SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-124161- -00000-0000
Fecha: 2014-06-09 16:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5H-BENZO[7]ANULENO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN A LOS MISMOS Y SU USO EN LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS

SOLICITANTE: Bayer Intellectual Property GmbH

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ junio 09 de 2014

P2014/000085

OLARTE

OLARTE MOURE & AS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-124161- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

1

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000085

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombres: **Bayer Intellectual Property GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania
Nacionalidad o Domicilio Alemana
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/074368 Fecha Diciembre 04, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/083568 Fecha Junio 13, 2013

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5H-BENZO[7]ANULENO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN A LOS MISMOS Y SU USO EN LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS**

Clasificación Internacional (51) C07C 317/28, C07C 317/32, C07C 323/25, A61P 5/32, A61P 5/30, A61K 31/10

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

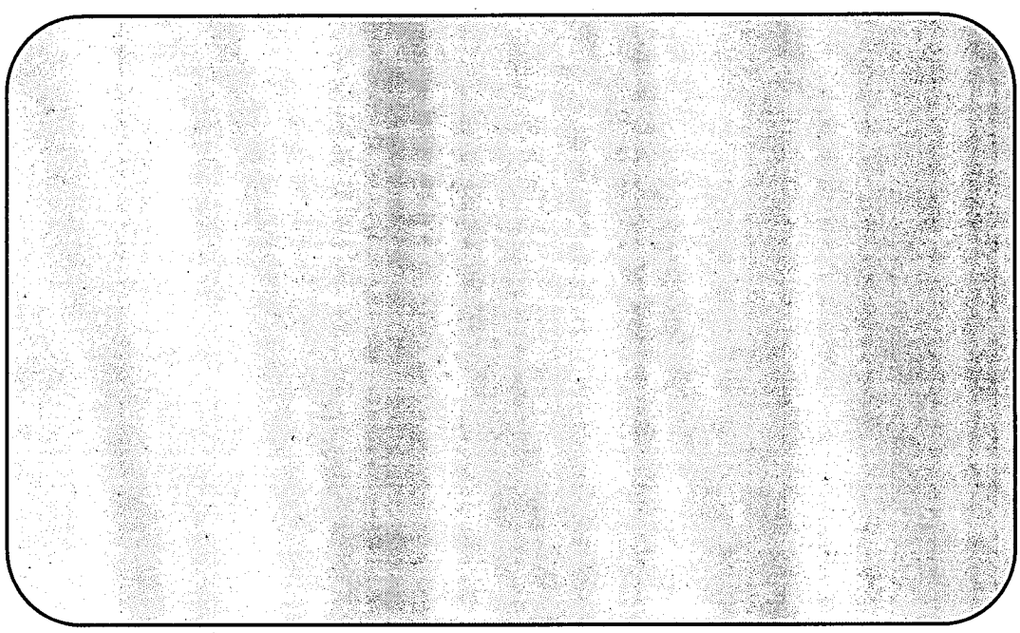
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Diciembre 08, 2011	10 2011 087 987.0

(9) **Comprobante de pago No.** 14- **Fecha** _____

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/074368

Tim WINTERMANTEL
Maybachstr. 48a,
50670 Colonia,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Carsten MOELLER
Pflugstr. 9a,
10115 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ulrich BOTHE
Kavalierstr. 15,
13187 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Reinhard NUBBEMEYER
Moorweg 96,
13509 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ludwig ZORN
Osianderweg 45a
13509 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Antonius TER LAAK
Hedwigstr. 11
12159 Berlin,
Alemania
Nacionalidad Neerlandesa

Rolf BOHLMANN
Kühler Weg 6a
10455 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Lars WORTMANN
Kastanienallee 103
10435 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0051223

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2014 - 16:17:43

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601309041	14/05/2014	10.609.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-124161- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 6 / 9 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-124161	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El cd anexo contiene un total de 8 archivos: 8 archivos en Formato PDF, los cuales fueron procesados en el folio 6

Claudia 6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-124161- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

