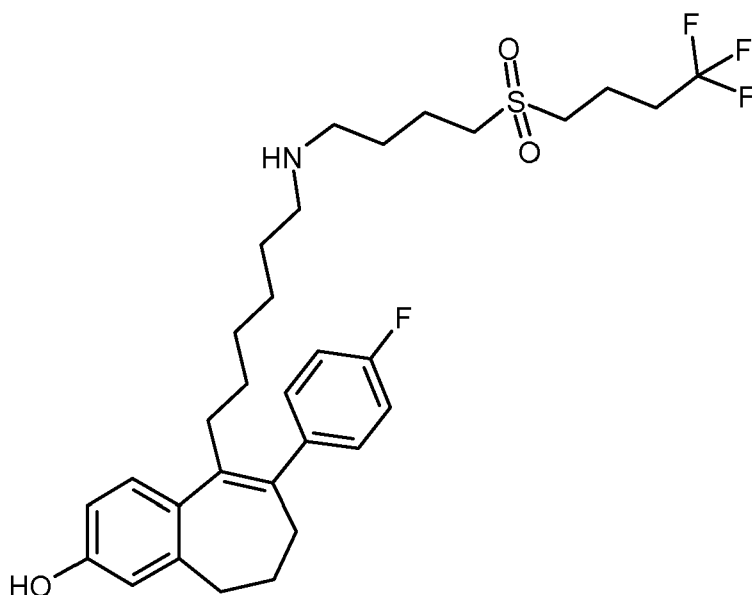
15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 92.6 mg (50% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.52 (mc, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.40-2.51 (m, 5H), 2.55-2.78 (m, 6H), 3.07 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 77

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl)amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



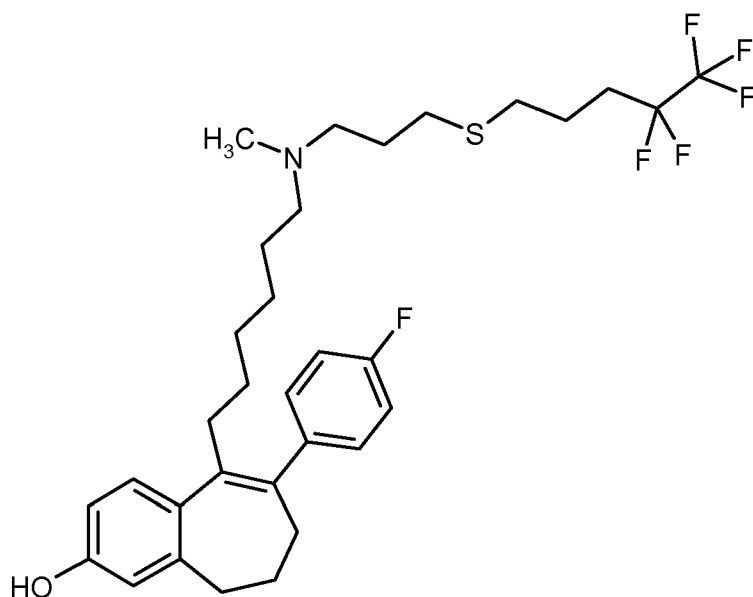
1500 mg (3.59 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 1066.5 mg (4.31 mmol) 4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 bei 80 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 85:15) gereinigt. Es wurden 1100 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.24 (m, 6H), 1.32 (mc, 2H), 1.63 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.02-2.20 (m, 6H), 2.24-2.41 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.61 (t, 4H), 2.97-3.08 (m, 4H), 6.67-6.73 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

### Beispiel 78

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

154



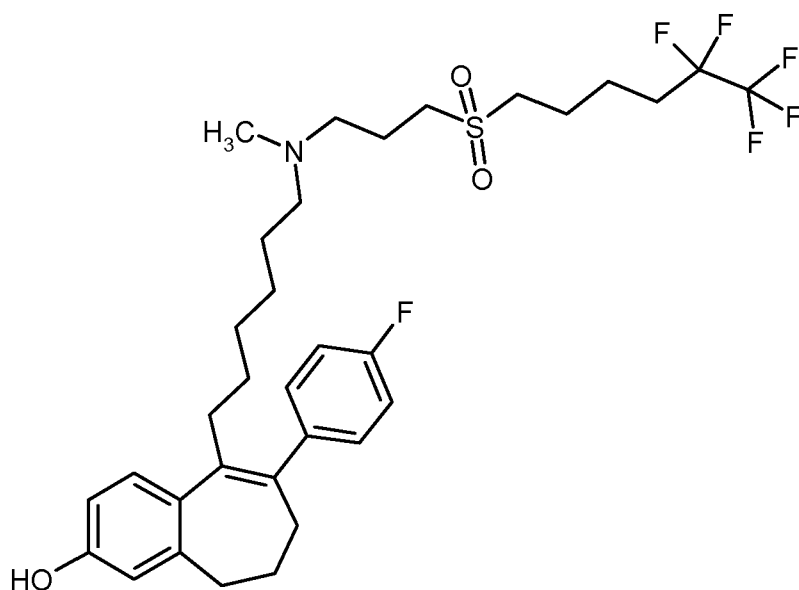
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 99.2 mg (0.37 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 76 mg (41% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.26 (m, 6H), 1.37 (mc, 2H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.02-2.26 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.43-2.65 (m, 11H), 2.78 (mc, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H).

#### 10 Beispiel 79

8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,6,6,6-pentafluorohexyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 116.4 mg (0.37 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,6,6,6-pentafluorohexyl)sulfonyl]propan-1-amin

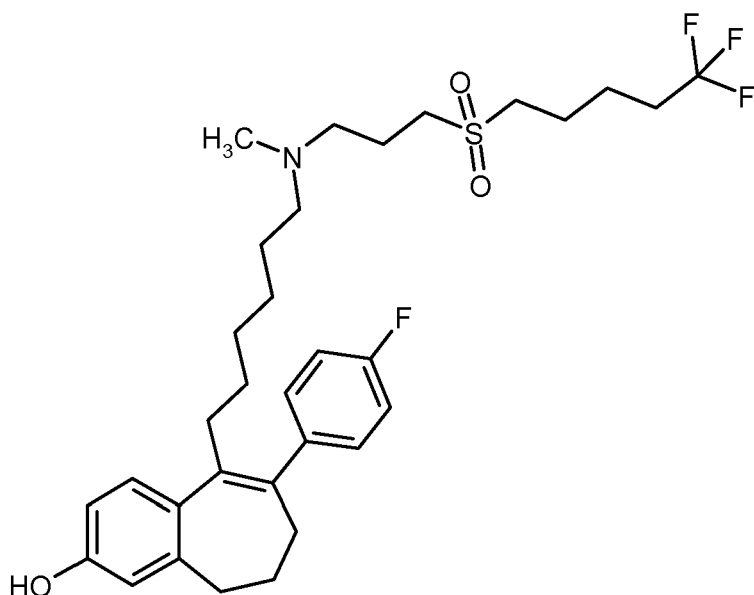
15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 86 mg (43% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.30 (mc, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.96 (mc, 2H), 2.02-2.18 (m, 8H), 2.31-2.40 (m, 7H), 2.62 (mc, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.04 (mc, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.73-6.79 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 80

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

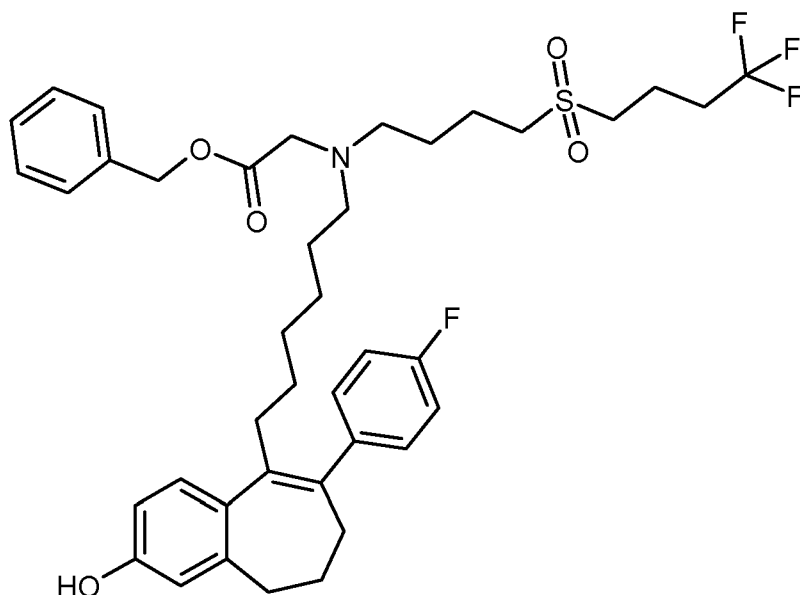


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.7 mg (0.37 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 102 mg (55% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.27 (m, 6H), 1.40 (mc, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.03-2.30 (m, 8H), 2.36 (t, 2H), 2.47 (mc, 5H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.07 (mc, 2H), 3.17 (t, 2H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 81

Benzyl-N-{6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl} glycinate

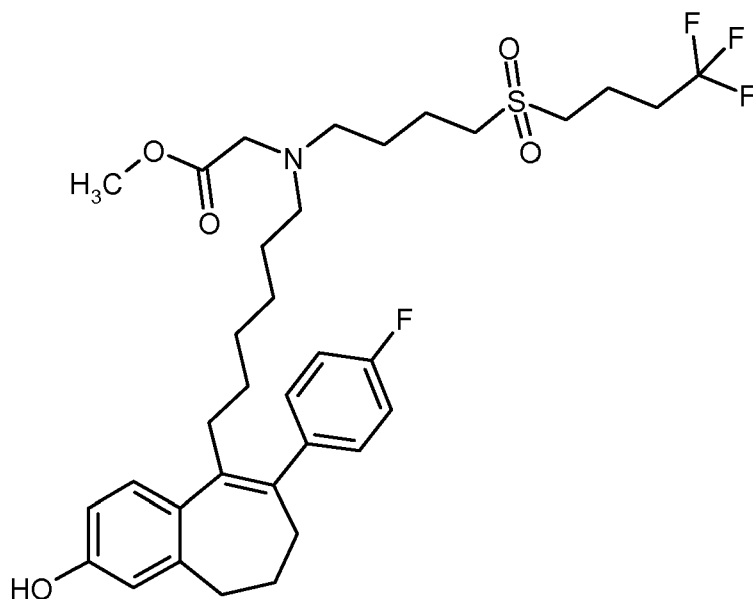


96 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100 mg (0.25 mmol) Benzyl-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}glycinat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 in 30 Stunden bei 80 °C umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5  $\mu$ , 100 x 30 mm, 54 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 70:30 -> 30:70, 0-12 Minuten) gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden mit Ammoniak neutralisiert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 15 mg (8% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>):  $\delta$  = 1.00-1.31 (m, 8H), 1.53 (quin, 2H), 1.84 (mc, 2H), 2.02-2.19 (m, 6H), 2.22-2.43 (m, 6H), 2.51 (t, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.69-6.77 (m, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 5H).

### Beispiel 82

Methyl-N-{6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}glycinat



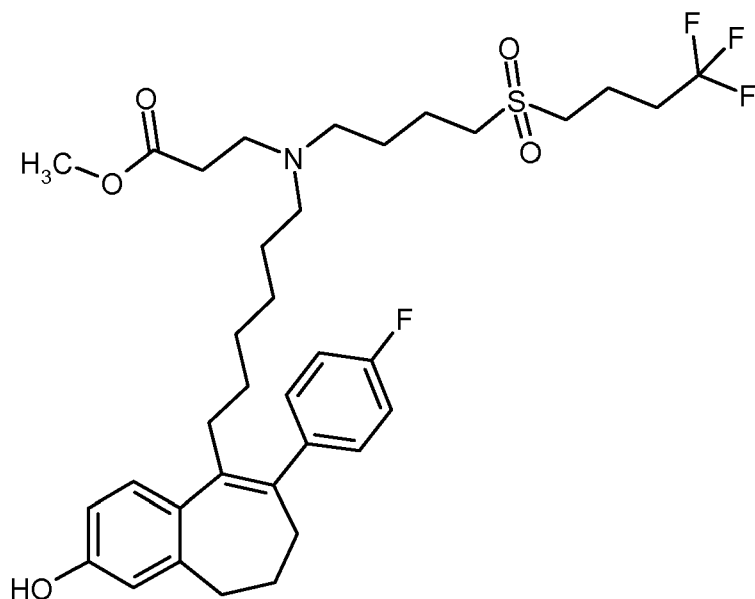
130 mg (0.22 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-({4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 37.5 mg (0.25 mmol) Bromessigsäuremethylester und 92.3 mg (0.67 mmol) Kaliumcarbonat in 2.5 mL DMF 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

- 5 Es wurde bis zur Trockene eingengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es wurden 105 mg (64% d. Th.) Produkt isoliert.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.32 (m, 8H), 1.57 (mc, 2H), 1.87 (mc, 2H), 2.00-2.21 (m, 6H), 2.24-2.45 (m, 6H), 2.53 (mc, 2H), 2.62 (mc, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 83

- 15 Methyl-N-{6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}-beta-alaninat

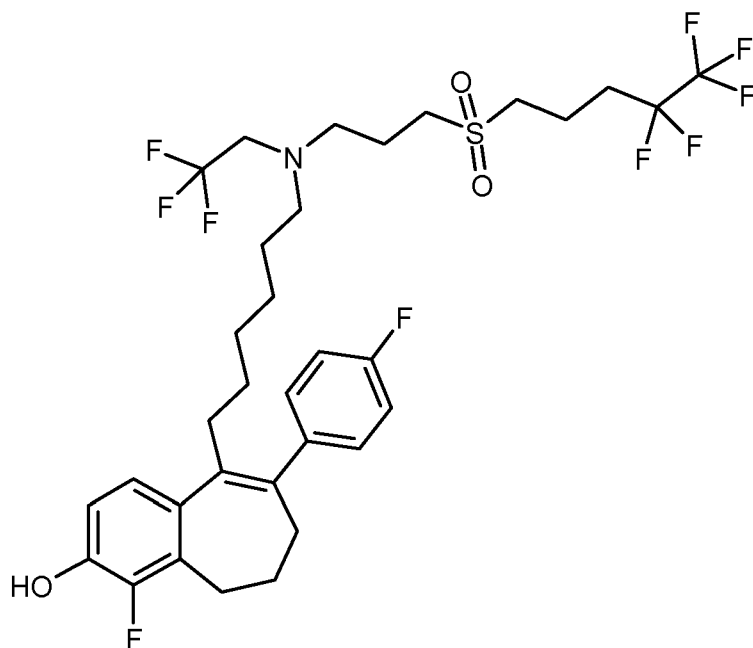


130 mg (0.22 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-({4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 40.9 mg (0.25 mmol) 3-Brompropionsäuremethylester und 92.3 mg (0.67 mmol) Kaliumcarbonat in 2.5 mL DMF 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bis zur Trockene eingengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 98:2 und 95:5) gereinigt. Es wurden 112 mg (75% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.29 (m, 8H), 1.52 (quin, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.03-2.43 (m, 16H), 2.62 (mc, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.95-3.08 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H).

#### Beispiel 84

4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}(2,2,2-trifluorethyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

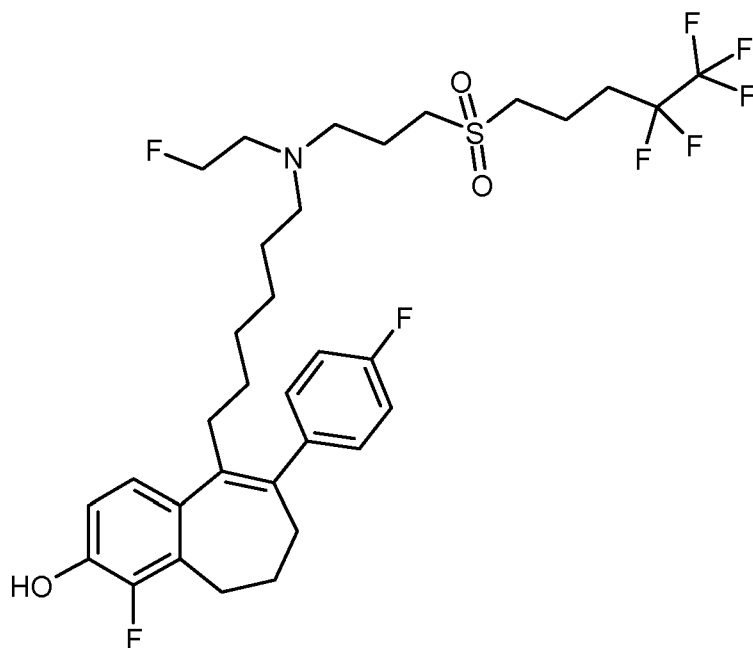


100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100.7 mg (0.28 mmol) 3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 in 6.7 mL Acetonitril umgesetzt, wobei 15 Minuten in der Mikrowelle mit 250 W bei 200 °C bestrahlt wurde. Es wurde mittels HPLC (HPLC-Methode 1 und XBridge C18, 5µ, 100 x 30 mm, 50 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 90:10, 0-1 Minute; 90:10 -> 0:100, 1-7.5 Minuten; 0:100, 7.5-10 Minuten) gereinigt. Es wurden 14.4 mg (8% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.36 (m, 8H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.02-2.39 (m, 10H), 2.46 (mc, 2H), 2.62-2.80 (m, 4H), 2.88-3.13 (m, 6H), 6.82-7.11 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 2H).

### Beispiel 85

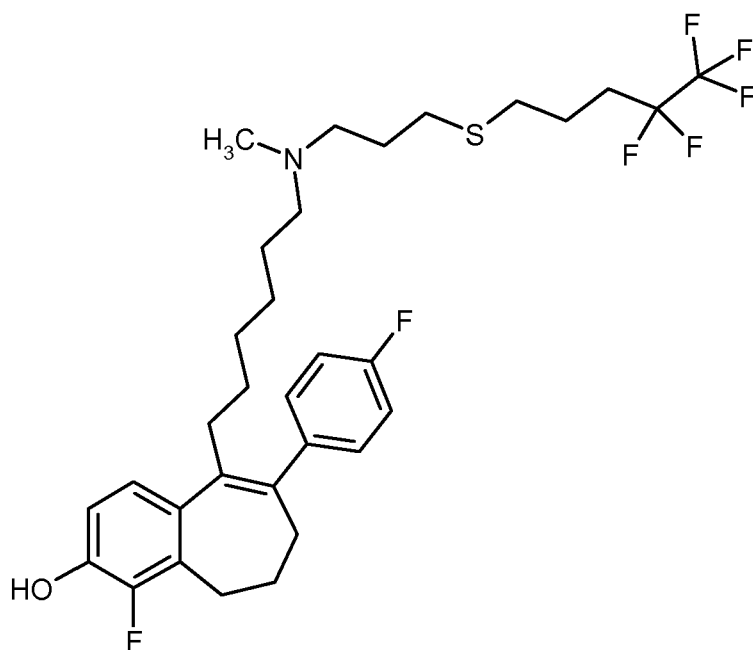
4-Fluor-9-{6-[(2-fluorethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90.8 mg (0.28 mmol) N-(2-Fluorethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 in 10 mL Acetonitril 72 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 12.8 mg (7% d. Th.) Produkt isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 2.00-2.39 (m, 12H), 2.53 (mc, 2H), 2.67-2.88 (m, 5H), 2.94 (mc, 1H), 3.04-3.17 (m, 4H), 4.58 (dt, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.05 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 86

4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

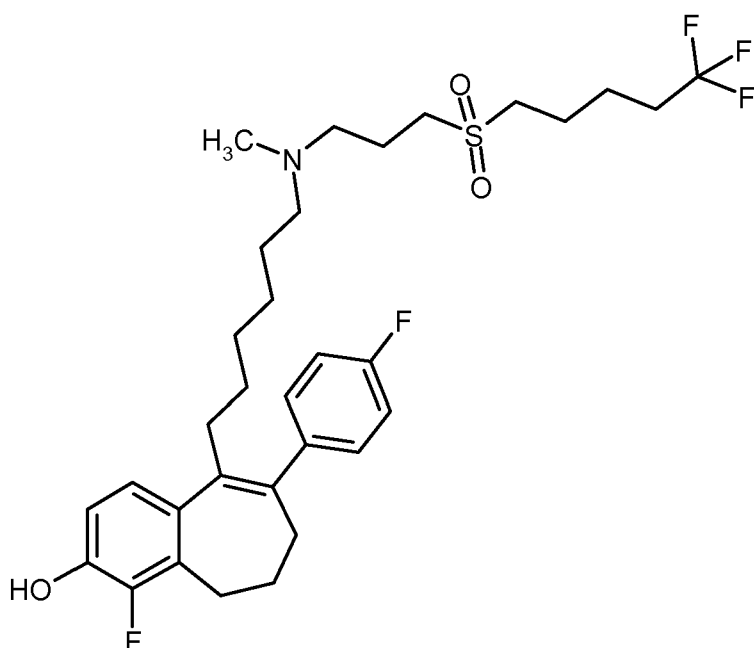


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95.1 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 62 mg (34% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 4H), 2.03-2.26 (m, 6H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 6H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H).

### Beispiel 87

- 10 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



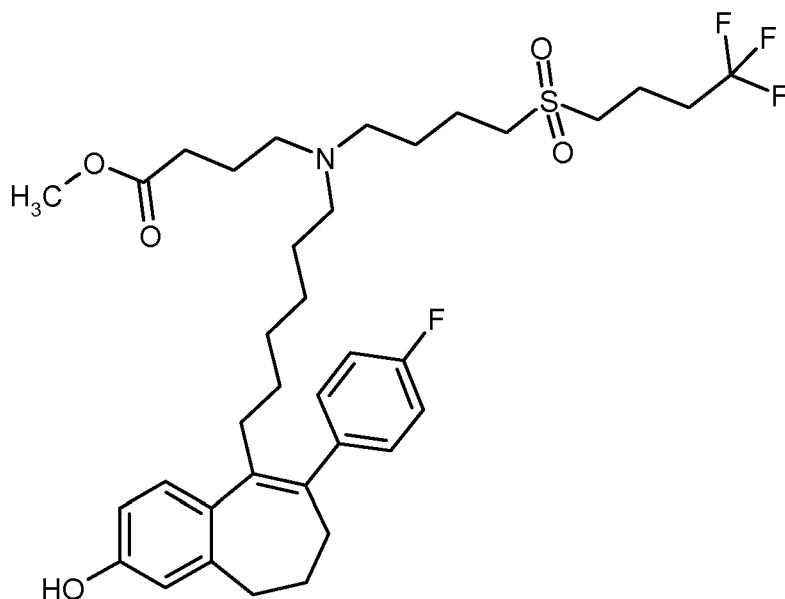
- 130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 67 mg (36% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.75 (quin, 2H), 1.95 (mc, 2H), 2.05-2.20 (m, 8H), 2.32-2.37 (m, 5H), 2.40 (mc, 2H), 2.66-2.76 (m, 4H), 3.01 (mc, 2H), 3.08 (mc, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (mc, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H).

20

### Beispiel 88

Methyl-4-( {6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)butanoat



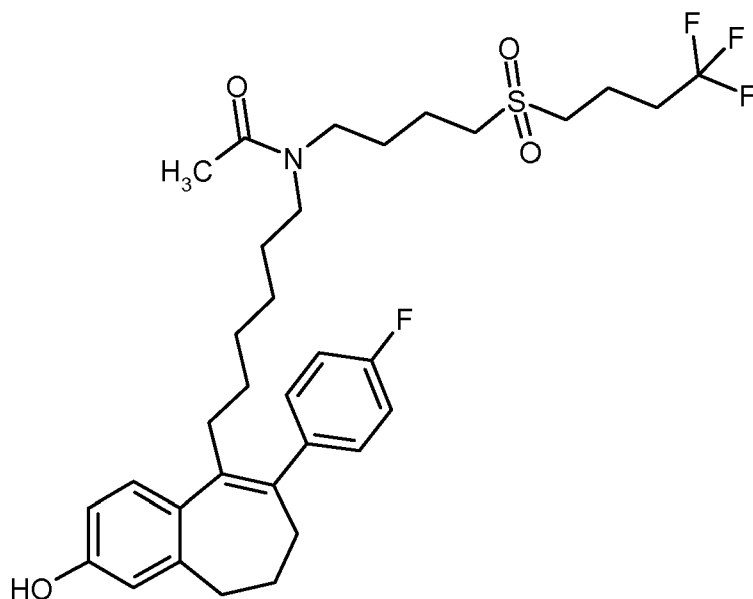
130 mg (0.22 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-({4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 44.3 mg (0.24 mmol) 4-Brombuttersäuremethylester und 92.3 mg (0.67 mmol) Kaliumcarbonat in 2.5 mL DMF 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bis zur Trockene eingengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 98:2 und 95:5) gereinigt. Es wurden 105 mg (69% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.28 (m, 8H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.71 (mc, 2H), 1.84 (mc, 2H), 2.00-2.45 (m, 18H), 2.62 (mc, 2H), 2.95-3.09 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H).

### Beispiel 89

N-{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}acetamid

163

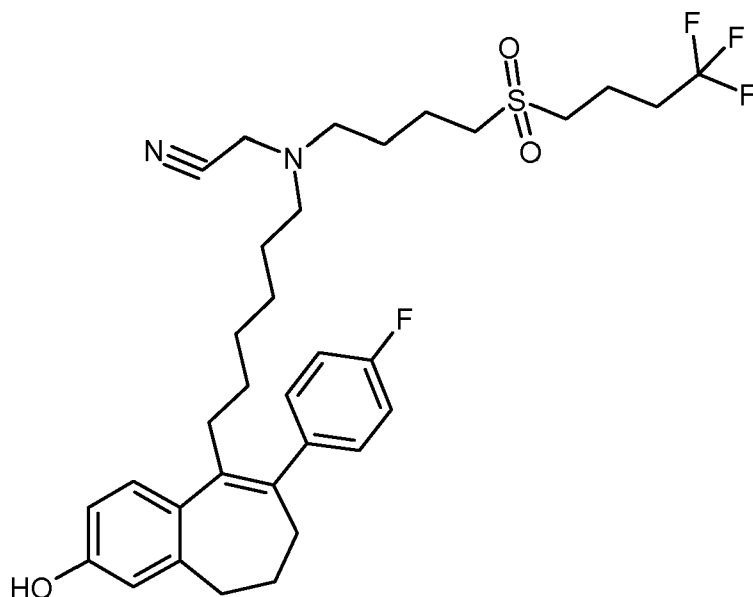


130 mg (0.22 mmol) 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-({4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 46.4 mg (0.26 mmol) Essigsäure-4-nitrophenylester in 2.6 mL DMF 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bis zur Trockene eingengt, in Ethylacetat aufgenommen, einmal mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 75.1 mg (54% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.26 (m, 6H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.80 (mc, 2H), 1.97-2.21 (m, 9H), 2.24-2.41 (m, 4H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.97-3.31 (m, 8H), 6.70-6.79 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

### Beispiel 90

((6-[8-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl) {4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl} amino)acetonitril



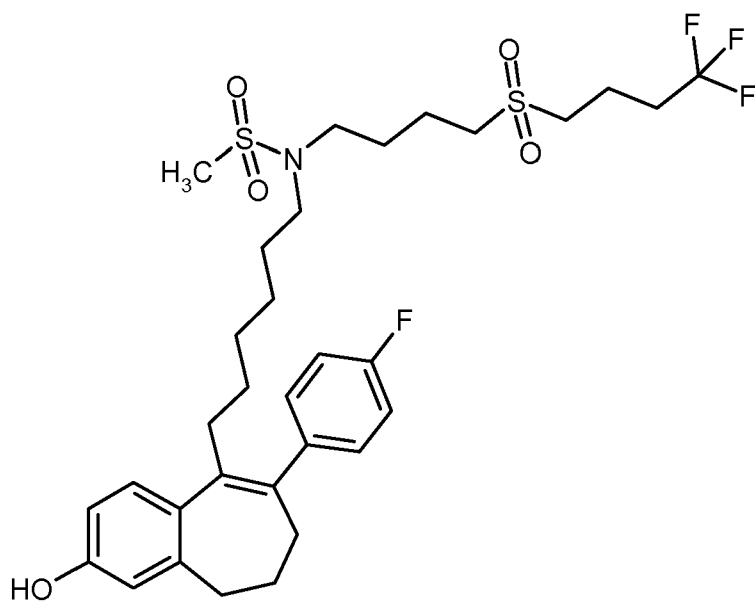
100 mg (0.17 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-({4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol, 71 mg (0.51 mmol) Natriumcarbonat und 22.6 mg (0.19 mmol) Bromacetonitril in 2 mL DMF wurden 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eingengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen

5 Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Die Produktfraktion wurde in Dichlormethan gelöst, mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Biotage, Isolera; Laufmittel: Dichlormethan, Gradient Dichlormethan-Methanol 100:0 -> 80:20) gereinigt. Es fielen 42.5 mg (40% d. Th.) Produkt an.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.30 (m, 8H), 1.59 (mc, 2H), 1.87 (mc, 2H), 2.04-2.20 (m, 6H), 2.27-2.40 (m, 6H), 2.49 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.97-3.07 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H).

### Beispiel 91

15 N-{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}methansulfonamid



Zu 130 mg (0.22 mmol) 6-(4-Fluorphenyl)-5-{6-[4-(4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonyl)-butylamino]-hexyl}-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-2-ol und 27 mg (0.27 mmol) Triethylamin in 1.5 mL

20 Dichlormethan wurden 30.6 mg (0.27 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 1 mL Dichlormethan zugetropft. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 27 mg (0.27 mmol) Triethylamin und 30 mg (0.26 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Dichlormethan verdünnt, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat

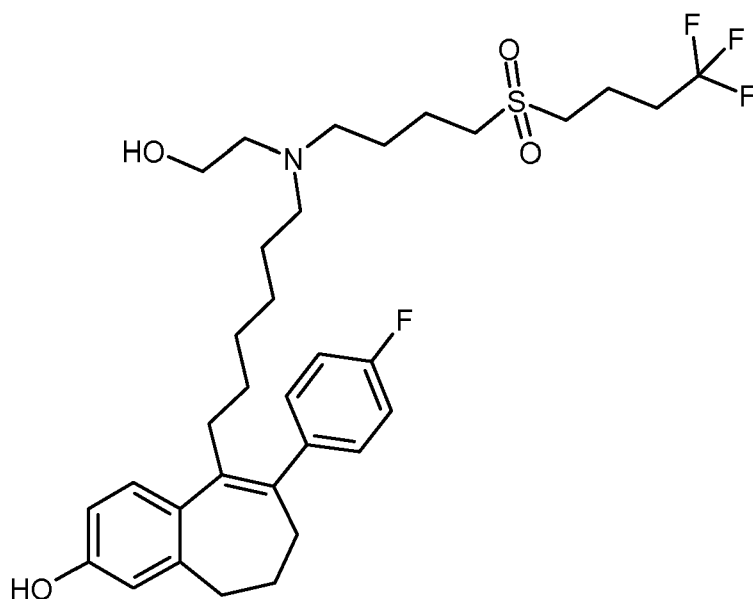
25 getrocknet und eingengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 98:2) gereinigt. Es wurden 120 mg (73% d. Th.) Intermediat isoliert.

92.5 mg (0.13 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(methylsulfonyl){4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ylmethansulfonat und 20 mg (0.50 mmol) Natriumhydroxid in 2.5 mL Methanol wurden 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 0.5 mL 2M NaOH zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden bei 50 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Zitronensäure neutralisiert und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 42.8 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.24 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.69 (mc, 2H), 1.88 (mc, 2H), 2.04-2.20 (m, 6H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 6H), 3.11 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 92

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

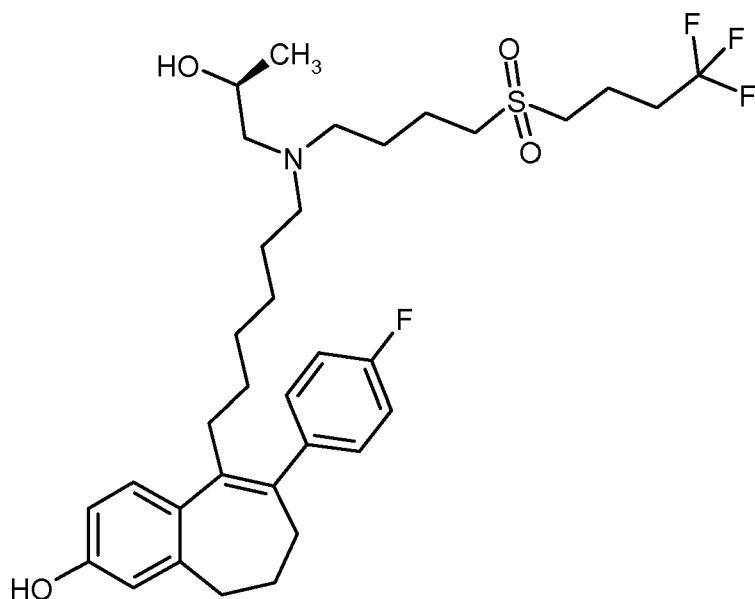


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 108.9 mg (0.37 mmol) 2-({4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 bei 80 °C umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 36 mg (18% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.37 (m, 8H), 1.78 (mc, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.04-2.21 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 4H), 2.54 (mc, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.67 (mc, 2H), 2.73 (mc, 2H), 2.81 (mc, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.74 (mc, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 93

8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-([(2S)-2-hydroxypropyl]{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

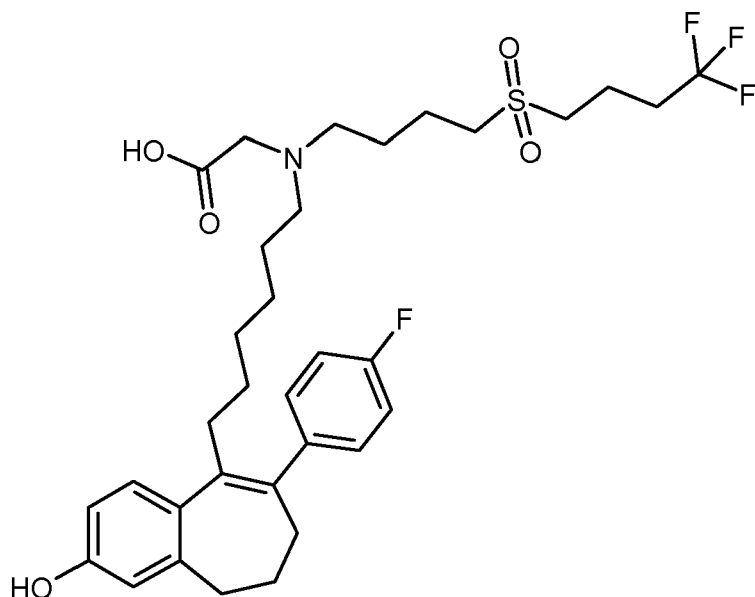


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol  
 5 wurden mit 114.1 mg (0.37 mmol) (2S)-1-({4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)propan-2-ol  
 entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 bei 80 °C umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1  
 gereinigt. Es wurden 31.6 mg (16% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.40 (m, 11H), 1.65-1.96 (m, 4H), 2.02-2.21 (m, 6H),  
 2.25-2.42 (m, 4H), 2.45-2.79 (m, 8H), 2.98-3.11 (m, 4H), 3.95 (mc, 1H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.04 (tt,  
 10 2H), 7.11-7.23 (m, 3H).

#### Beispiel 94

N-{6-[8-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} glycin

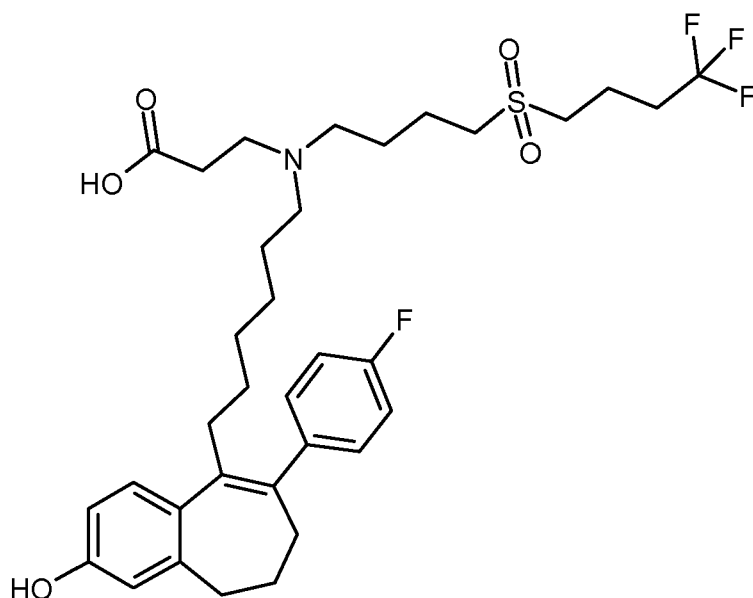


100 mg (0.15 mmol) Methyl-N-{6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}glycinat wurden mit 40 mg (1.00 mmol) Natriumhydroxid in 4 mL Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung ein pH von 5-6 eingestellt, bevor eingeengt wurde. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 50.7 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.96-1.34 (m, 8H), 1.77-2.00 (m, 4H), 2.02-2.19 (m, 6H), 2.26-2.43 (m, 4H), 2.59 (mc, 2H), 2.70 (mc, 2H), 2.88 (mc, 2H), 3.07-3.22 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.03 (tt, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 95

N-{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}-beta-alanin

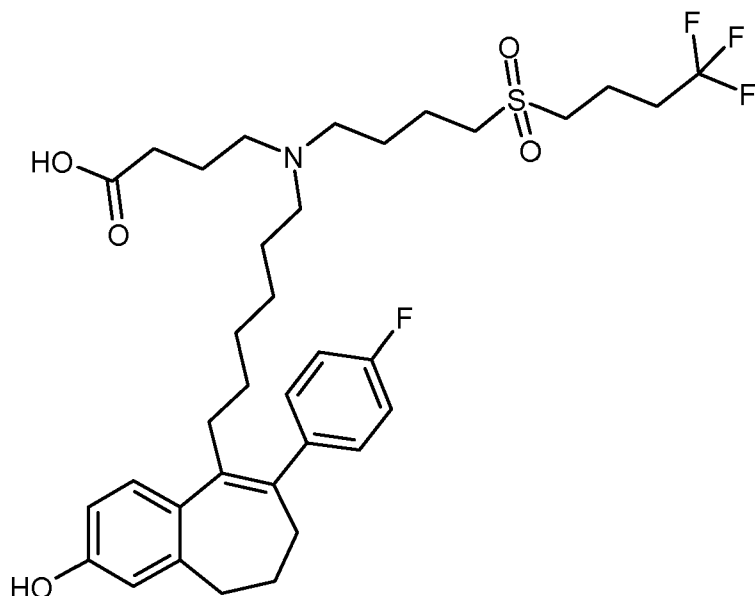


100 mg (0.15 mmol) Methyl-N-{6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}-beta-alaninat wurden mit 40 mg (1.00 mmol) Natriumhydroxid in 3 mL Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung ein pH von 5-6 eingestellt, bevor eingeengt wurde. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 54 mg (55% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.34 (m, 8H), 1.72-1.97 (m, 4H), 2.00-2.21 (m, 6H), 2.25-2.41 (m, 4H), 2.49 (mc, 2H), 2.54-2.66 (m, 4H), 2.78 (mc, 2H), 2.92 (mc, 2H), 3.03-3.15 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.03 (mc, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H).