7

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada Inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000085**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombres: **Bayer Intellectual Property GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania
Nacionalidad o Domicilio Alemana
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/074368 Fecha Diciembre 04, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/083568 Fecha Junio 13, 2013

6

Título (54) **DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5H-BENZO[7]ANULENO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN A LOS MISMOS Y SU USO EN LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS**

Clasificación Internacional (51) C07C 317/28, C07C 317/32, C07C 323/25, A61P 5/32, A61P 5/30, A61K 31/10

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Diciembre 08, 2011	10 2011 087 987.0

9

Comprobante de pago No. 14- **Fecha** _____

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/074368

Tim WINTERMANTEL
Maybachstr. 48a,
50670 Colonia,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Carsten MOELLER
Pflugstr. 9a,
10115 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ulrich BOTHE
Kavalierstr. 15,
13187 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Reinhard NUBBEMEYER
Moorweg 96,
13509 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ludwig ZORN
Osianderweg 45a
13509 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Antonius TER LAAK
Hedwigstr. 11
12159 Berlin,
Alemania
Nacionalidad Neerlandesa

Rolf BOHLMANN
Kühler Weg 6a
10455 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Lars WORTMANN
Kastanienallee 103
10435 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ACTUACION NOTARIAL
LEY 404

PO 84 157

N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.- -

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788, **COMPARECE**: **Dagmar MESSERER,** argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**, con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mi, al folio 274, protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte** y/o **Juan Guillermo Moure Pérez**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,

N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA**, que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 274.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante mí ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad "BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y alemán, debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán

N 015080568

presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus Striewski; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania, Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 – 1. Certifico que las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim, Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368 Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente

documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento – Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como representantes de "Bayer Intellectual Property GmbH", de Monheim, habiendo tenido a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) – Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto: Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y aclarado:) Doctor Dumke.- … - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "Laura Thieberger-Matrícula de Traductores Alemán-Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12. Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese".- ...- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
120528 129072
28/05/2012 10 45 21

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
120528 252762
28/05/2012 10.45 21

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

N 015080569

por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: **a)** Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; **b)** Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y **c)** Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos, en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA • NIHIL PEQUE PIDE

LEGALIZACION
LEY 404

L 010811293

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE **obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº** 120528252762/0 **. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

COLEGIO DE ESCRIBANOS • LEGALIZACION • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

SERIE A 0074636

CFNA

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: REPÚBLICA ARGENTINA
   El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
2. Ha sido firmado por JUAN MANUEL SANGUINETTI
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO
4. Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
6. El día 28/05/2012
7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO (Convenio 02/09/2003)
8. Bajo el Número: 120528129072
9. Sello/Timbre:
10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA CAPITAL FEDERAL - REPÚBLICA ARGENTINA

CANCILLERIA ARGENTINA

PCT

Ausdruck (Original in electronischem Format)

VIII-2-1	**Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten** Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	**In bezug auf diese internationale Anmeldung** **Bayer Intellectual Property GmbH ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WINTERMANTEL, Tim**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, MOELLER, Carsten**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, BOTHE, Ulrich**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, NUBBEMEYER, Reinhard**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ZORN, Ludwig**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, TER LAAK, Antonius**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, BOHLMANN, Rolf**
VIII-2-1(ii)		**Bayer Pharma Aktiengesellschaft ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WORTMANN, Lars**
VIII-2-1(iii)		**eine Vereinbarung zwischen Bayer Intellectual Property GmbH und Bayer Pharma Aktiengesellschaft, datiert 01. April 2012 (01.04.2012) geändert**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Juni 2013 (13.06.2013)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/083568 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 317/28 (2006.01) *A61P 5/32* (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) *A61P 5/30* (2006.01)
C07C 323/25 (2006.01) *A61K 31/10* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/074368

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Dezember 2012 (04.12.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 087 987.0
8. Dezember 2011 (08.12.2011) DE