**Beispiel 96**

4-({6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)butansäure



- 5 98 mg (0.14 mmol) Methyl-4-({6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)butanoat wurden mit 40 mg (1.00 mmol) Natriumhydroxid in 4 mL Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung ein pH von 5-6 eingestellt, bevor eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 49 mg (51% d. Th.) Produkt isoliert.

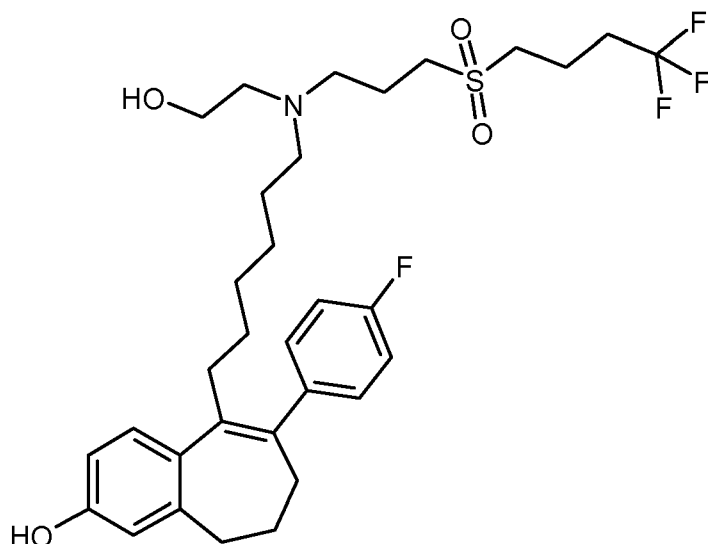
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.39 (m, 8H), 1.72-1.96 (m, 6H), 2.01-2.21 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 6H), 2.69-2.85 (m, 4H), 3.02-3.15 (m, 4H), 6.75-6.83 (m, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (mc, 2H).

15

**Beispiel 97**

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

169



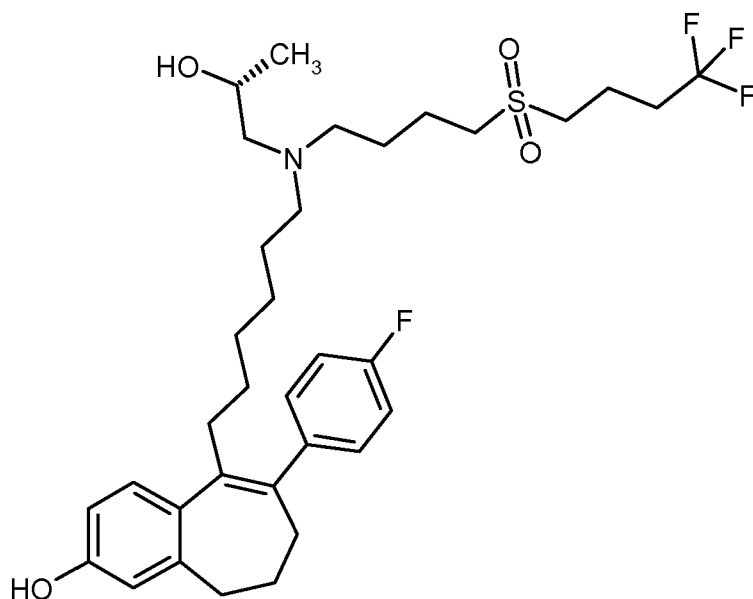
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 103.6 mg (0.37 mmol) 2-(3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl)aminoethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 bei 80 °C umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1

5 gereinigt. Es wurden 46.3 mg (24% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.36 (m, 8H), 2.03-2.22 (m, 8H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.50 (mc, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 4H), 3.09 (mc, 4H), 3.71 (mc, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H).

#### 10 Beispiel 98

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-[(2R)-2-hydroxypropyl]{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 114.1 mg (0.37 mmol) (2R)-1-[(4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butyl)amino]propan-2-ol

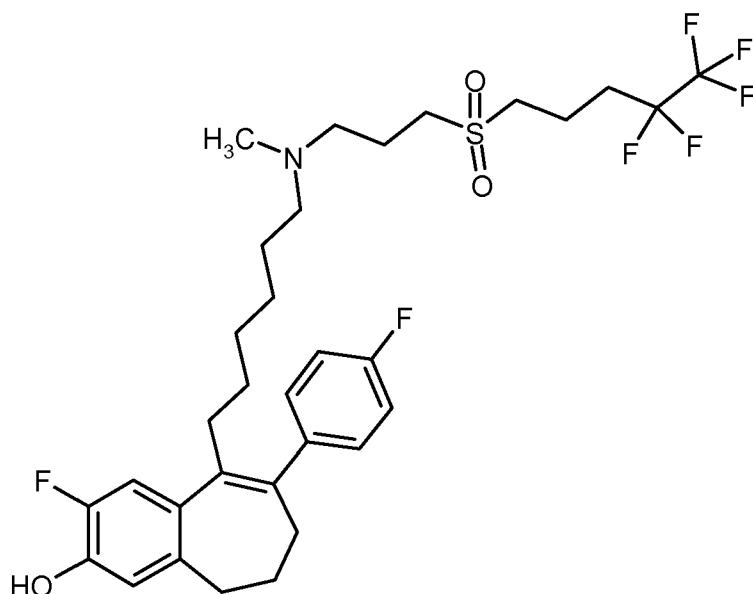
15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 bei 80 °C umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 67.2 mg (34% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.38 (m, 11H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 6H), 2.25-2.75 (m, 12H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 1H), 6.70-6.79 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

### Beispiel 99

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

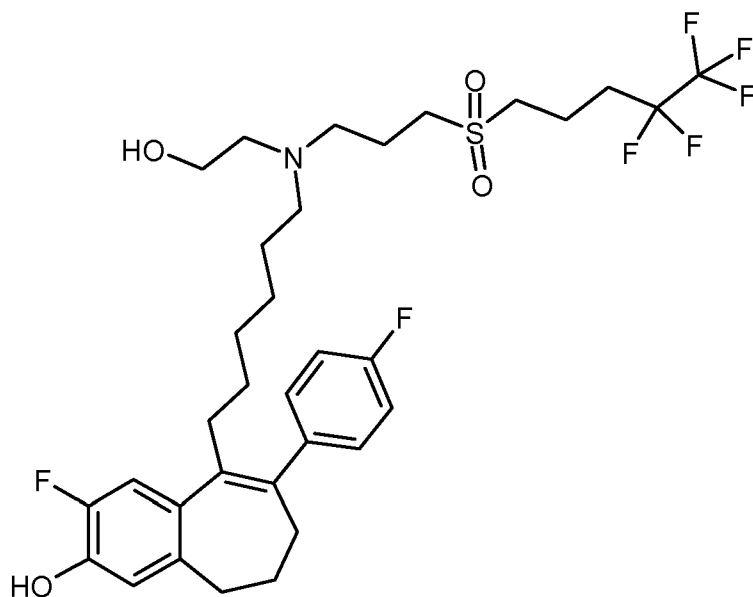


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 124.3 mg (0.42 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 52.0 mg (27% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.33 (mc, 2H), 2.01-2.41 (m, 17H), 2.52-2.68 (m, 4H), 3.04-3.15 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

### Beispiel 100

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



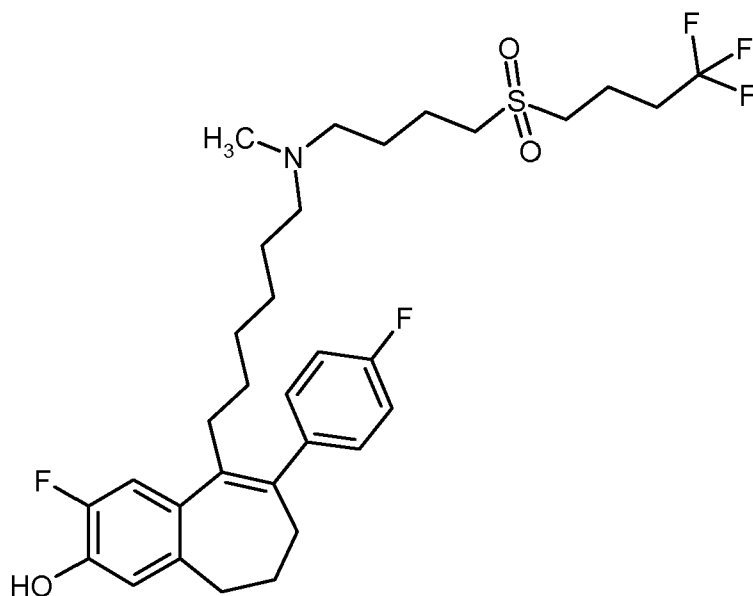
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 136.8 mg (0.42 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 25.0 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.32 (mc, 2H), 2.01-2.38 (m, 12H), 2.46-2.62 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.03-3.14 (m, 4H), 3.68 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

10

### Beispiel 101

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

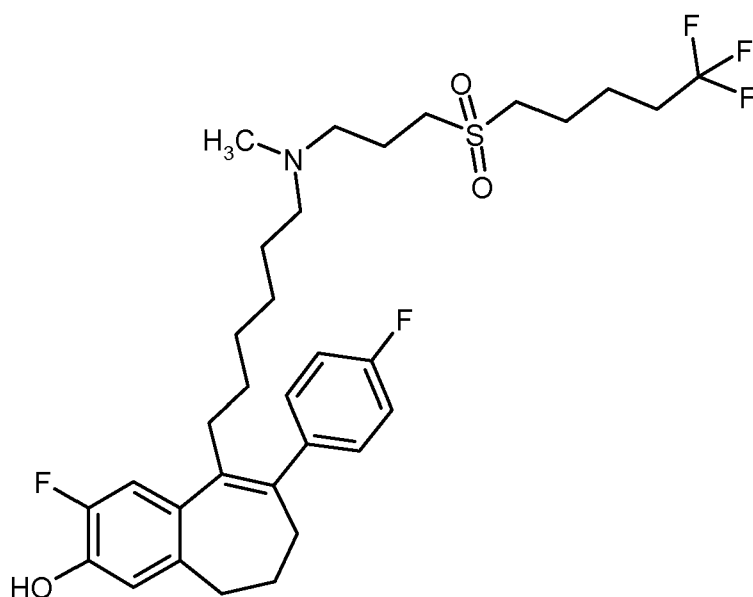


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 109.2 mg (0.42 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 66.7 mg (36% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.38 (mc, 2H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.01-2.20 (m, 6H), 2.23-2.41 (m, 7H), 2.46 (mc, 2H), 2.55 (mc, 2H), 2.62 (mc, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.93-7.08 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 2H).

### Beispiel 102

- 10 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 109.2 mg (0.42 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,5-trifluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 40.0 mg (22% d. Th.) Produkt isoliert.

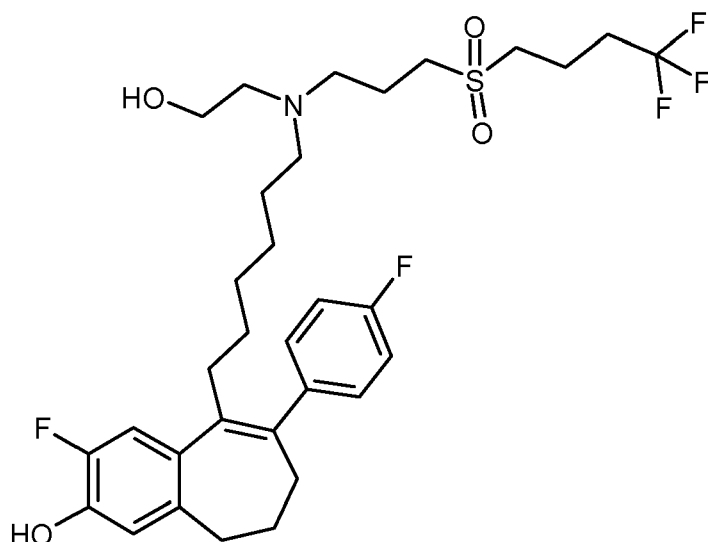
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.93 (mc, 2H), 2.01-2.23 (m, 8H), 2.31 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (mc, 2H), 2.57 (mc, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.01 (mc, 2H), 3.08 (mc, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 2H).

20

### Beispiel 103

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

173



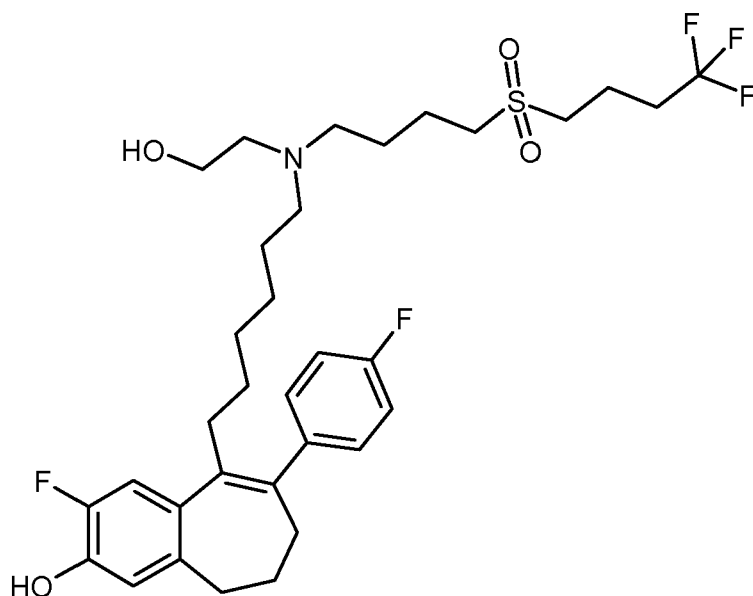
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.42 mmol) 2-({3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 23.0 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.26-1.39 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 8H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.51 (mc, 2H), 2.58 (mc, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.08 (t, 4H), 3.67 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 104

2-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 121.8 mg (0.42 mmol) 2-({4-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)ethanol

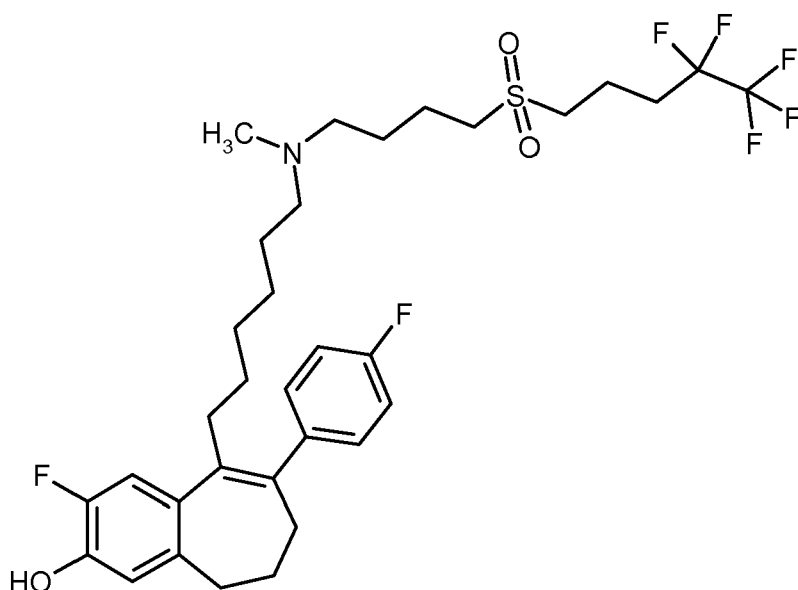
15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 30.0 mg (16% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.40 (m, 8H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 6H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.52 (mc, 2H), 2.58 (mc, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.00-3.11 (m, 4H), 3.68 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

### Beispiel 105

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



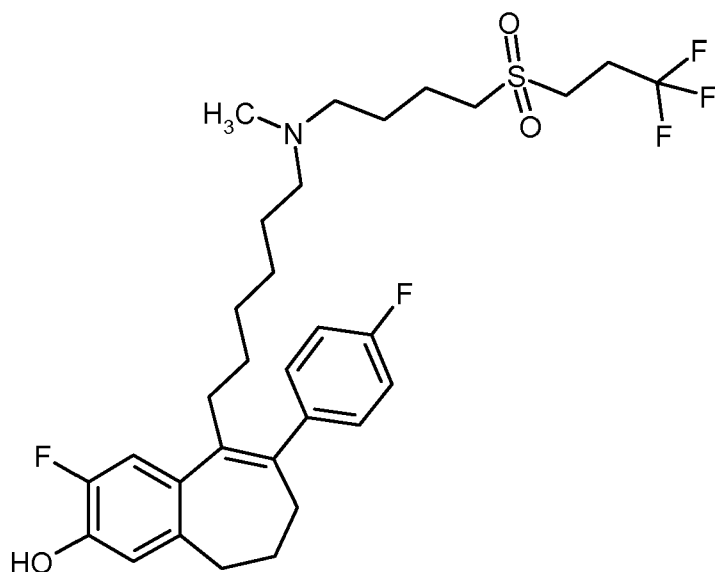
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 110.0 mg (0.42 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 in 22 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 40.0 mg (20% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.24 (m, 6H), 1.36 (mc, 2H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.02-2.44 (m, 15H), 2.49-2.62 (m, 4H), 3.01-3.11 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H).

### Beispiel 106

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

175

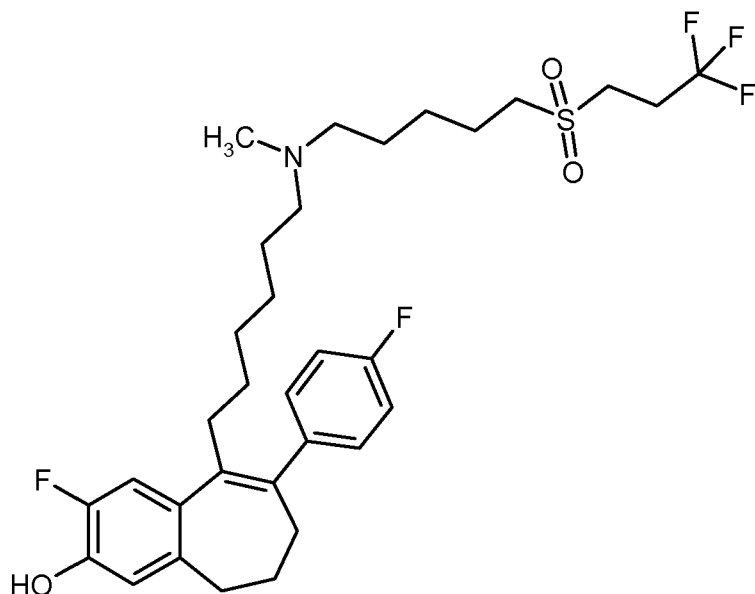


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 88.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 in 22 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 46.0 mg (24% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.23 (m, 6H), 1.37 (mc, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.90 (mc, 2H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (mc, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.09 (mc, 2H), 3.19 (mc, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 107

2-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



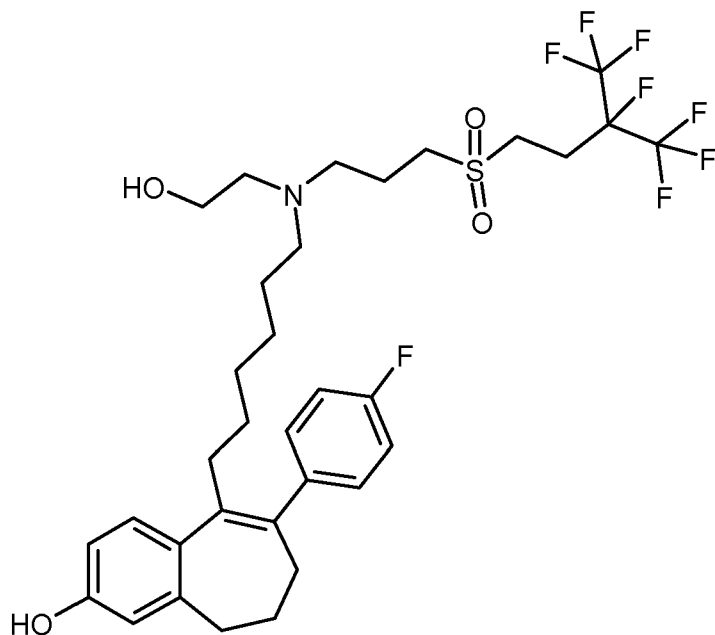
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan-1-amin

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 34.5 mg (19% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.24 (m, 6H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.62 (mc, 2H), 1.90 (mc, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (mc, 2H), 2.50-2.60 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 2H), 3.06 (mc, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.96-7.08 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H).

### Beispiel 108

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

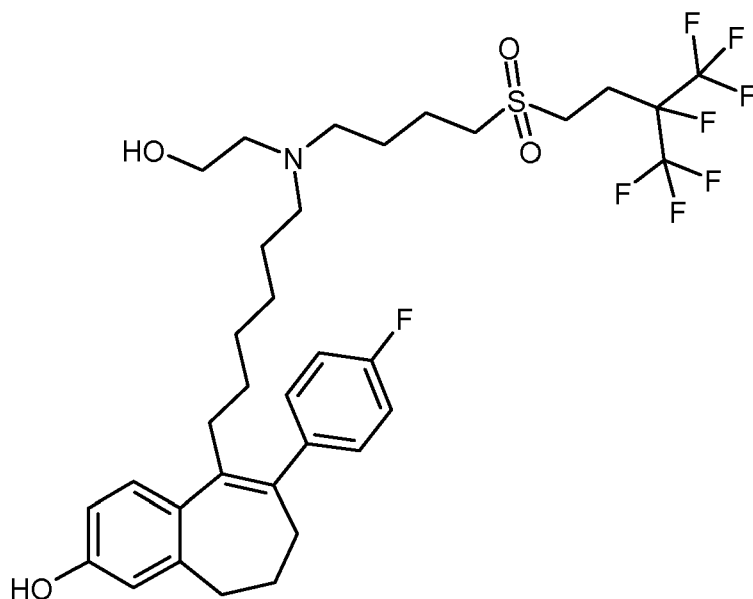


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 135.8 mg (0.37 mmol) 2-[(3-{[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propyl)amino]ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 26.4 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.28 (m, 6H), 1.47 (mc, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 2.33-2.49 (m, 4H), 2.58-2.79 (m, 6H), 3.06 (mc, 2H), 3.22 (mc, 2H), 3.29-3.40 (m, 4H), 3.94 (mc, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 109

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}butyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



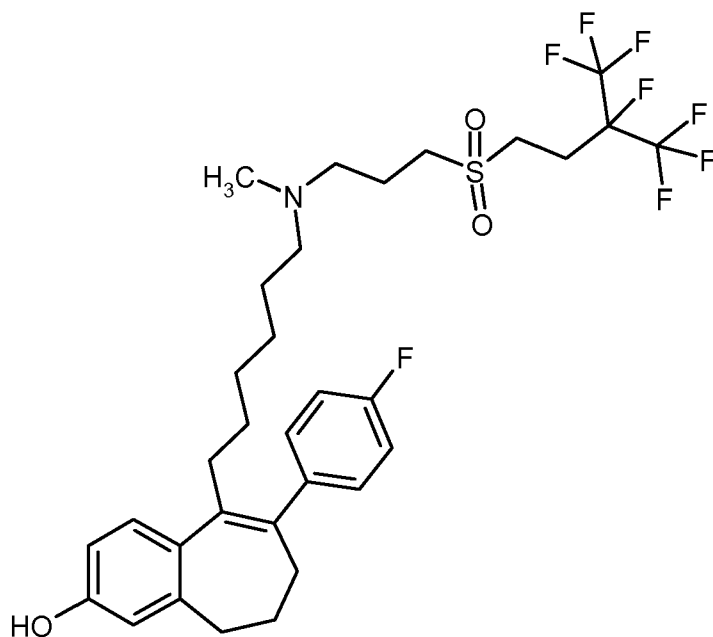
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 141.0 mg (0.37 mmol) 2-[(4-{[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}butyl)amino]ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 47.1 mg (21% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.28 (m, 6H), 1.49 (mc, 2H), 1.93-2.19 (m, 8H), 2.37 (mc, 2H), 2.57-2.75 (m, 4H), 2.82 (mc, 2H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.20-3.33 (m, 4H), 3.98 (mc, 2H), 6.79-6.86 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

10

### Beispiel 110

8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[methyl(3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

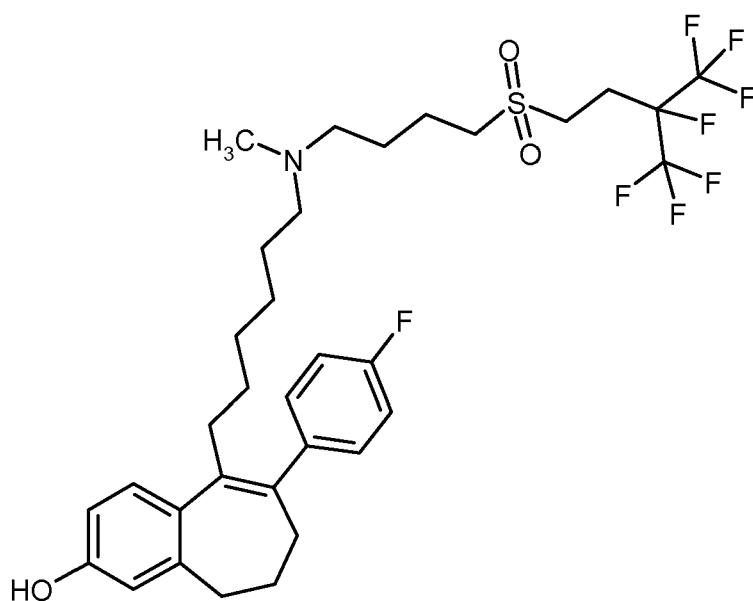


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 124.6 mg (0.37 mmol) N-Methyl-3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 46.1 mg (22% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.34 (m, 8H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.21-2.30 (m, 5H), 2.35 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.58-2.74 (m, 4H), 3.14 (mc, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.12-7.22 (m, 3H).

### Beispiel 111

- 10 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[methyl(4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}butyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



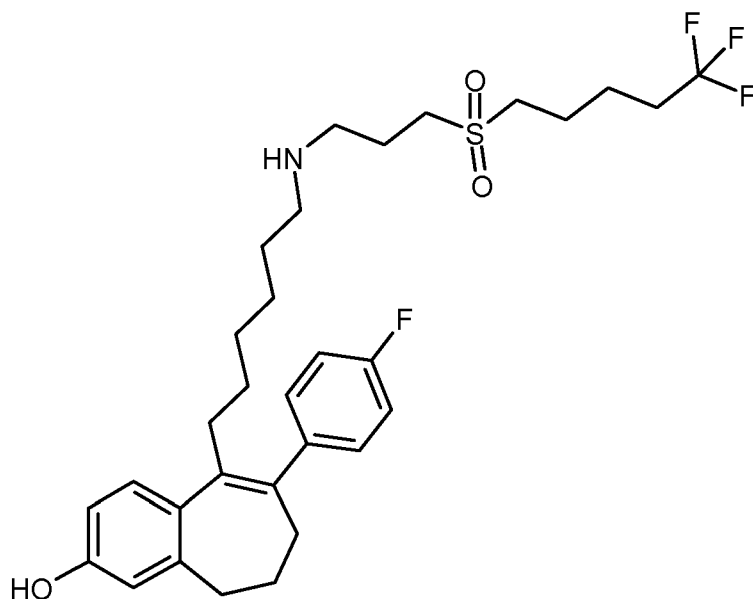
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 129.8 mg (0.37 mmol) N-Methyl-4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 61.2 mg (28% d. Th.) Produkt isoliert.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.39 (m, 8H), 1.65 (mc, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 4H), 2.17-2.29 (m, 5H), 2.31-2.45 (m, 4H), 2.56-2.75 (m, 4H), 3.09 (mc, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

20

### Beispiel 112

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl)amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

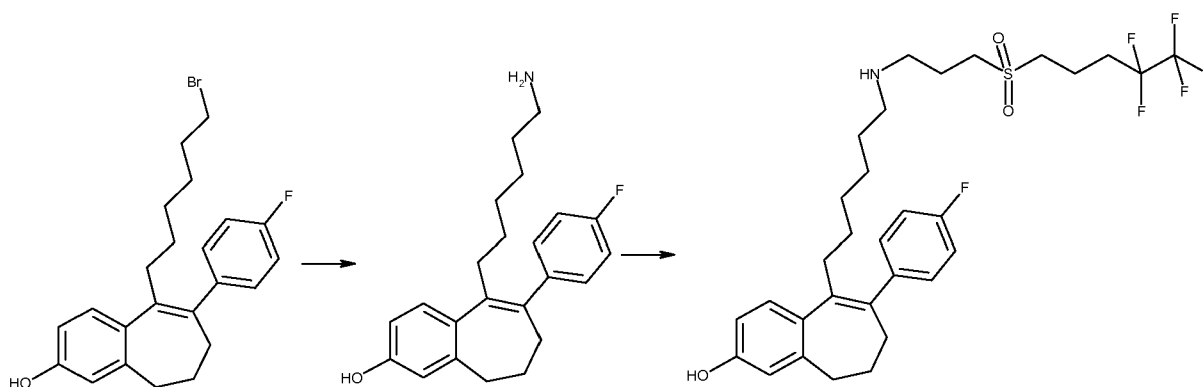


500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 385.1 mg (1.56 mmol) 3-[(5,5,5-Trifluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es wurden 330 mg (47% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.35 (m, 8H), 1.74 (mc, 2H), 1.88-2.21 (m, 10H), 2.35 (mc, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.62 (mc, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.01 (mc, 2H), 3.09 (mc, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

### 10 Beispiel 113

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl)amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



### 15 Stufe 1

2 g 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden in 30 mL Methanol bei 50°C in einer Ammoniakatmosphäre (3 bar) innerhalb von 5 Stunden im Rahmen einer Druckreaktion umgesetzt. Man addierte gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahierte mit Ethylacetat, wusch die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung,

trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol) erhielt man 474 mg 9-(6-Aminohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol. MS (ESIpos) mass found: 353.00

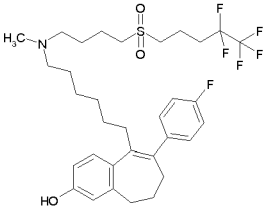
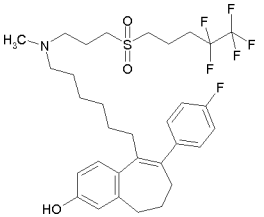
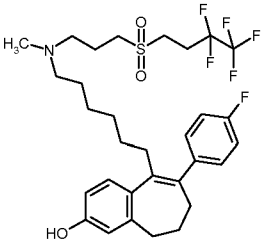
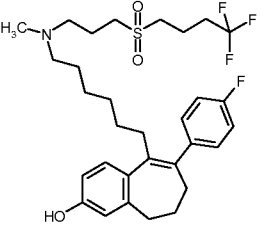
#### Stufe 2

- 5 318 mg 9-(6-Aminohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol, 272 mg (1.0 Äquiv.) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfon, 143 mg Kaliumiodid und 286 mg Natriumcarbonat wurde in 5 mL DMF bei 80°C 18 Stunden erhitzt. Der Ansatz wurde mit Wasser und Ethylacetat versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter
- 10 Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingeengt. Nach Reinigung durch präparative HPLC (Acetonitril/Wasser/Ameisensäure) erhielt man 180 mg der Titelverbindung (kann ggf. teilweise oder vollständig als Formiatsalz vorliegen). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ausgewählte Signale): δ 0.93 – 1.16 (m), 1.17 – 1.33 (m), 1.71 – 2.04 (8H), 2.64 (t, 2H), 3.08 – 3.25 (4H), 6.58 – 6.67 (2H), 7.05 – 7.26 (5H), 8.27 (s). MS (ESI<sub>neg</sub>) mass found: 619.26.

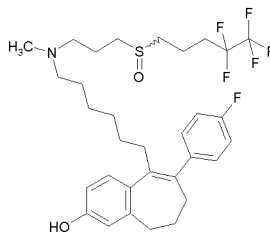
**Beispiele 114 bis 123**

Analog zur allgemeinen Vorschrift 11 wurden ausgehend von 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol durch die Umsetzung mit Aminen die Beispiele 114 bis 123 hergestellt:

5

| <u>Bei-<br/>spiel</u> | <u>Amin</u>                                                     | <u>Name Beispiel</u>                                                                                                            | <u>Struktur</u>                                                                      | <u>Analytische Daten</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>114</b>            | N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin   | 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol   |    | $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- $d_1$ ) $\delta$ 1.06 – 1.16 (4H), 1.16 – 1.23 (2H), 1.23 – 1.30 (2H), 1.5 – 1.62 (2H), 1.81 – 1.88 (2H), 2.06 – 2.13 (4H), 2.13 (s, 3H), 2.15 – 2.33 (8H), 2.35 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.99 – 3.06 (4H), 6.69 – 6.71 (1H), 6.71 – 6.75 (1H), 7.00 – 7.06 (2H), 7.15 – 7.22 (3H). MS (ESIpos) mass found: 647.3 |
| <b>115</b>            | N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin | 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol |   | $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- $d_1$ ) $\delta$ 1.05 – 1.15 (4H), 1.15 – 1.23 (2H), 1.23 – 1.30 (2H), 1.92– 2.00 (2H), 2.05 – 2.12 (4H), 2.14 (s, 3H), 2.14 – 2.32 (6H), 2.35 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.00 – 3.08 (4H), 6.69 – 6.71 (1H), 6.71 – 6.75 (1H), 7.00 – 7.06 (2H), 7.15 – 7.22 (3H). MS (ESIpos) mass found: 633.3                   |
| <b>116</b>            | N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin   | 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol   |  | $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ausgewählte Signale): $\delta$ 0.93 – 1.25 (8H), 1.76 (mc, 2H), 2.12 (t, 2H), 2.20 – 2.35 (4H), 3.17 (mc, 2H), 3.40 (mc, 2H), 6.58 – 6.65 (2H), 7.06 – 7.26 (5H), 8.12 (s, 1H). MS (ESI $_{\text{neg}}$ ) mass found: 619.3                                                                                                 |
| <b>117</b>            | N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin        | 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol         |  | $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ausgewählte Signale): $\delta$ 0.90– 1.26), 1.71 (mc, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.09 (t, 2H), 2.20 – 2.23 (4H), 3.04 (mc, 2H), 3.15 (t, 2H), 6.58 – 6.66 (2H),                                                                                                                                                                     |

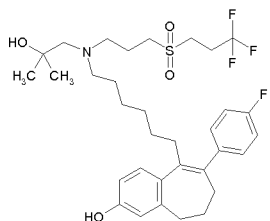
- 118** N-Methyl-3-  
[(4,4,5,5,5-  
pentafluorpen-  
tyl)sulfinyl]pro-  
pan-1-amin  
8-(4-Fluorphenyl)-9-  
[6-(methyl{3-  
[(4,4,5,5,5-  
pentafluorpen-  
tyl)sulfinyl]propyl}amino)he-  
xyl]-6,7-dihydro-5H-  
benzo[7]annulen-3-ol



7.05 – 7.26 (5H), 9.28 (s, 1H). MS  
(ESIpos) mass found: 583.3.

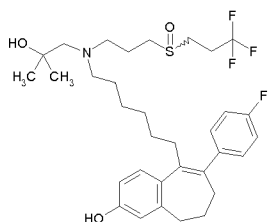
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-  
d<sub>1</sub>, ausgewählte Signale): δ 1.04 –  
1.14 (4H), 1.15 – 1.24 (4H), 1.89  
(mc, 2H), 2.32 – 2.44 (4H), 2.58 –  
2.66 (2H), 2.68 – 2.86 (4H), 6.71 –  
6.74 (1H), 6.75 (dd, 1H), 7.00 –  
7.07 (2H), 7.15 (d, 1H), 7.17 –  
7.22 (2H). MS (ESIpos) mass  
found: 617.3.

- 119** 2-Methyl-1-  
({3-[(3,3,3-  
trifluorpropyl)  
sulfonyl]propyl  
amino}propan-  
2-ol  
8-(4-Fluorphenyl)-9-  
{6-[(2-hydroxy-2-  
methylpropyl){3-  
[(3,3,3-  
trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl  
}-6,7-dihydro-5H-  
benzo[7]annulen-3-ol



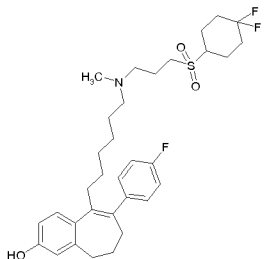
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  
ausgewählte Signale): δ 0.98 (s,  
6H), 1.64 – 1.78 (m, 2H), 2.16 (s,  
2H), 2.20 – 2.35 (4H), 2.59 – 2.77  
(m, 2H), 3.11 – 3.20 (m, 2H), 3.8 –  
4.1 (br s), 6.56 – 6.65 (2H), 7.05 –  
7.26 (5H). MS (ESIpos) mass  
found: 627.3

- 120** 2-Methyl-1-  
({3-[(3,3,3-  
trifluorpropyl)  
sulfinyl]propyl  
amino}propan-  
2-ol  
8-(4-Fluorphenyl)-9-  
{6-[(2-hydroxy-2-  
methylpropyl){3-  
[(3,3,3-  
trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl  
}-6,7-dihydro-5H-  
benzo[7]annulen-3-ol



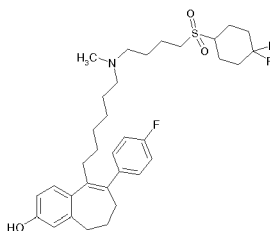
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  
ausgewählte Signale): δ 0.98 (s),  
1.65 (mc, 2H), 2.21 – 2.35 (4H),  
2.55 – 2.85 (5H), 2.89 – 3.03 (1H),  
3.91 (s), 6.58 – 6.67 (2H), 7.05 –  
7.26 (5H), 9.26 (s). MS (ESIpos)  
mass found: 611.3

- 121** 3-[(4,4-  
Difluorocyclohe-  
xyl)sulfonyl]-  
N-  
methylpropan-  
1-amin  
9-{6-[(3-[(4,4-  
Difluorocyclohexyl)sulfonyl]propyl}(methyl-  
amino)hexyl]-8-(4-  
fluorphenyl)-6,7-  
dihydro-5H-  
benzo[7]annulen-3-ol

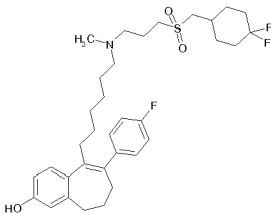


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
0.91 – 1.28 (m, 8H), 1.48 – 1.67  
(m, 2H), 1.67 – 2.19 (17H, enthält  
s bei 2.04 ppm), 2.21 – 2.36 (m,  
4H), 2.48 – 2.56 (m), 2.98 – 3.09  
(m, 1H), 3.19 – 3.32 (m, 1H), 6.58  
– 6.66 (m, 2H), 7.06 – 7.26 (m,  
5H), 8.14 (s). MS (ESIpos) mass  
found: 591.30

- 122** 4-[(4,4-  
Difluorocyclohe-  
xyl)sulfonyl]-  
N-  
methylbutan-  
9-{4-[(4,4-  
Difluorocyclohexyl)sulfonyl]butyl}(methyl-  
amino)hexyl}-8-(4-  
fluorphenyl)-6,7-



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-  
d<sub>1</sub>): 1.05 – 1.14 (m, 4H), 1.15 –  
1.23 (m, 2H), 1.26 – 1.34 (m, 2H),  
1.63 – 1.71 (m, 2H), 1.72 – 1.92  
(m, 2H), 1.92 – 2.02 (m, 2H), 2.05

|     |                                                                    |                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 1-amin                                                             | dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol*                                                                                                      |                                                                                    | – 2.14 (m, 4H), 2.19 – 2.38 (m, 11H), 2.47 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.88 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 3.03 (m, 2H), 6.70 – 6.76 (m, 2H), 7.00 – 7.06 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.17 – 7.22 (m, 2H), 8.62 (s). MS (EIpos) mass found: 605 [M+].                                                                                                    |
| 123 | 3-{[(4,4-Difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl}-N-methylpropan-1-amin | 9-{6-[(3-{[(4,4-Difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl}propyl)(methyl)amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol* |  | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ausgewählte Signale): 0.93 – 1.38 (m, 10H), 1.67 – 2.13 (m, enthält s bei 2.01 ppm), 2.22 – 2.32 (m, 4H), 2.96 – 3.04 (m, 2H), 3.06 (d, 2H), 6.59 – 6.66 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.26 (m, 2H), 9.30 (s, 1H). MS (ESI <sub>neg</sub> ) mass found: 605.32 |

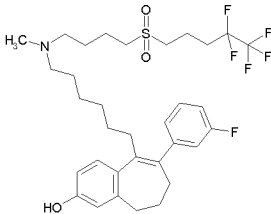
\* Die Reinigung dieser Beispielverbindung erfolgte durch HPLC unter Zusatz von Ameisensäure und nachfolgender Gefriertrocknung. Die Beispielverbindung kann teilweise oder vollständig als Formiatsalz vorliegen.