(71) Anmelder: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder: **WINTERMANTEL, Tim**; Maybachstr. 48a, 50670 Köln (DE). **MOELLER, Carsten**; Pflugstr. 9a, 10115 Berlin (DE). **BOTHE, Ulrich**; Kavalierstr. 15, 13187 Berlin (DE). **NUBBEMEYER, Reinhard**; Wilhelmstr. 9, 13467 Berlin (DE). **ZORN, Ludwig**; Osianderweg 45a, 13509 Berlin (DE). **TER LAAK, Antonius**; Hedwigstr. 11, 12159 Berlin (DE). **BOHLMANN, Rolf**; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **WORTMANN, Lars**; Kastanienallee 103, 10435 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

WO 2013/083568 A1

(54) **Title**: 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULENE DERIVATIVES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THAT CONTAIN SAID 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULENE DERIVATIVES, AND USE THEREOF TO PRODUCE DRUGS

(54) **Bezeichnung** : 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULEN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE DIE DIESE ENTHALTEN, SOWIE DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN

(57) **Abstract**: The invention relates to selective estrogen receptor modulators (SERMs), to methods for the production thereof, to the use thereof to treat and/or prevent diseases, and to the use thereof to produce drugs for the treatment and/or prevention of diseases, in particular bleeding disorders, osteoporosis, endometriosis, myomas, hormone-dependent tumors, for hormone replacement therapy, and for contraception.

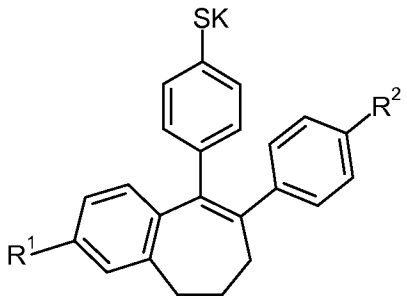
(57) **Zusammenfassung**: Die Erfindung betrifft selektive Estrogen Receptor Modulatoren (SERM) und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten,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

6,7-Dihydro-5*H*-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 gewebeselektiv 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 Antiöstrogenen und führen auf Proteinebene zu einem vollständigen Abbau des Östrogenrezeptors in den Zielzellen. Als Beispiel für ein reines Antiöstrogen bzw. SERD sei die Verbindung Fulvestrant genannt.

Bereits in der Vergangenheit wurden 6,7-Dihydro-5*H*-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).



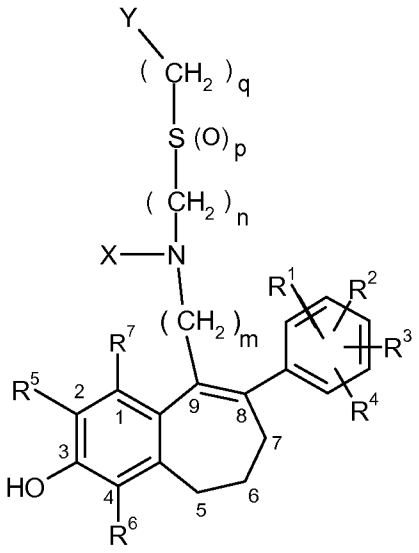
(WO 09/47343)

Weitere Hinweise auf strukturell weiter entfernte Stoffe, SERM oder die Verwendung bestimmter SERM bei der Behandlung bestimmter Krankheiten finden sich zum Beispiel in EP 0584952, WO 96/21656; J. Endocrinol. 1994, 141, 335; EP 0124369; US 6645951; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 14, 4803 - 4819; US 6153768; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4659 - 4663; DE 19521646 A1, Archiv der Pharmazie 333,