5

### Beispiele 124 und 125

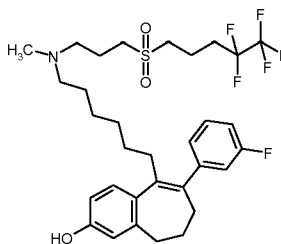
Analog zur allgemeinen Vorschrift 11 wurden ausgehend von 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol durch Umsetzung mit Aminen die Beispiele 124 und 125 hergestellt:

10

| <u>Bei-</u><br><u>spiel</u> | <u>Amin</u>                                                    | <u>Name Beispiel</u>                                                                                                           | <u>Struktur</u>                                                                      | <u>Analytische Daten</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 124                         | N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin | 8-(3-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol |  | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ausgewählte Signale): δ 0.9 – 1.25 (m, 8H), 1.36 – 1.49 (2H), 1.54 – 1.68 (2H), 1.82 – 2.11 (11H, enthält Singulett bei δ = 1.99), 2.17 (t, 2H), 3.07 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 6.56 – 6.66 (2H), 6.96 – 7.13 (4H), 7.32 – 7.44 (1H), 9.30 (s). MS (ESIpos) mass found: 647.3 |

- 125** N-Methyl-3- 8-(3-Fluorophenyl)-9-[6-  
 [(4,4,5,5,5- (methyl{3-[(4,4,5,5,5-  
 pentafluoropen pentafluoropentyl)sulfon  
 tyl)sulfonyl]pr yl]propyl} amino)hexyl]  
 opan-1-amin -6,7-dihydro-5H-  
 benzo[7]annulen-3-ol

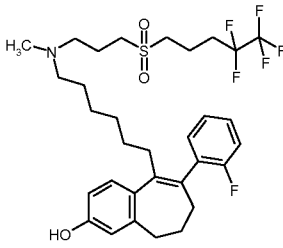
184



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-  
 d<sub>6</sub>, ausgewählte Signale): δ  
 0.89 – 1.26 (m, 8H), 1.71  
 (quin. 2H), 2.00 (s, 3H), 2.09  
 (t, 2H), 3.08 (mc, 2H), 3.18 (t,  
 2H), 6.57 – 6.67 (2H), 6.94 –  
 7.13 (4H), 7.32 – 7.42 (1H),  
 9.30 (s). MS (ESIpos) mass  
 found: 633.3

**Beispiel 126**

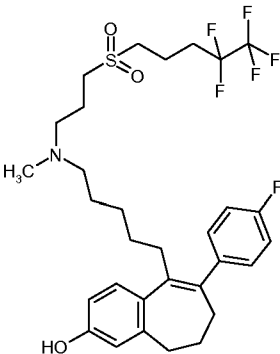
Analog zur allgemeinen Vorschrift 11 wurden ausgehend von 9-(6-Bromhexyl)-8-(2-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol durch Umsetzung mit einem Amin das Beispiel 126 hergestellt:

| <u>Bei-<br/>spiel</u> | <u>Substrat</u>                                                 | <u>Name Beispiel</u>                                                                                                             | <u>Struktur</u>                                                                    | <u>Analytische Daten</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126                   | N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin | 8-(2-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol* |  | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ausgewählte Signale): δ 0.90 – 1.25 (8H), 1.67 – 1.80 (2H), 1.81 – 2.08 (9H, enthält Singulett bei δ 2.06), 2.10 – 2.25 (4H), 2.49 – 2.59 (m, 2H), 3.05 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.59 – 6.67 (2H), 7.07 – 7.13 (1H), 7.13 – 7.34 (4H), 8.14 (s). MS (ESIpos) mass found: 633.27 |

- 5 \* Die Reinigung dieser Beispielverbindung erfolgte durch HPLC unter Zusatz von Ameisensäure und nachfolgender Gefriertrocknung. Die Beispielverbindung kann teilweise oder vollständig als Formiatsalz vorliegen.

**Beispiel 127**

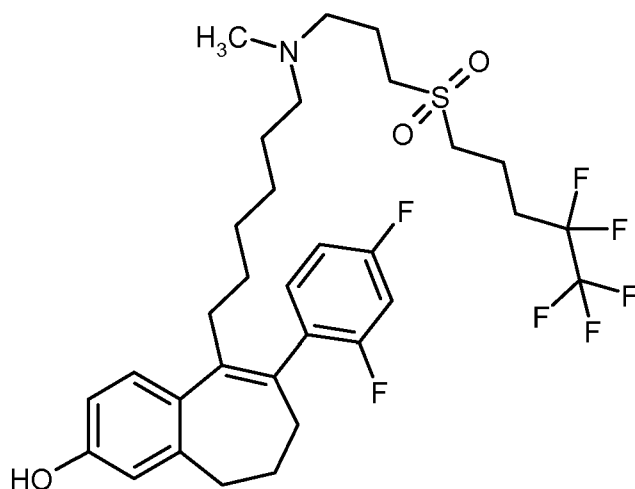
Analog zur allgemeinen Vorschrift 11 wurden ausgehend von 9-(5-Brompentyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol durch Umsetzung mit einem Amin das Beispiel 127 hergestellt:

| <u>Bei-<br/>spiel</u> | <u>Substrat</u>                                                 | <u>Name Beispiel</u>                                                                                                              | <u>Struktur</u>                                                                    | <u>Analytische Daten</u>                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 127                   | N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl-1-amin | 8-(4-Fluorphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol* |  | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ausgewählte Signale): δ 0.91 – 1.25 (6H), 1.71 (mc, 1H), 1.81 – 2.12 (11H, enthält Singulett), 2.97 – 3.08 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 6.57 – 6.66 (m, 2H), 7.05 – 7.25 (m, 5H), 8.15 (s). MS (ESIpos) mass found: 619.26 |

- 5 \*Die Reinigung dieser Beispielverbindung erfolgte durch HPLC unter Zusatz von Ameisensäure und nachfolgender Gefriertrocknung. Die Beispielverbindung kann teilweise oder vollständig als Formiatsalz vorliegen.

**Beispiel 128**

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

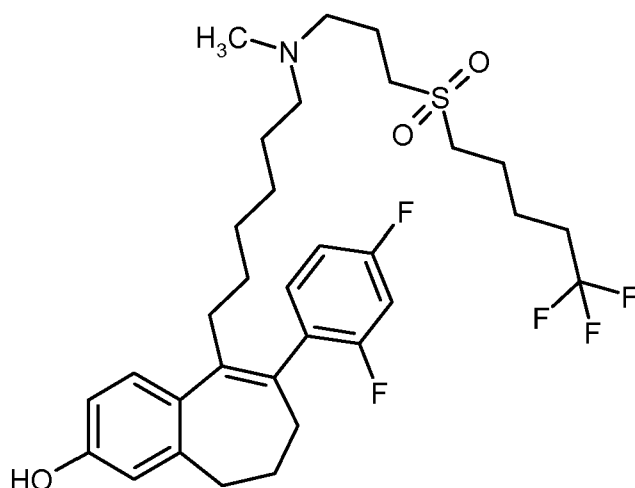


- 5 130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 106.5 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 100.5 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.36 (m, 8H), 1.98-2.39 (m, 17H), 2.58-2.72 (m, 4H),  
10 3.03-3.15 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H).

**Beispiel 129**

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

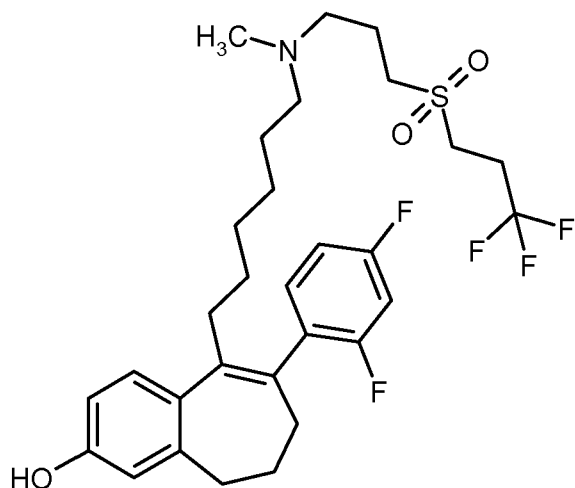


- 15 130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 100.4 mg (55% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.37 (m, 8H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.88-2.21 (m, 10H), 2.28 (t, 2H), 2.32-2.41 (m, 5H), 2.64 (mc, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.02 (mc, 2H), 3.08 (t, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H).

### 5 Beispiel 130

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

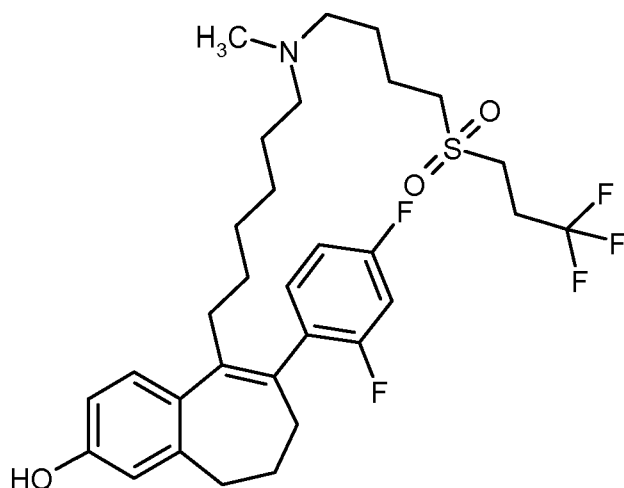


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol  
 10 wurden mit 83.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin  
 entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.  
 Es wurden 79.7 mg (45% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.37 (m, 8H), 1.98-2.19 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.32-  
 2.41 (m, 5H), 2.58-2.77 (m, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.22 (mc, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H),  
 15 7.10-7.20 (m, 2H).

### Beispiel 131

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-  
 5H-benzo[7]annulen-3-ol



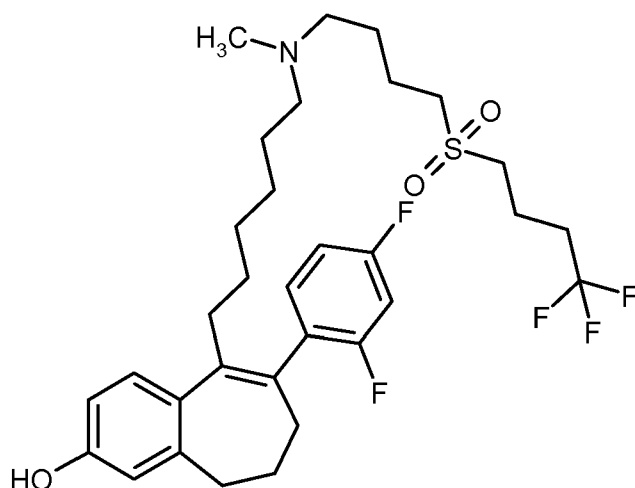
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 88.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 96.0 mg (53% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.96-1.23 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.69-1.83 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.34-2.47 (m, 5H), 2.55-2.77 (m, 6H), 3.09 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 132

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



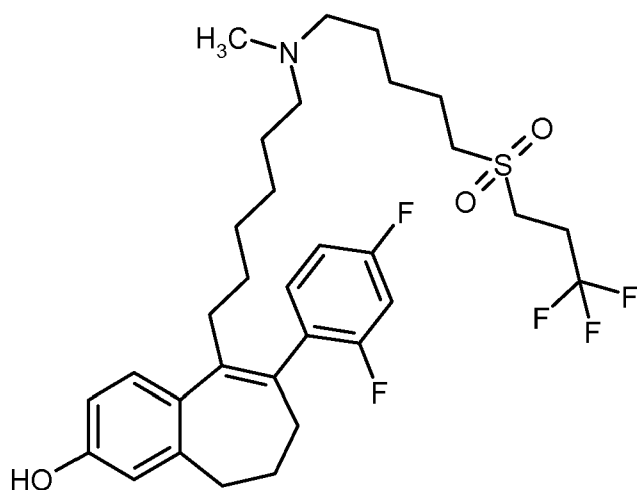
400 mg (0.92 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 288.1 mg (1.10 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5μ, 100 x 30 mm, 50 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 90:10, 0-1 Minute; 90:10 -> 20:80, 1-8.0 Minuten; 0:100, 8.1-10 Minuten) gereinigt. Es wurde in Dichlormethan aufgenommen, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit Wasser

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurde mit Diethylether und Pentan digeriert. Der Rückstand wurde zweimal mit Ethylacetat, zweimal mit Diethylether und einmal mit Pentan versetzt und eingengt. Der Rückstand wurde über Nacht bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 295.0 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.21 (m, 6H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.61 (quin, 2H), 1.85 (mc, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.07-2.38 (m, 15H), 2.63 (mc, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 6.68-6.73 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H).

### Beispiel 133

- 10 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 93.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 110.9 mg (60% d. Th.) Produkt isoliert.

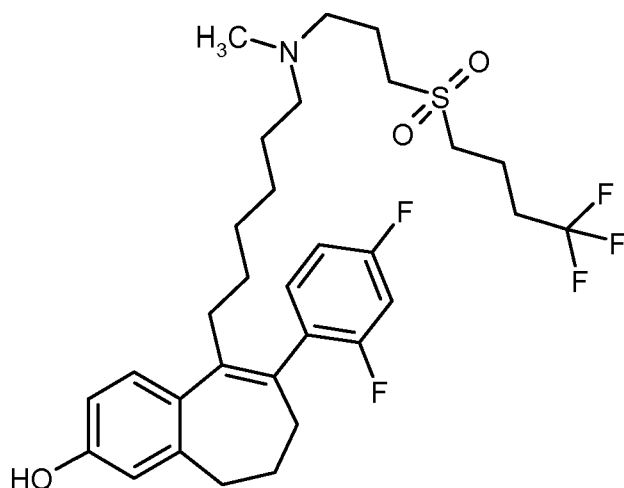
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.23 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.90 (mc, 2H), 1.98-2.18 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.35-2.47 (m, 5H), 2.53-2.77 (m, 6H), 3.06 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H).

20

### Beispiel 134

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



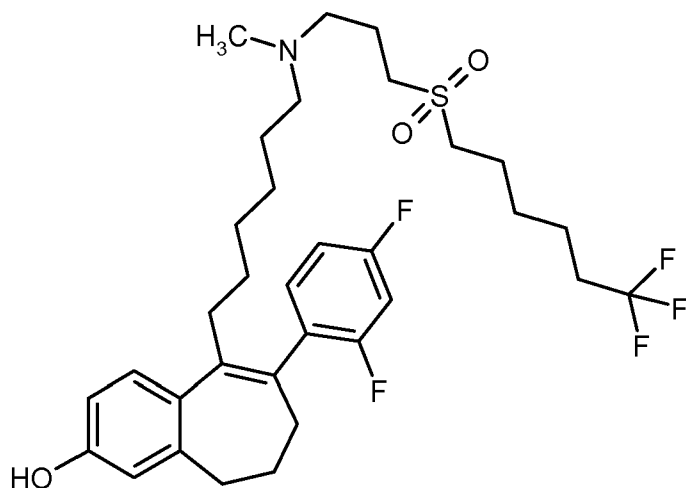
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 88.6 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 94.3 mg (52% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.37 (m, 8H), 1.98-2.21 (m, 8H), 2.23-2.41 (m, 9H), 2.58-2.72 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

### Beispiel 135

10 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

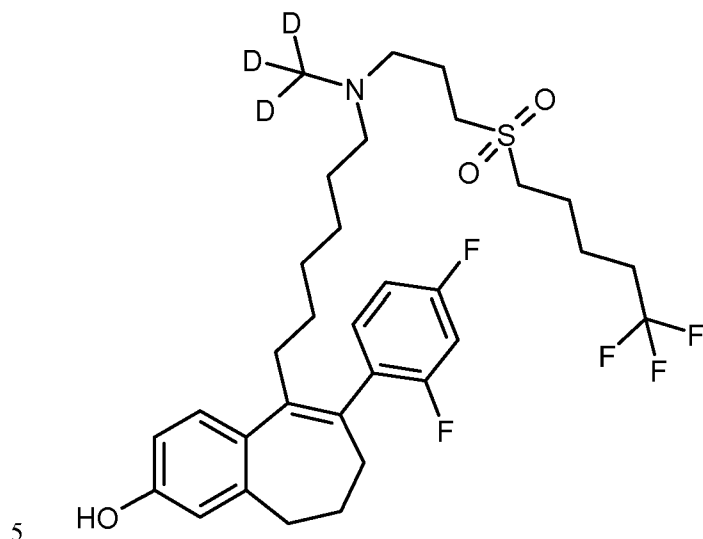


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98.7 mg (0.36 mmol) N-Methyl-3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 100.3 mg (53% d. Th.) Produkt isoliert.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.96-1.24 (m, 6H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.47-1.69 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.98-2.21 (m, 8H), 2.28 (t, 2H), 2.34-2.45 (m, 5H), 2.63 (mc, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.01 (mc, 2H), 3.08 (t, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

**Beispiel 136**

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

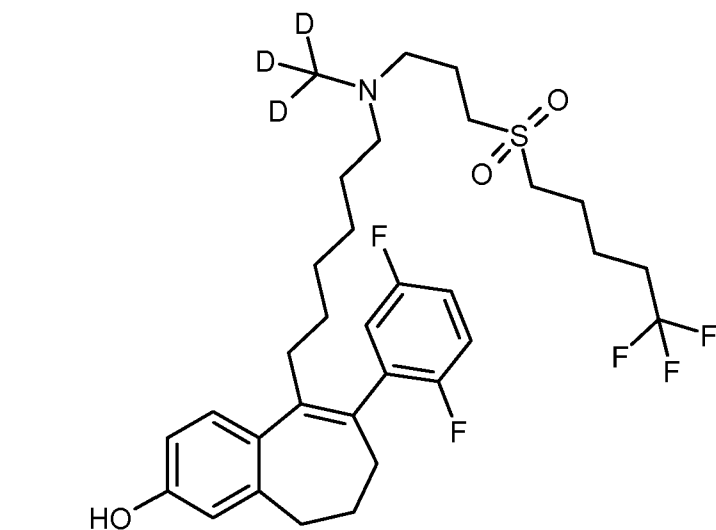


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.7 mg (0.36 mmol) N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 88.6 mg (48% d. Th.) Produkt isoliert.

10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.36 (m, 8H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.87-2.37 (m, 14H), 2.58-2.70 (m, 4H), 2.96-3.11 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H).

**Beispiel 137**

8-(2,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



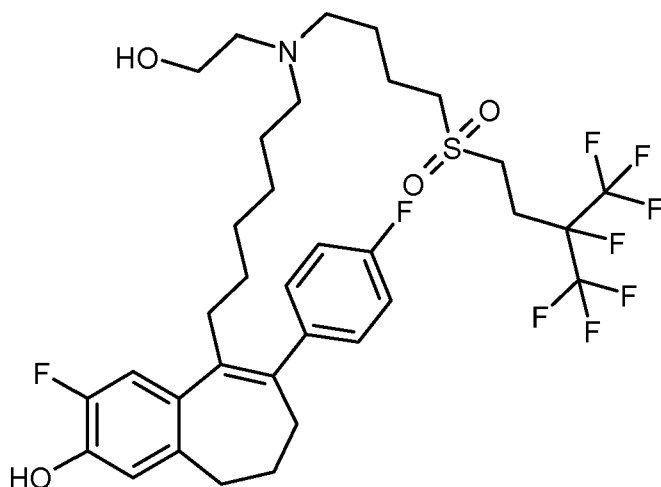
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.7 mg (0.36 mmol) N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Methyl-3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propan-1-amin

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 102.9 mg (56% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.37 (m, 8H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.87-2.24 (m, 10H), 2.25-2.40 (m, 4H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.96-3.12 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.15 (d, 1H).

### Beispiel 138

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}butyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

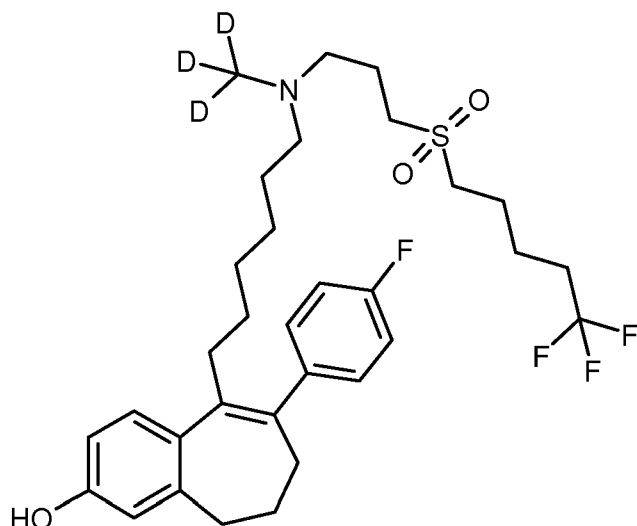


120 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 124.8 mg (0.33 mmol) 2-[(4-{[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}butyl)amino]ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 16.0 mg (8% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.41 (m, 6H), 1.60-1.98 (m, 4H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.31 (t, 2H), 2.41-2.79 (m, 10H), 3.02-3.28 (m, 6H), 3.65 (mc, 2H), 6.78-6.93 (m, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H).

### Beispiel 139

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



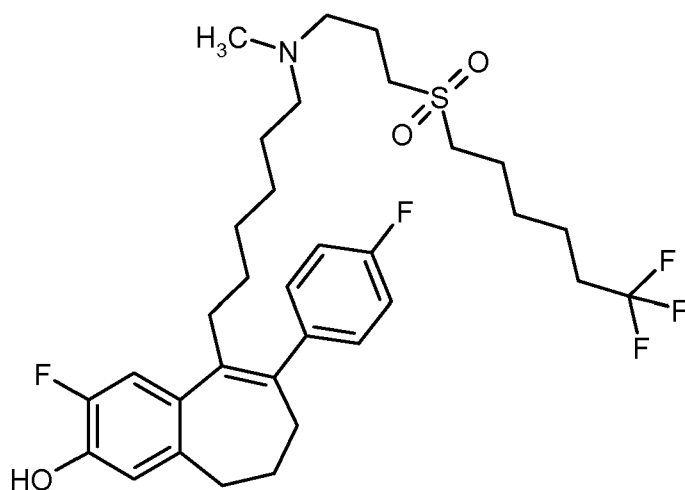
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98.8 mg (0.37 mmol) N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Methyl-3-[(5,5,5-trifluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 92 mg (49% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.36 (m, 8H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.02-2.23 (m, 8H), 2.29-2.40 (m, 4H), 2.56-2.72 (m, 4H), 2.96-3.11 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

#### 10 Beispiel 140

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

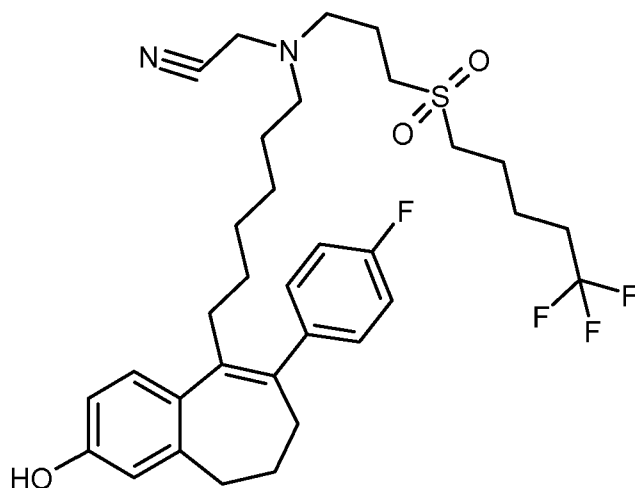


120 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 91.1 mg (0.33 mmol) N-Methyl-3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 42.5 mg (24% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 4H), 1.88 (mc, 2H), 2.01-2.19 (m, 8H), 2.26-2.45 (m, 7H), 2.57 (mc, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.00 (mc, 2H), 3.07 (mc, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 2H).

## 5 Beispiel 141

{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} {3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)acetonitril

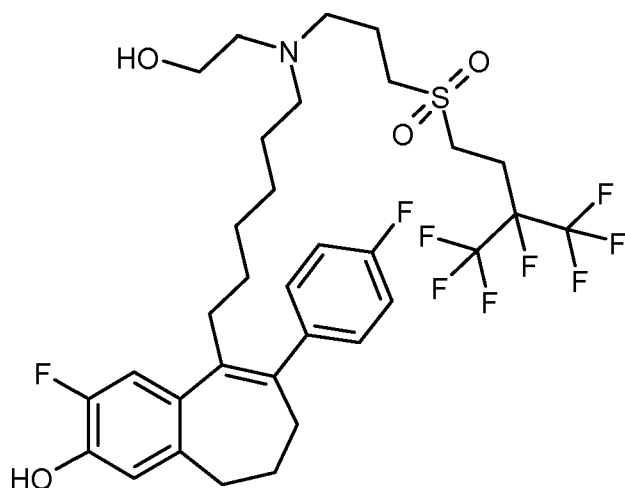


300 mg (0.51 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-({3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 67.8 mg (0.57 mmol) Bromacetonitril und 213.1 mg (1.54 mmol) Kaliumcarbonat 5 Stunden in 10 mL DMF bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eingeeengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5μ, 150 x 19 mm, 25 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 60:40, 0-1 Minute; 60:40 -> 0:100, 1-12 Minuten; 0:100, 12-15 Minuten) gereinigt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether und Pentan versetzt und eingeeengt. Es wurden 80 mg (25% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.31 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.04-2.22 (m, 6H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.57-2.66 (m, 4H), 2.96-3.02 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H).

## Beispiel 142

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propyl)amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



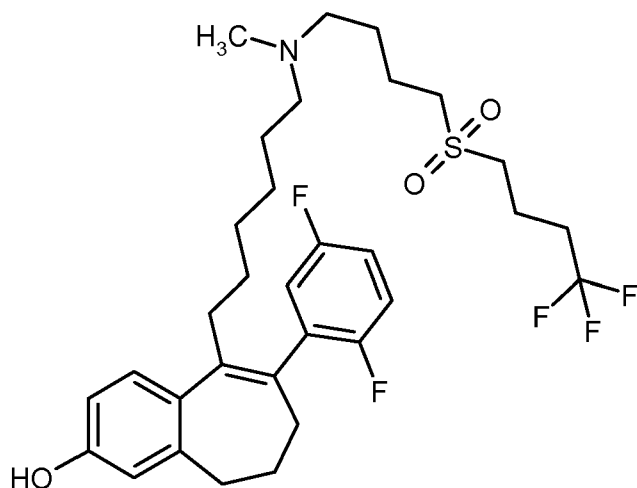
100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100.1 mg (0.28 mmol) 2-[(3-{[3,4,4,4-Tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl]sulfonyl}propyl)amino]ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 2.1 mg (1% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.33 (m, 8H), 1.97-2.16 (m, 6H), 2.31 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.55-2.74 (m, 8H), 3.11 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 2H).

10

### Beispiel 143

8-(2,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



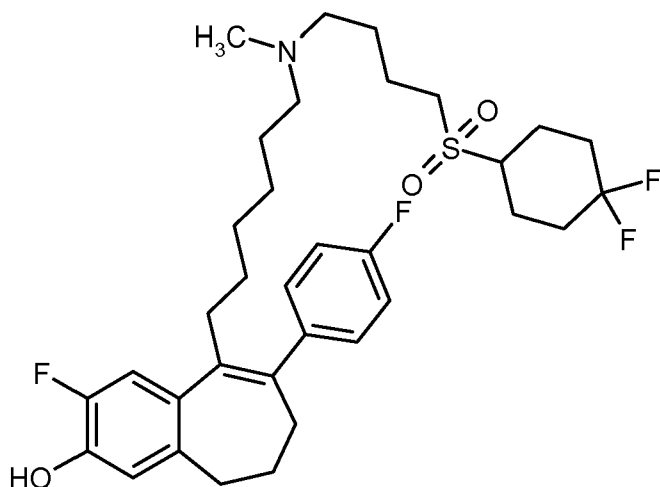
15 300 mg (0.69 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 252.0 mg (0.96 mmol) N-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5μ, 100 x 30 mm, 50 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 90:10, 0-1 Minute; 90:10 -> 20:80, 1-8 Minuten; 20:80 -> 0:100, 8-8.1 Minuten; 0:100, 8.1-10 Minuten) gereinigt.

Anschließend wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan und Dichlormethan-Methanol 9:1) filtriert. Es wurden 21 mg (5% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.38 (m, 8H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.03-2.21 (m, 6H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.44-2.52 (m, 5H), 2.64 (mc, 2H), 2.70 (mc, 2H), 3.03-3.12 (m, 4H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.15 (d, 1H).

#### Beispiel 144

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

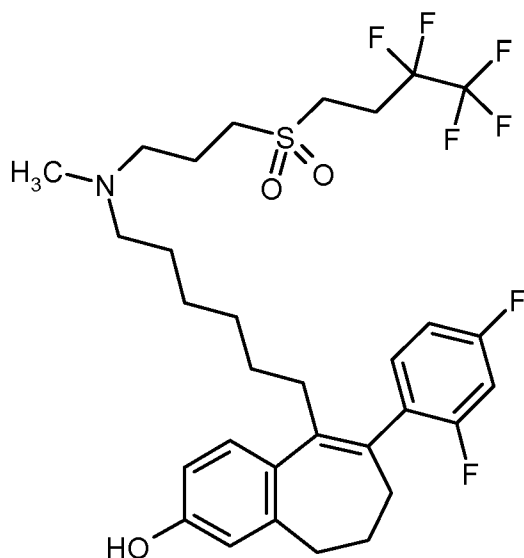


536.4 mg (1.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 431.4 mg (1.60 mmol) 4-[(4,4-Difluorcyclohexyl)sulfonyl]-N-methylbutan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5μ, 50 x 30 mm, 54 mL/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 60:40 -> 30:70, 0-9 Minuten) gereinigt. Es wurden 321 mg (42% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.23 (m, 6H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.69-2.13 (m, 10H), 2.15-2.40 (m, 13H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.85-3.03 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 2H).

#### Beispiel 145

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

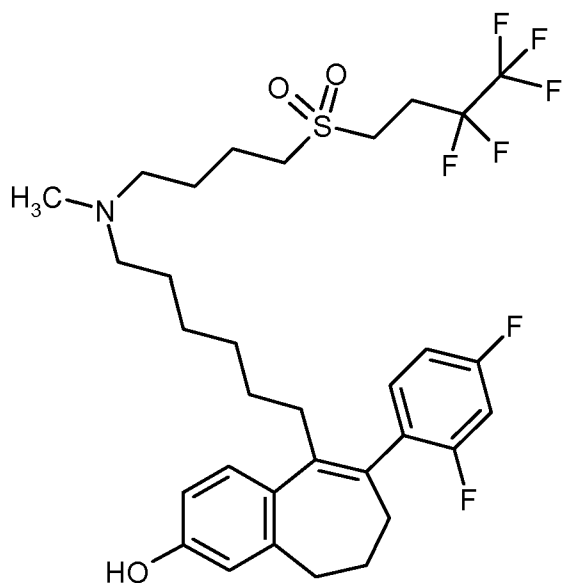


Die Herstellung erfolgte analog durch die Reaktion von 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol mit N-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.97 - 1.15 (m, 6H), 1.17 - 1.25 (m, 2H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.93 (t, 1H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.13 - 2.17 (m, 2H), 2.20 - 2.23 (m, 2H), 2.32 - 2.36 (t, 2H), 2.53 - 2.71 (m, 4H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.26 (td, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H).

#### 10 Beispiel 146

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]-butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

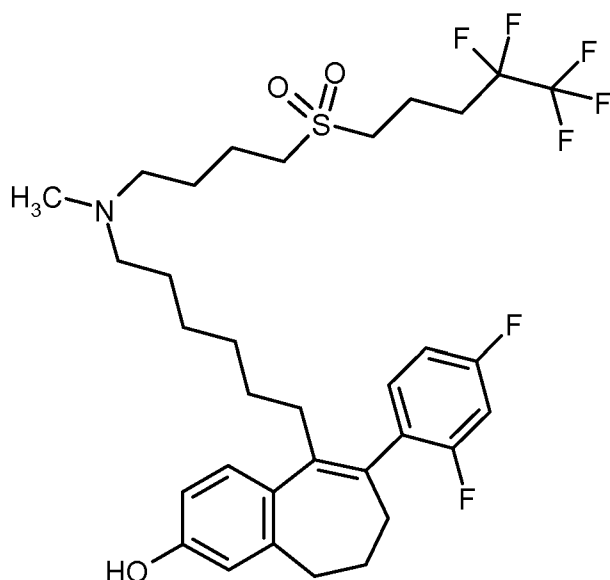


Die Herstellung erfolgte analog durch die Reaktion von 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol mit N-Methyl-4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.97 - 1.14 (m, 6H), 1.19 - 1.27 (m, 2H), 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.64 - 1.71 (m, 2H), 1.91 - 1.94 (m, 2H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.18 - 2.23 (m, 4H), 2.30 - 2.33 (m, 2H), 2.54 - 2.72 (m, 4H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 3.42 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (td, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H).

#### Beispiel 147

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

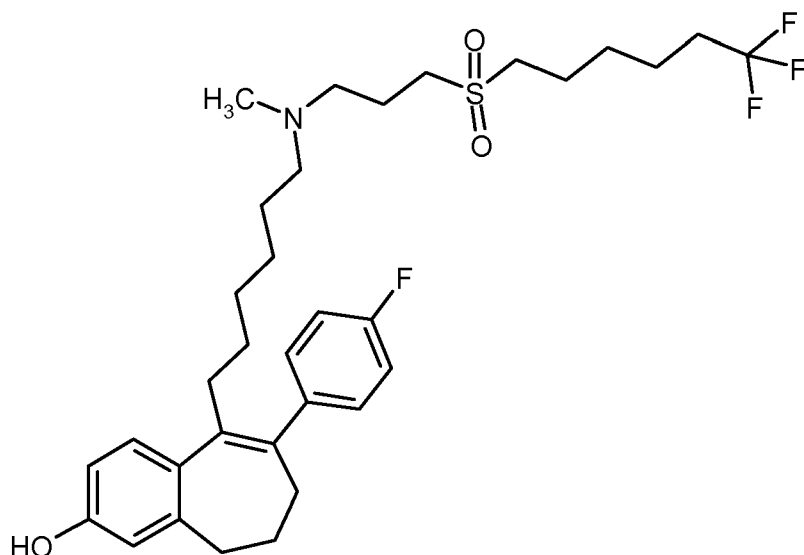


Die Herstellung erfolgte analog durch die Reaktion von 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol mit N-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11.

<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.96 - 1.15 (m, 6H), 1.19 - 1.26 (m, 2H), 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 4H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.16 - 2.23 (m, 4H), 2.27 - 2.46 (m, 4H), 2.55 - 2.58 (m, 2H), 3.10 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (td, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H).

#### Beispiel 148

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(6,6,6-trifluorohexyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



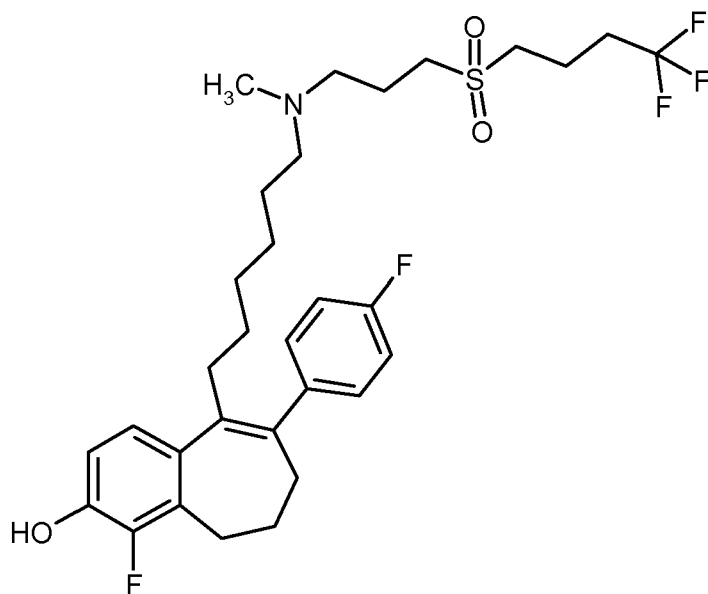
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.9 mg (0.37 mmol) N-Methyl-3-[(6,6,6-trifluorohexyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt.

5 Es wurden 75.3 mg (40% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.24 (m, 6H), 1.32 (mc, 2H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.88 (mc, 2H), 2.04-2.20 (m, 8H), 2.33-2.44 (m, 7H), 2.61 (mc, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.01 (mc, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 149

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



120 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98.3 mg (0.33 mmol) N-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin

15

entsprechend der allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es wurden 65.7 mg (40% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-d<sub>1</sub>):  $\delta$  = 1.03-1.41 (m, 8H), 2.01-2.21 (m, 8H), 2.24-2.43 (m, 9H), 2.53-2.68 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

**Biologische Beispiele****Abkürzungen und Akronyme:**

|       |                                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ER    | Estrogen Receptor                                                              |
| E2    | 17 $\beta$ -Estradiol                                                          |
| E1    | Estron                                                                         |
| SERM  | Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Selective Estrogen Receptor Modulator) |
| d     | Tag                                                                            |
| OVX   | Ovariectomisierte Tiere                                                        |
| SHAM  | Scheinoperation                                                                |
| n. d. | Nicht bestimmt (not determined)                                                |
| Bsp.  | Beispiel                                                                       |

**Beispiel 150 (Effekt auf die Stabilität des ER $\alpha$  proteins):**

5 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  
10 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  
15 wie z.B. die Stimulation des Endometriums haben.

Der Effekt auf 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  $\mu$ M inkubiert. Nach Lyse der Zellen  
20 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  
25 auf die Stabilität des ER $\alpha$  Proteins hin untersucht (siehe Tabelle 1). Über den Großteil des beanspruchten Strukturbereichs zeigen die pharmakologischen Substanzen eine destabilisierende Wirkung auf den ER $\alpha$ -Gehalt (verbleibender relativer ER $\alpha$ -Gehalt von kleiner oder gleich 30%).