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

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

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R^1, R^2 ,R^3 und R^4	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Nitril, Alkylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder - unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Alkoxy, Nitril oder Alkylsulfonyl stehen - unabhängig voneinander für Fluor
R^5, R^6 und R^7	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Nitril,
X	für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, -CN oder Deuterium substituiertes Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkoxyalkyl, C_3-C_6-Alkenyl oder C_3-C_6-Alkinyl,
Y	für ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C_1-C_4-Alkyl oder ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C_3-C_8-Cycloalkyl,
m	für 4, 5, 6 oder 7,
n	für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7,

p für 0, 1 oder 2 und

q für 1, 2, 3 oder 4 steht,

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

Es wurde gefunden, dass 6,7-Dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-Derivate (I), die an der 8-Position mit einem substituierten, wie oben beschrieben, aromatischen Substituenten verknüpft sind und die an Position 9 mit einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kette verknüpft vorliegen, als SERM wirken. Ein Großteil der beanspruchten 6,7-Dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-Derivate zeigt dabei eine destabilisierende Wirkung auf den ERα-Gehalt (verbleibender relativer ERα-Gehalt von kleiner oder gleich 30%). Über den gesamten Strukturbereich zeigen diese Verbindungen einen hohe antiestrogene Wirkung in vitro (IC_{50}-Werte kleiner als 0.3 micromolar) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare IC_{50}-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 vorliegenden 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:

C_3-C_6-Alkenyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Prop-2-en-1-yl, But-2-en-1-yl und But-3-en-1-yl

C_3-C_6-Alkinyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkinylrest mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Prop-2-in-1-yl, But-2-in-1-yl und But-3-in-1-yl

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

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

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

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

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

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

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

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

Perfluoriertes $-C_1$-C_4Alkyl 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 $-C_1$-C_4-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_3-C_7-Cycloalkyl steht für eine vollständig fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 - 7, bevorzugt 5 - 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Perfluorcyclopentyl und Perfluorcyclohexyl.

Teilfluoriertes –C_3-C_7-Cycloalkyl steht für eine teilweise fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 7 Kohlenstoffatomen - ausgewählt, aber nicht beschränkt auf: 2,2-Difluorcycloheptyl, 2-Fluorcycloheptyl, 3,3-Difluorcycloheptyl, 3-Fluorcycloheptyl, 4,4-Difluorcycloheptyl, 4-Fluorcycloheptyl, 4,4-Difluorcyclohexyl, 4-Fluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclohexyl, 3-Fluorcyclohexyl, 2,2-Difluorcyclohexyl, 2-Difluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclopentyl, 3-Fluorcyclopentyl, 2,2-Difluorcyclopentyl, 2-Fluorcyclopentyl, 3,3-Difluorcyclobutyl, 3-Fluorcyclobutyl, 2,2-Difluorcyclobutyl, 2-Fluorcyclobutyl, 2,2-Difluorcyclopropyl, 2-Fluorcyclopropyl. Bevorzugt sind 4,4-Difluorcyclohexyl, 4-Fluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclohexyl, 3,3-Difluorcyclopentyl, 3,3-Difluorcyclobutyl und 2,2-Difluorcyclopropyl. Besonders bevorzugt ist 4,4-Difluorcyclohexyl.

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

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

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

R^1, R^2, R^3 und R^4	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder - unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl stehen - unabhängig voneinander für Fluor,
R^5 und R^6	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor,
R^7	für Wasserstoff steht,
X	für Wasserstoff oder für ein gegebenenfalls Hydroxy- oder Methoxy-substituiertes C_1-C_4-Alkyl,
Y	für $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CF_2CF_2CF_3$ oder $-CF(CF_3)_2$,
m	für 5 oder 6,
n	für 3, 4, 5 oder 6,

p		für 0, 1 oder 2 und
q		für 2, 3 oder 4 steht,

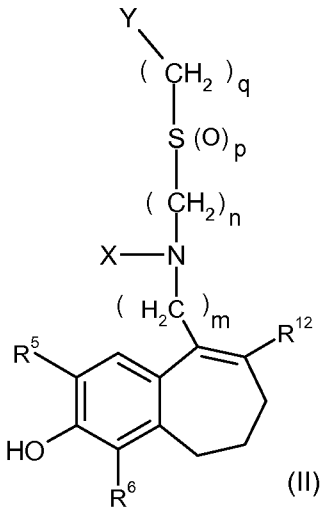
sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