Tabelle 1

| Bsp. | ER-Destabilisierung<br>normiert [%] | Bsp. | ER-Destabilisierung<br>normiert [%] | Bsp. | ER-Destabilisierung<br>normiert [%] |
|------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|
| 1    | 1                                   | 51   | 11                                  | 101  | 3                                   |
| 2    | n. d.                               | 52   | 30                                  | 102  | 4                                   |
| 3    | n. d.                               | 53   | 45                                  | 103  | 2                                   |
| 4    | 0                                   | 54   | 0                                   | 104  | 2                                   |
| 5    | 40                                  | 55   | n. d.                               | 105  | 0                                   |
| 6    | n. d.                               | 56   | 11                                  | 106  | 8                                   |
| 7    | 12                                  | 57   | 42                                  | 107  | 21                                  |
| 8    | 5                                   | 58   | 4                                   | 108  | 4                                   |
| 9    | 0                                   | 59   | 0                                   | 109  | 3                                   |
| 10   | 18                                  | 60   | 0                                   | 110  | 6                                   |
| 11   | 17                                  | 61   | 21                                  | 111  | 2                                   |
| 12   | 0                                   | 62   | 35                                  | 112  | 4                                   |
| 13   | 4                                   | 63   | 46                                  | 113  | 0                                   |
| 14   | 43                                  | 64   | 4                                   | 114  | 0                                   |
| 15   | 2                                   | 65   | 9                                   | 115  | 2                                   |
| 16   | 4                                   | 66   | n. d.                               | 116  | 19                                  |
| 17   | 2                                   | 67   | 8                                   | 117  | 32                                  |
| 18   | 12                                  | 68   | 32                                  | 118  | 6                                   |
| 19   | 17                                  | 69   | 0                                   | 119  | 11                                  |
| 20   | 0                                   | 70   | 8                                   | 120  | n. d.                               |
| 21   | 54                                  | 71   | 24                                  | 121  | 53                                  |
| 22   | 51                                  | 72   | 2                                   | 122  | 14                                  |
| 23   | 12                                  | 73   | 4                                   | 123  | 11                                  |
| 24   | 2                                   | 74   | 1                                   | 124  | 5                                   |
| 25   | 0                                   | 75   | 0                                   | 125  | 8                                   |
| 26   | 23                                  | 76   | 20                                  | 126  | 2                                   |
| 27   | 16                                  | 77   | 10                                  | 127  | 17                                  |
| 28   | 2                                   | 78   | 2                                   | 128  | 2                                   |
| 29   | 5                                   | 79   | 0                                   | 129  | 9                                   |
| 30   | 55                                  | 80   | 6                                   | 130  | 52                                  |
| 31   | 0                                   | 81   | 2                                   | 131  | 12                                  |
| 32   | 5                                   | 82   | 1                                   | 132  | 5                                   |
| 33   | 0                                   | 83   | 6                                   | 133  | 32                                  |
| 34   | 11                                  | 84   | 15                                  | 134  | 16                                  |
| 35   | 5                                   | 85   | 2                                   | 135  | 4                                   |
| 36   | 42                                  | 86   | 1                                   | 136  | 7                                   |
| 37   | 56                                  | 87   | 5                                   | 137  | 11                                  |
| 38   | 17                                  | 88   | 1                                   | 138  | 0                                   |
| 39   | 3                                   | 89   | 19                                  | 139  | 6                                   |
| 40   | 3                                   | 90   | 16                                  | 140  | n. d.                               |
| 41   | 3                                   | 91   | 23                                  | 141  | 7                                   |
| 42   | 10                                  | 92   | 0                                   | 142  | n. d.                               |
| 43   | 4                                   | 93   | 0                                   | 143  | n. d.                               |
| 44   | 5                                   | 94   | 4                                   | 144  | n. d.                               |
| 45   | 4                                   | 95   | 0                                   | 145  | n. d.                               |
| 46   | 7                                   | 96   | 3                                   | 146  | n. d.                               |
| 47   | 5                                   | 97   | 7                                   | 147  | n. d.                               |
| 48   | 3                                   | 98   | 4                                   | 148  | 0                                   |
| 49   | 8                                   | 99   | 0                                   | 149  | 13                                  |
| 50   | 11                                  | 100  | 0                                   |      |                                     |

**Beispiel 151 (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<sub>50</sub> Werte kleiner als 0.6 µM) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare IC<sub>50</sub>-Werte für die Inhibition der Estradiol-induzierten Luciferaseaktivität.

Tabelle 2

| Bsp. | Antiestrogene Wirkung in vitro: MVLN<br>Transaktivierung Antagonismus IC <sub>50</sub><br>(nM) | Bsp. | Antiestrogene Wirkung in vitro: MVLN<br>Transaktivierung Antagonismus IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | 48                                                                                             | 75   | 11                                                                                             |
| 2    | 8                                                                                              | 76   | 31                                                                                             |
| 3    | 180                                                                                            | 77   | 10                                                                                             |
| 4    | 6                                                                                              | 78   | 31                                                                                             |
| 5    | 46                                                                                             | 79   | 17                                                                                             |
| 6    | 181                                                                                            | 80   | 8                                                                                              |
| 7    | 24                                                                                             | 81   | 40                                                                                             |
| 8    | 12                                                                                             | 82   | 13                                                                                             |
| 9    | 17                                                                                             | 83   | 13                                                                                             |
| 10   | 38                                                                                             | 84   | 252                                                                                            |
| 11   | 84                                                                                             | 85   | 51                                                                                             |
| 12   | 15                                                                                             | 86   | 25                                                                                             |
| 13   | 20                                                                                             | 87   | 10                                                                                             |
| 14   | 168                                                                                            | 88   | 24                                                                                             |
| 15   | 26                                                                                             | 89   | 54                                                                                             |
| 16   | 27                                                                                             | 90   | 14                                                                                             |
| 17   | 46                                                                                             | 91   | 67                                                                                             |
| 18   | 34                                                                                             | 92   | 5                                                                                              |
| 19   | 62                                                                                             | 93   | 5                                                                                              |
| 20   | 9                                                                                              | 94   | 21                                                                                             |
| 21   | 48                                                                                             | 95   | 19                                                                                             |
| 22   | 222                                                                                            | 96   | 21                                                                                             |
| 23   | 22                                                                                             | 97   | 7                                                                                              |
| 24   | 8                                                                                              | 98   | 6                                                                                              |
| 25   | 28                                                                                             | 99   | 15                                                                                             |

|    |      |     |     |
|----|------|-----|-----|
| 26 | 28   | 100 | 9   |
| 27 | 35   | 101 | 6   |
| 28 | 9    | 102 | 10  |
| 29 | 10   | 103 | 5   |
| 30 | 88   | 104 | 7   |
| 31 | 16   | 105 | 12  |
| 32 | 33   | 106 | 10  |
| 33 | 11   | 107 | 123 |
| 34 | 27   | 108 | 69  |
| 35 | 10   | 109 | 26  |
| 36 | 35   | 110 | 73  |
| 37 | 53   | 111 | 33  |
| 38 | 27   | 112 | 7   |
| 39 | 8    | 113 | 18  |
| 40 | 170  | 114 | 10  |
| 41 | 42   | 115 | 13  |
| 42 | 13   | 116 | 34  |
| 43 | 20   | 117 | 18  |
| 44 | 5,6* | 118 | 9   |
| 45 | 20   | 119 | 80  |
| 46 | 36   | 120 | 56  |
| 47 | 26   | 121 | 41  |
| 48 | 17   | 122 | 6   |
| 49 | 181  | 123 | 13  |
| 50 | 16   | 124 | 13  |
| 51 | 30   | 125 | 13  |
| 52 | 521  | 126 | 9   |
| 53 | 85   | 127 | 69  |
| 54 | 27   | 128 | 6   |
| 55 | 22   | 129 | 5   |
| 56 | 29   | 130 | 16  |
| 57 | 111  | 131 | 3   |
| 58 | 184  | 132 | 4   |
| 59 | 16   | 133 | 7   |
| 60 | 15   | 134 | 5   |
| 61 | 24   | 135 | 5   |
| 62 | 84   | 136 | 9   |
| 63 | 95   | 137 | 6   |
| 64 | 86   | 138 | 21  |
| 65 | 116  | 139 | 7   |
| 66 | 46   | 140 | 4   |
| 67 | 20   | 141 | 21  |
| 68 | 106  | 142 |     |
| 69 | 19   | 143 | 9   |
| 70 | 18   | 144 | 10  |
| 71 | 56   | 145 | 22  |
| 72 | 17   | 146 | 15  |
| 73 | 18   | 147 | 32  |
| 74 | 28   | 148 | 17  |
|    |      | 149 | 14  |

\*Mittelwert

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 152 (estrogene Wirkung – Uteruswachstumstest an der infantilen Ratte)**

Sowohl Uterus wie auch Vagina zeigen bei infantilen Tieren bei deren Behandlung mit einer estrogen wirksamen Substanz eine von der estrogenen Wirksamkeit abhängige Gewichtszunahme. Am Uterus kommt es unter estrogener Wirkung zudem zu einer Proliferation und Höhenzunahme des luminalen Epithels.

Immature, intakte Ratten (n = 5-6 Tiere/Gruppe; Körpergewicht 40-50g) erhalten über 3 Tage (d1-d3) die Substanz s.c.. Am Tag 4 (d4) werden die Tiere mit CO<sub>2</sub> getötet. Die Uteri werden herauspräpariert und gewogen. Ein Uterusstück, vorzugsweise ein Uterushorn, wird für die histologische Auswertung in Formaldehyd fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Stimulierung der Organgewichte (bezogen auf mg/100g Körpergewicht) sowie die Epithelhöhe wird in prozentualer Stimulierung im Vergleich zur Referenzverbindung 17 $\beta$ -Estradiol (E2) angegeben. (Substitutiondosis E2 0.3  $\mu$ g/Tier).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen keine oder nur geringe stimulierende Wirkung auf den Uterus auf.

Die ausgewählten beanspruchten Substanzen wurden in juvenilen weiblichen Ratten wie beschrieben auf ihre estrogene, stimulierende Wirkung auf das Uterusgewicht hin untersucht. Sie zeigen eine geringe bis marginale estrogene in vivo-Wirkung (Tabelle 3).

Tabelle 3

| Beispiel  | maximale uterotrophe Wirkung (% Estradiol-Wirkung) im Dosisbereich von 0.03 bis 3 mg/kg |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Raloxifen | 18% [Dosis 0.03 mg/kg]                                                                  |
| 44        | 6% [Dosis 0.1mg/kg]                                                                     |
| 51        | 22% [Dosis 0.1mg/kg]                                                                    |
| 115       | 3% [Dosis 0.03 mg/kg]                                                                   |
| 117       | 18% [Dosis 0.3 mg/kg]                                                                   |
| 118       | 8% [Dosis 0.03 mg/kg]                                                                   |
| 122       | 7% [Dosis 0.3mg/kg]                                                                     |
| 123       | 8% [Dosis 0.3mg/kg]                                                                     |

**Beispiel 153 (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 antiestogener 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 Uteruswachstums 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 estrogene Wirkung aufweisen.

Die ausgewählten beanspruchten Substanzen wurden in adulten weiblichen Ratten wie beschrieben auf ihre antiestrogene, inhibierende Wirkung auf das Uterusgewicht hin untersucht. Die Substanzen zeigen in der eingesetzten Dosierung eine deutliche antiestrogene in vivo-Wirkung (Tabelle 4).

Tabelle 4

| Beispiel | <u>antiestrogene Aktivität in vivo in %<br/>bei einer Dosis von 0.3 mg/kg (Ratte)</u> |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7        | 23                                                                                    |
| 23       | 33                                                                                    |
| 27       | 10                                                                                    |
| 44       | 37*                                                                                   |
| 45       | 73                                                                                    |
| 46       | 30                                                                                    |
| 48       | 79                                                                                    |
| 51       | 59                                                                                    |
| 80       | 59                                                                                    |
| 114      | 49                                                                                    |
| 115      | 50                                                                                    |
| 116      | 15                                                                                    |
| 117      | 65                                                                                    |

|     |    |
|-----|----|
| 118 | 78 |
| 122 | 52 |
| 123 | 56 |
| 124 | 67 |
| 125 | 75 |

\*Mittelwert; Der in der Prioranmeldung angegebene Wert von 60 % musste aufgrund eines Fehlers bei der Auswertung der Messergebnisse auf 40 % korrigiert werden. Eine weitere Messung ergab einen Wert von 34 %. Der Mittelwert beider Messungen beträgt daher 37 %.

**Beispiel 154 (hepatische Estrogenität in der ovariectomierten adulten Ratte)**

Estrogen wirkende Substanzen beeinflussen die Synthese verschiedener Plasmaproteine, von Coagulationsfaktoren sowie fibrinolytischen Faktoren in der Leber. Diese hepatische Estrogenität wird als kausaler Faktor diskutiert bezüglich des leicht erhöhten thromboembolischen Risikos, welches in einigen Formen der Estrogentherapie beobachtet wird. In den vorhandenen Untersuchungen wird die Absenkung des peripheren Cholesterols als Surrogatparameter zur Analyse der hepatischen Estrogenität der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen verwendet. Adulte ovariectomierte Ratten wurden nach einer Pause von 6-10 Tagen für 6 Tagen täglich mit den Substanzen durch subkutane Applikation behandelt. Die Cholesterol-Spiegel im Plasma wurden vor und nach der jeweiligen Behandlung bestimmt und miteinander verglichen.

Im Vergleich zum SERM Raloxifen zeigen die ausgewählten beanspruchten pharmakologischen Verbindungen eine reduzierte Absenkung der peripheren Cholesterolspiegel (i.e. eine Absenkung erst bei höheren Dosierungen) und somit auch eine geringere hepatische Östrogenität.

Die ausgewählten beanspruchten pharmakologischen Substanzen wurden wie beschrieben in ovariectomierten weiblichen Ratten auf ihre estrogene Wirkung am hepatischen Parameter Cholesterol hin untersucht. Wie in Abb. 1A und Abb. 1B zu sehen, zeigen die Verbindungen nur bei den höheren Dosierungen eine Absenkung der peripheren Cholesterolwirkung (was einer geringen hepatischen Wirkung entspricht), im Gegensatz zur Kontrollverbindung Raloxifen, welches in allen getesteten Dosierungen eine hepatische Estrogenität demonstriert. Das reine Antiöstrogene SERD zeigt erwartungsgemäß keine hepatische Östrogenität

Abb1A

**Beispiel 155 (Stimulation der ovariellen Estrogensynthese):**

Der klinische Einsatz sowohl reiner Antiöstrogene 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., 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-Hirnschranke und einer Penetration des Gehirns assoziiert. Um die ovarstimulierenden Eigenschaften der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen zu untersuchen, wurden hormonell intakte 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 Antiöstrogenen und den klassischen SERMs wie Raloxifen oder Bazedoxifen zeigen die ausgewählten beanspruchten pharmakologischen Verbindung eine 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 die Kontrollverbindungen Raloxifen bei gleichen Dosierungen (vergl. Tabelle 5).

Tabelle 5

| Beispiel                  | <u>Stimulation der ovariellen Estrogensynthese: Faktor bei</u><br><u>Dosis 3 mg/kg Ratte</u> |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 80                        | 2.3                                                                                          |
| 44                        | 1.2                                                                                          |
| 114                       | 1.4                                                                                          |
| 115                       | 2.7                                                                                          |
| 117                       | 2.1                                                                                          |
| 118                       | 2.3                                                                                          |
| 122                       | 2.4                                                                                          |
| 123                       | 2.5                                                                                          |
| 124                       | 2.0                                                                                          |
| Raloxifen<br>Hydrochlorid | 3.1                                                                                          |

**Beispiel 156 (Bestimmung der Aktivität im Endometriosemodell der Ratte):**

Unter Verwendung von adulten intakten weiblichen Ratten wurde eine experimentelle Endometriose im autologen Transplantationsmodell in Anlehnung an Vernon M.W. and Wilson E.A., 1985 (Fertil Steril. 44(5):684-694) induziert. Ein Uterushorn wurde von Tieren, die sich ausschließlich im Östrus-Status befanden, entnommen, das Myometrium vom Endometrium getrennt und aus dem Endometriumsgewebe Biopsien mit einem Durchmesser von 4 x 4 mm gewonnen. Zwei Uterusfragmente wurden an die innere Seite der Bauchwand (Peritoneum) und zwei Uterusfragmente auf das Gekröse (Mesenterium) des selben Tieres transplantiert (4 Fragmente pro Tier). Nach 21 Tagen wurden die Endometriose tragenden Tiere laparotomiert, die Größe der Transplantate bestimmt. Die Tiere wurden nach der Laparotomie und danach täglich morgens mit den angegebenen Dosierungen der ausgewählten beanspruchten Substanzen durch subkutane Administration behandelt. Final, 28 Tage nach Behandlungsbeginn (49 Tage nach der Transplantation), wurden alle Tiere erneut laparotomiert und die Läsionsgröße vermessen und mit der Größe vor Behandlungsbeginn in Korrelation gesetzt.

Die Behandlung mit den ausgewählten beanspruchten pharmakologischen Substanzen (Abb. 2A: Verbindung gemäß Beispiel 115; Abb. 2B: Verbindung gemäß Beispiel 44) zeigt eine signifikante dosisabhängige Reduktion der Läsionsgröße über den Behandlungszeitraum von 4 Wochen. Abb. 2C: Verbindung gemäß Beispiel 44 zeigt eine signifikante dosisabhängige Reduktion der Läsionsgrößen in einem unabhängigen Experiment nach identischen experimentellen Aufbau. Abb. 2D: in den getesteten Versuchstieren (aus dem Abb. 2C) kommt es durch Applikation der Verbindung gemäß Beispiel 44 im eingesetzten Dosisbereich nicht zu einer Erhöhung der peripheren Östradiolspiegel über den physiologischen Bereich hinaus.

**Beispiel 156 (Untersuchung der Knochen-protectiven Eigenschaften):**

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 56 Tage lang 1 mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt oral in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie).

Durch die Ovariectomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung (Dosierungen von 1 - 10 mg/kg/Tag) wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

Die Knochenprotective Wirkung in adulten ovariectomierten weiblichen Tieren (Ratte) wurde wie beschrieben durchgeführt. Als Kontrollgruppen dienten eine Gruppe Tiere mit Sham-Operationen (keine Entfernung der Ovarien), ovariectomierte Tiere (die einen deutlichen Verlust des Uterusgewichts sowie der Knochendichte vorweisen), mit Estradiol behandelte Tiere (kein Verlust der Knochenmasse, deutliche Stimulation des Uterusgewichts), Tiere, die mit dem SERM Raloxifen behandelt wurden (deutliche Knochenprotective Wirkung, deutliche Stimulation des Uterusgewichts). Die ausgewählte beanspruchte pharmakologische Beispiolverbindung 44 wurde in den Dosierungen 1-10 mg/kg per os appliziert. In allen Dosierungen ist eine deutliche Protektion der Knochenmasse zu sehen (Abb. 3A). Im Gegensatz zum Estradiol oder dem SERM Raloxifen zeigt die ausgewählte Verbindung 44 allerdings nur eine marginale und deutlich verringerte Stimulation des Uterusgewichts (Abb. 3B).

**Beispiel 156a: Untersuchung der antagonistischen Wirkung auf Knochenmasse und Uterusgewicht**

Um auf die potentielle antagonistische Wirkung auf die Knochenmasse im Vergleich zum Effekt auf das Uterusgewicht zu untersuchen, wurden adulte, hormonell intakte Sprague Dawley Ratten über einen Zeitraum von 2 Monate mit Dosierungen zwischen 1 und 10 mg/kg behandelt. Die Applikation erfolgte oral in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere wurden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri wurden gewogen, fixiert und für eventuelle histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgte an Langknochen mittels pQCT Analyse (Quantitative Computertomographie), einmal vor der Behandlung, einmal am Tag der Autopsie. Die Veränderungen für diesen Parameter wurden entsprechend zwischen diesen beiden Bezugspunkten dargestellt (Werte unter 100 entsprechen einer Abnahme, Werte über 100 einer Zunahme der Knochenmassendichte). Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe mit Tieren, denen die Ovarien entfernt worden sind (OVX) (durch die Ovariectomie vermindert sich erwartungsgemäß die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich über den Zeitraum des Experimentes). Alle anderen Tier wurden zusätzlich zur Applikationsbehandlung einer SHAM-OP (einer Scheinoperation) unterzogen (ohne dass die Ovarien entfernt worden sind). Als Referenzgröße für die antiöstrogene Wirkung wurden die Veränderungen der relativen Uterusgewichte herangezogen.