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

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

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

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



(II)

worin

R^{12} für Phenyl, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 3-Fluor-4-hydroxphenyl-, 4-Fluor-3-hydroxyphenyl, 2-Fluor-5-hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyanophenyl oder 3-Pyridyl,

R^5 und R^6 entweder für Wasserstoff oder Fluor, aber nicht gleichzeitig für Fluor oder - wenn R^5 für Wasserstoff steht - R^6 für Chlor,

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

Y für $-CF_3$ oder $-C_2F_5$,

m für 5 oder 6,

n für 3, 4, 5 oder 6,

p für 0, 1 oder 2,

q für 2 oder 3 steht

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

Außerdem sind die folgenden Verbindungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-{3-Hydroxy-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-8-yl}benzonitril

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

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

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

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

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

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

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

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

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

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

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

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

m für 4, 5, 6 oder 7 steht.

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

n für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 steht.

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

p für 0, 1 oder 2 steht.

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

q 1, 2, 3 oder 4 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, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder unabhängig voneinander für Fluor (aber eingeschränkt dadurch, dass mindestens einer der übrigen Substituenten für Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl steht) stehen.

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

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor 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

X für Wasserstoff oder -C_1-C_4-Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiert, steht.

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

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

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

m für 5 oder 6 steht.

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

n für 3, 4, 5 oder 6 steht.

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

q für 2, 3 oder 4 steht.

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

R^1, R^2, R^3 für Wasserstoff und

R^4 für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom stehen

oder worin

R^1, R^2 für Wasserstoff

R^3 für Fluor und

R^4 für Hydroxy, Nitril oder Methylsulfonyl stehen.

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

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

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

X für C_1-C_4-Alkyl-, gegebenenfalls mit Hydroxy oder Methoxy substituiert, steht.

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

Y für $-CF_3$, $-C_2F_5$ steht.

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

q für 2 oder 3 steht.

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

R^{12} für Phenyl, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 3-Fluor-4-hydroxphenyl-, 4-Fluor-3-hydroxyphenyl, 2-Fluor-5-hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyanphenyl oder 3-Pyridyl steht.

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

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

R^6 steht für Chlor und R^5 steht für Wasserstoff.

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

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

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

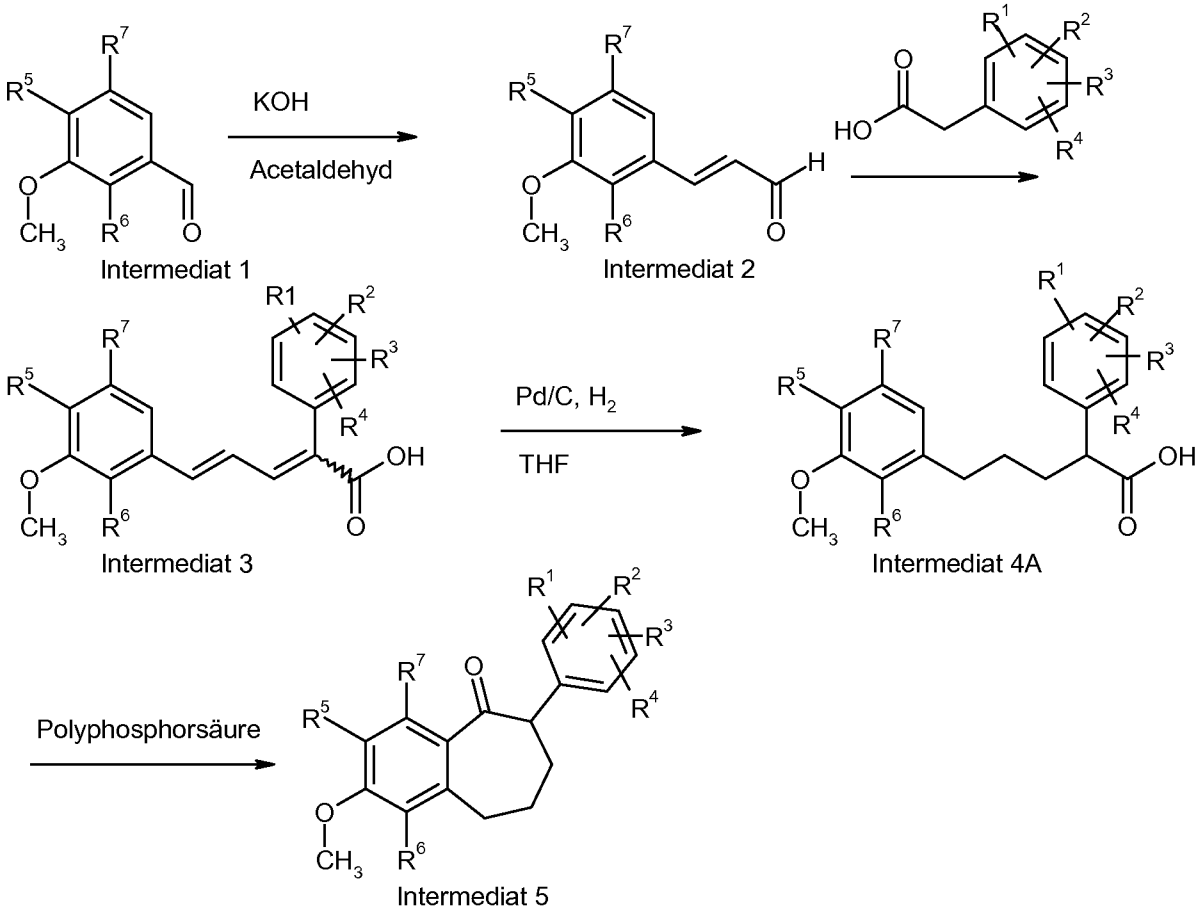
angegebenen Kombinationen der Reste auch beliebig andere Kombinationen von Resten umfasst sind.

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

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

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

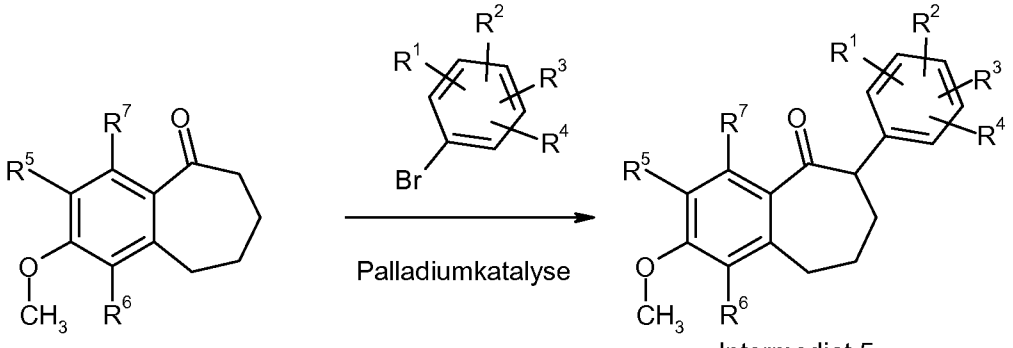
Intermediate 5, die analog zu der Patentschrift WO 03/033461 A1 hergestellt wurden, sind in folgendem allgemeinen Formelschema (Syntheseschema 1) dargestellt, wobei R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheseschema 1)

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

Alternativ können Intermediate 5 nach Syntheseschema 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, jedoch nicht Brom bedeuten.