Wie in Abb. 4A zu erkennen ist, führt die Ovariectomie der Tiere zu einer Reduktion des relativen Uterusgewichts. Beispielverbindung 44 zeigt dosisabhängig eine antiöstrogene Wirkung am Uterus.

Abb. 4B zeigt, dass parallel zur Abnahme des Uterusgewichts (Abb. 4A) die trabekuläre Knochenmassendichte der Tibia über den Behandlungszeitraum überraschenderweise nicht verringert wird, wie dies beispielsweise bei den ovariectomierten Tieren (OVX) der Fall ist. Beispielverbindung 44 zeigt demnach eine Dissoziation zwischen Antagonismus am Uterus und Antagonismus an der Knochenmasse.

**Beispiel 156b: Untersuchung der Wirkung auf die Brustdrüse in der juvenilen Ratte**

Die Ausbildung von Drüsenendstücken in der Mamma ist insbesondere von Gestagenen sowie Östrogenen abhängig. Juvenile weibliche Ratte haben sich in solchen Experimenten besonders sensitiv gezeigt. Zur Untersuchung der stimulierenden Wirkung der Versuchsverbindungen werden Tiere im Alter von 21 Tagen ovariectomiert und nach behandlungsfreiem Intervall von 6 Tagen entweder mit einer Kombination aus der zu untersuchenden Versuchsverbindung und einem Östrogen (beispielsweise 70 µg/kg E1) oder aus einer Kombination der zu untersuchenden Versuchsverbindung mit einem Gestagen (beispielsweise Promegeston 0.3 mg/kg) jeweils über einen Zeitraum von 6 Tagen behandelt. Um das antagonistische Potential einer Versuchsverbindung zu untersuchen, wird die Versuchsverbindung über einen Zeitraum von 6 Tagen zusammen mit einem Östrogen (s.o.) und einem Gestagen (s.o.) gegeben. Final wird eine der abdominal-inguinalen Brustdrüsen präpariert und einer sogenannten Whole-Mount-Färbung unterzogen. Als Endpunkt dient die Anzahl der Drüsenendstücke auf einer Fläche von ca. 1.0 mm<sup>2</sup> (wobei diese entsprechend den Anforderungen auch variieren kann).

Wie in Abb. 5 gut zu erkennen ist, induziert die kombinierte Gabe des Östrogens E1 mit dem Gestagen Promegeston (R5020) die Ausbildung der Drüsenendstücke. Beispielverbindung 44 inhibiert diese Ausbildung in dosisabhängiger Weise im ausgewählten Dosisbereich. Wenn Beispielverbindung 44 entweder alleine mit dem Gestagen R5020 oder alleine mit dem Östrogen E1 gegeben wird, zeigt sie keine Induktion der Brustdrüsendifferenzierung, die sich signifikant von der Vehikelgruppe unterscheidet. Zusammengefasst demonstrieren diese Ergebnisse, dass Beispielverbindung 44 eine dosisabhängige antagonistische Wirkung auf die Brustdrüsendifferenzierung auswirkt und keinerlei agonistisches, stimulierendes Potential auf dieses Organ in der Ratte ausübt.

**Beispiel 157 (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 Lösungsmittel 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 Antikoagulant 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 ACN 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®):  $CL_{\text{plasma}}$ : Gesamtplasma-Clearance der Prüfsubstanz (in L/kg/h);  $CL_{\text{blood}}$ : 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);  $AUC_{\text{norm}}$ : Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in h\*kg/L);  $AUC_{(0-t_n)_{\text{norm}}}$ : Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in h\*kg/L);  $C_{\text{max}}$ : Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in µg/L);  $C_{\text{max,norm}}$ : Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg/L);  $C_b/C_p$ : Verhältnis der Blut zu Plasma Konzentrationsverteilung.

**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 aufbewahrt (Kühlschrank). Nach dem Zentrifugieren der Proben für 15 min bei 3000 Upm wurde ein Aliquot von 100µL dem Überstand (Plasma) entnommen und durch Zugabe von 400 µL kaltem ACN 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 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<sup>®</sup>):

AUC<sub>norm</sub>: Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in h\*kg/L); AUC<sub>(0-tn)norm</sub>: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in h\*kg/L); C<sub>max</sub>: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in µg/L); C<sub>max, norm</sub>: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die körpertgewichtsnormalisierte Dosis (in kg/L); t<sub>1/2</sub>: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale t<sub>1/2</sub>, in h); F<sub>obs%</sub>: beobachtete orale Bioverfügbarkeit, AUC<sub>(0-tn)norm</sub> nach i.g. Gabe geteilt durch AUC<sub>(0-tn)norm</sub> nach i.v. Gabe. t<sub>max</sub>: 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:

**5     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.

10     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  
15     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 Suspension kann wie folgt aussehen:

**20     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

25     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.

30     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 Lösung kann wie folgt aussehen:

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammensetzung**

35     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

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.

## Abbildungen

Abb. 1A: Bestimmung der hepatischen Östrogenität der Beispielverbindung 115 im Vergleich zum SERM Raloxifen sowie einem reinen Antiöstrogen (SERD). Dargestellt sind jeweils die Cholesterolspiegel an Tag 0 (vor der Behandlung) im Vergleich zu den Cholesterolspiegeln an Tag 8 (nach Abschluss der Behandlungen). Im Vergleich zu Raloxifen, das bei allen Dosierungen eine deutliche Absenkung der Cholesterolspiegel induziert, wird dies bei Beispielverbindung 115 erst bei der hohen Dosierung beobachtet.

Abb. 1B: Bestimmung der hepatischen Östrogenität der Beispielverbindung 44 im Vergleich zum SERM Raloxifen. Dargestellt sind jeweils die Cholesterolspiegel an Tag 0 (vor der Behandlung) im Vergleich zu den Cholesterolspiegeln an Tag 8 (nach Abschluss der Behandlungen). Im Vergleich zu Raloxifen, das bei allen Dosierungen eine deutliche Absenkung der Cholesterolspiegel induziert, wird dies bei den Beispielverbindungen 44 und 118 erst bei der hohen Dosierung beobachtet.

Abb. 2A: Testung von Beispielverbindung 115 im Endometriosemodell der Ratte in Dosierungen von 0.1 mg/kg bis 1 mg/kg. Dargestellt sind die durchschnittlichen Läsionsgrößen pro Tier vor Beginn der Behandlung (jeweils linke Boxplott) und die durchschnittlichen Läsionsgrößen nach 28 Tage Behandlung (jeweils rechter Boxplott). Bei der Dosierung von 1 mg/kg gibt es im Vergleich zur Vehikelgruppe eine signifikante Reduktion der Läsionsgrößen durch die Behandlung..

Abb. 2B: Testung von Beispielverbindung 44 im Endometriosemodell der Ratte in Dosierungen von 0.3 mg/kg bis 10 mg/kg. Dargestellt sind die durchschnittlichen Läsionsgrößen pro Tier vor Beginn der Behandlung (jeweils linke Boxplott) und die durchschnittlichen Läsionsgrößen nach 28 Tage Behandlung (jeweils rechter Boxplott). Ab einer Dosierung von 1 mg/kg sieht man eine signifikante Reduktion der Läsionsgröße wenn man die Läsionsgrößen vor und nach der Behandlung miteinander vergleicht.

Abb. 2C: Testung von Beispielverbindung 44 im Endometriosemodell der Ratte in Dosierungen von 0.3 mg/kg bis 13 mg/kg in einem zum Beispiel 2C unabhängigen Experiment. Dargestellt ist die relative Läsionsgrößenänderung pro Behandlungsgruppe, Vergleich vor und nach der Behandlung (alle drei Dosierungen führen zu einer signifikanten Läsionsreduktion).

Abb 2D: Östradiolspiegel der Behandlungstiere aus Experiment, welches in 2C dargestellt ist. Dargestellt sind die Blutöstradiolspiegel der jeweiligen Dosisgruppen nach Wochen sortiert. Die gepunktete Linie stellt die im Östrus der Ratte beschriebenen Östradiolspiegel dar. In keiner der mit Beispielverbindung 44 in den angegebenen Dosierungen behandelten Gruppen kommt es zu einer Über- bzw. Unterschreitung der natürlich vorkommenden Östradiolspiegel (gekennzeichnet durch die gestrichelten Linien).

Abb. 3A: Knochenprotektive Wirkung (trabekuläre Knochenmassendichte in der distalen Tibia). Die Beispielverbindung 44 zeigt im Vergleich zu den ovariectomierten Tieren eine deutliche

Konservierung der Knochemasse, beginnend bereits mit der Dosierung 1 mg/kg. o = statistisch signifikanter Unterschied zur ovx-Kontrolle, e = statistisch signifikanter Unterschied zu ovx + E2, s = statistisch signifikanter Unterschied zu ovx + SERM (Raloxifen)

Abb. 3B: Wirkung auf das Uterusgewicht. In den getesteten Dosierungen zeigt  
5 Beispielverbindung 44 im Vergleich zu Estradiol und dem Kontroll-SERM nur eine marginale uterotrophe Wirkung. o = statistisch signifikanter Unterschied zur ovx-Kontrolle, e = statistisch signifikanter Unterschied zu ovx + E2, s = statistisch signifikanter Unterschied zu ovx + SERM (Raloxifen)

Abb 4A: Wirkung auf das Uterusgewicht in adulten, hormonell intakten weiblichen Ratten in  
10 Langzeitapplikation. In den getesteten Dosierungen zeigte Beispielverbindung 44 nach peroraler Applikation eine dosisabhängige Abnahme. Im Vergleich zur SHAM Kontrolle (Scheinoperation ohne Entnahme der Ovarien) ist diese Abnahme bei den Dosierungen 3 mg/kg und 10 mg/kg statistisch signifikant (gekennzeichnet durch „sss“). Die ovariectomierten Tiere (OVX) zeigen erwartungsgemäß eine signifikante Abnahme des Uterusgewichtes. Die gestrichelten Linien zeigen das relative  
15 Uterusgewicht in der SHAM-Kontrollgruppe (oben) sowie das relative Uterusgewicht nach Ovariectomie (OVX) (unten).

Abb 4B: Wirkung auf die trabekuläre Knochenmassendichte in der distalen Tibia in den Tieren aus Abb 4A nach Behandlung mit Beispielverbindung 44 über einen Zeitraum von 2 Monaten. Dargestellt ist die relative Veränderung der Knochenmassendichte über den Zeitraum des  
20 Experiments. 100 % entspricht keiner Zu- oder Abnahme der Knochenmassendichte, Werte unter 100% entsprechen eine Abnahme, Werte über 100% eine Zunahme dieses Parameters. Ovariectomierte Tiere zeigen nach 2 Monaten erwartungsgemäß eine Abnahme der Knochenmassendichte (signifikant im Vergleich zur SHAM-Kontrolle (symbolisiert durch „sss“). Überraschenderweise zeigt Beispielverbindung 44 in keiner der getesteten Dosierungen eine  
25 signifikante Abnahme der Knochenmassendichte (bei 1 mg/kg sieht man einen einfach signifikanten Unterschied zur SHAM-Kontrolle, bedingt dadurch, dass in der SHAM-Gruppe über den Zeitraum des Experimentes die Knochenmasse leicht zunimmt). Die gestrichelten Linien verdeutlichen die Abnahme der Knochenmassendichte durch Ovariectomie (unten) bzw. den Knochenmassenerhalt bei 100% (oben).

Abb5: Effekt auf die Brustdrüsendifferenzierung in der juvenilen Ratte. Dargestellt als  
30 Endpunkt ist die Anzahl der Brustdrüsenendstücke pro Quadratmillimeter. Die Behandlung juveniler, ovariectomierter Ratten mit dem Östrogen E1 und dem Gestagen R5020 führt zu einer Induktion der Brustdrüsendifferenzierung (vergleiche Vehikel mit E1 + R5020). Die kombinierte Gabe von E1 und R5020 sowie steigende Dosierungen der Beispielverbindung 44 kann diesen Effekt dosisabhängig  
35 reduzieren (Vergleiche E1 + R5020 mit den grau unterlegten Balken direkt daneben). Die Gabe von Beispielverbindung 44 entweder alleine mit dem Gestagen R5020 oder alleine mit dem Östrogen

vermag kein agonistisches, induzierendes Potential zu zeigen (vergleiche Vehikel mit den beiden Balken ganz rechts).



- m für 4, 5, 6 oder 7 steht,  
 n für 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,  
 p für 0, 1 oder 2 steht,  
 q für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht

5 und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

## 2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  oder  $R^7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein Substituent  $R^1, R^2, R^3$  und  $R^4$  für Fluor steht.

10 X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $S(O)_2$ -,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, w e l c h e gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit -OH, Halogen, Deuterium, -CN,  $-NR^8R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}R^{11}$ , -  
 15  $N(R^{10})C(O)NR^{10}R^{11}$ , Alkoxy,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OC_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $-C(O)OBenzyl$  substituiert sein können,

$R^8$  und  $R^9$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl stehen,

$R^{10}$  und  $R^{11}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl stehen,

Y für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ ,  $-C_3F_7$ ,  $-C_4F_9$  oder  $-C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl mit  
 20 2-4 Fluoratomen steht,

m für 4, 5 oder 6 steht,

n für 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

p für 0, 1 oder 2 steht,

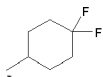
q für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht

25 und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

## 3. Verbindung nach Anspruch 2, worin

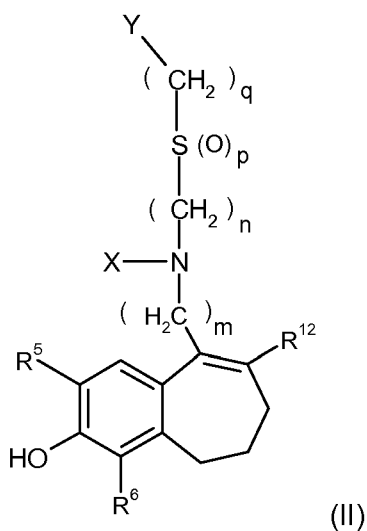
$R^1, R^2, R^3, R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein und höchstens zwei Fluoratome enthalten sein sollen,

30  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen,

- R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht,
- X ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cyclopropyl-, welche gegebenenfalls einfach mit -OH, -CN, Methoxy, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub> oder -C(O)OBenzyl oder ein- oder mehrfach mit -F oder Deuterium substituiert sein können, oder X ist ausgewählt aus Methyl-S(O)<sub>2</sub>- oder Methylcarbonyl-
- 5 Y für -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder
-  steht,
- 10 m für 5 oder 6 steht,
- n für 3, 4 oder 5 steht,
- p für 0, 1 oder 2 steht,
- q für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht
- und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.
- 15 4. Verbindung nach Anspruch 3, worin
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei mindestens ein und maximal zwei Fluoratome enthalten sein sollen,
- R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, eingeschränkt dadurch, dass R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> nicht gleichzeitig Fluor bedeuten,
- 20 X für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, gegebenenfalls mit Deuterium substituiert, steht,
- Y für -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, 4,4-Difluorcyclohexyl steht,
- 25 m für 5 oder 6 steht,
- n für 3 oder 4 steht,
- p für 1 oder 2 steht,
- q für 2, 3, 4 oder 5 steht
- oder in dem besonderen Fall, dass Y für 4,4-Difluorcyclohexyl steht,
- 30 q für 0 oder 1 steht,

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

5. Verbindungen nach Anspruch 4 der Formel (II)



worin

5  $R^{12}$  für 3,5-Difluorphenyl-, 3,4-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl-, 4-Fluorphenyl steht

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen, wobei  $R^5$  und  $R^6$  nicht gleichzeitig Fluor bedeuten,

X für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-, gegebenenfalls mit Deuterium substituiert, steht,

10 Y für  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-Difluorcyclohexyl steht,

m für 6 steht,

n für 3 oder 4 steht,

p für 1 oder 2 steht,

q für 2, 3, 4 oder 5 steht

15 oder in dem besonderen Fall, dass Y für 4,4-Difluorcyclohexyl steht,

q für 0 oder 1 steht

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 5 mit der Bezeichnung

20 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol  
8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol  
8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-[6-(ethyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-[6-(ethyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(4-Fluorphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 9-{6-[(4-Fluorbenzyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 9-[6-(tert-Butyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl]-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2,2-Difluorethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-4-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 4-Fluor-9-{6-[(4-fluorbenzyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(Cyclopropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl]-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-({4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]pentyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(3,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(2-Fluorethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-( {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,6,6,6-pentafluorhexyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- Benzyl-N- {6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} -N- {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} glycinate
- Methyl-N- {6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} -N- {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} glycinate
- 15 Methyl-N- {6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} -N- {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} -beta-alanine
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[ {3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl} (2,2,2-trifluoroethyl)amino]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-9- {6-[ (2-fluoroethyl) {3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl} -8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 Methyl-4- ( {6-[8-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)butanoate
- N- {6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} -N- {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} acetamide
- ( {6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)acetonitrile
- 30 N- {6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl} -N- {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} methanesulfonamide
- 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[ (2-hydroxyethyl) {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-([(2S)-2-hydroxypropyl] {4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- N-{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} glycine
- N-{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-N-{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}-beta-alanine
- 5 4-({6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)butansäure
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-[(2R)-2-hydroxypropyl]{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]pentyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl)sulfonyl]butyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[methyl(3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[methyl(4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-(trifluormethyl)butyl)sulfonyl]butyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-( {3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-( {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) {3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-[6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) {3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfinyl]propyl} amino]hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-[ {3-[(4,4-Difluorocyclohexyl)sulfonyl]propyl} (methyl)amino]hexyl]-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-[6-[ {4-[(4,4-Difluorocyclohexyl)sulfonyl]butyl} (methyl)amino]hexyl]-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-[ {3-[(4,4-Difluorocyclohexyl)methyl]sulfonyl} propyl} (methyl)amino]hexyl]-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2-Fluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorophenyl)-9-[5-(methyl {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)pentyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-[6-(methyl {3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-  
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-  
dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-  
dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{5-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]pentyl} amino)hexyl]-  
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-  
dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-  
dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl{3-[(5,5,5-  
trifluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(2,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl{3-[(5,5,5-  
trifluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(4-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-  
(trifluormethyl)butyl)sulfonyl]butyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl{3-[(5,5,5-trifluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-  
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-  
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- ((6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl){3-[(5,5,5-  
trifluorpentyl)sulfonyl]propyl} amino)acetonitril
- 25 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl)(3-{[3,4,4,4-tetrafluor-3-  
(trifluormethyl)butyl)sulfonyl]propyl} amino]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,5-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-  
dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[4-[(4,4-Difluorcyclohexyl)sulfonyl]butyl}(methyl)amino]hexyl}-2-fluor-8-(4-  
fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-  
pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,4,4,4-  
pentafluorbutyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 35 8-(2,4-Difluorphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-  
pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl} amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Fluorphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(6,6,6-trifluorhexyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

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

5

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

10 9. 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 Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen  
15 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  
20 rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren (auch bei prämenopausalen Frauen), wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von prostatischen 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  
25 einhergehen.

10. 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. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen  
30 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  
35 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 (auch bei prämenopausalen Frauen), 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.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff, insbesondere mit LHRH-Analoga zur Behandlung der Endometriose.

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

13. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 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 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 (auch bei prämenopausalen Frauen), 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.