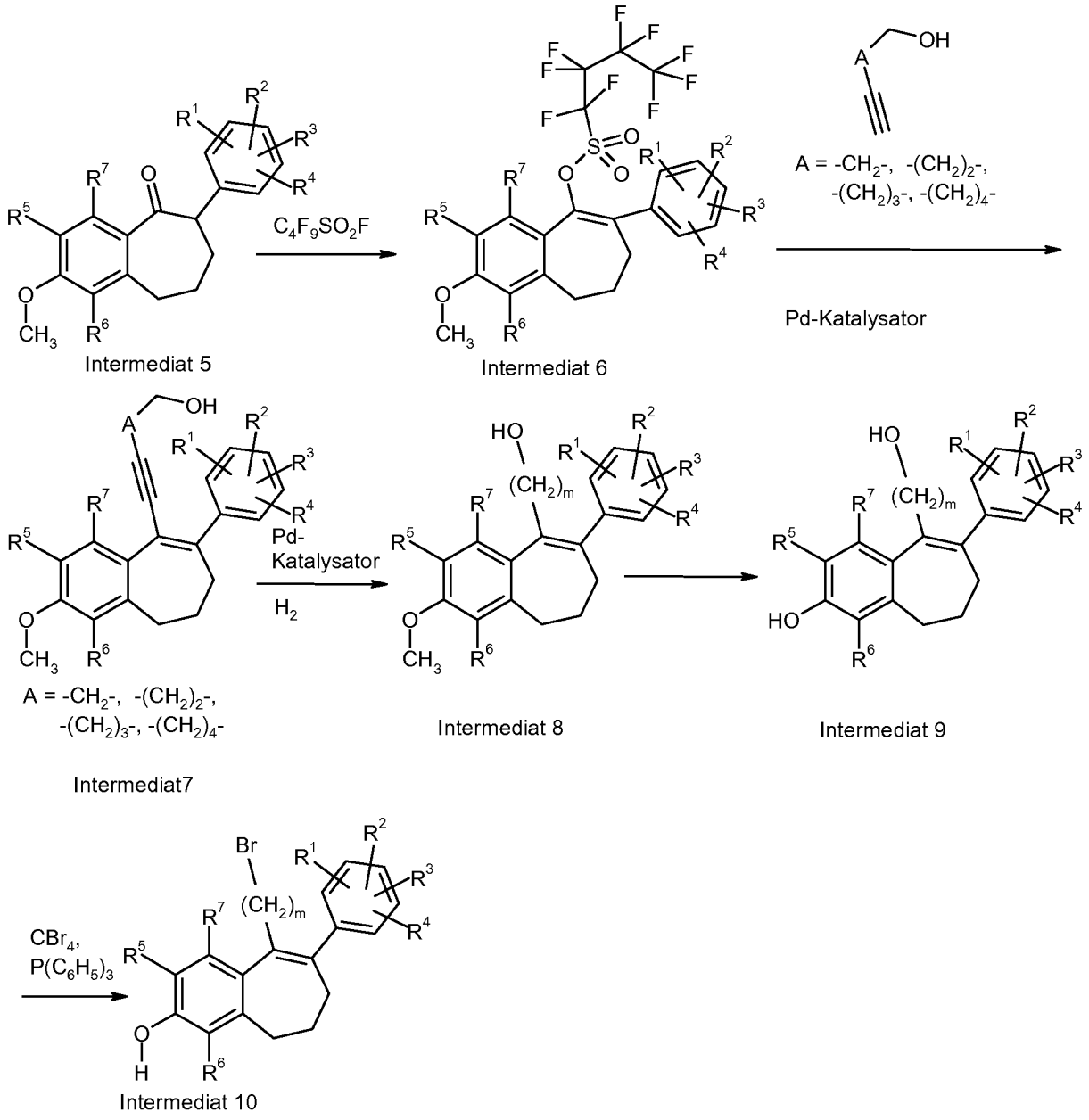
Intermediat K Intermediat 5

(Syntheseschema 2)

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. $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$) mit einem Liganden (z.B. BINAP, 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Xantphos, Triphenylphosphin, DTPF, 1,1'-Bis(di-o-Tolylphosphino)ferrocen, 1,3-Di-tert-butyl-2-chlor-1,3,2-diazaphospholidin, 2'-(Dicyclohexylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-amin) in einem Lösungsmittel (z.B. Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, tert-Butylmethylether) mit einer Base (z.B. Natrium-tert-butanolat, Kalium-tert-butanolat, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kaliumhexamethyldisilazid, Trikaliumphosphat, Cäsiumcarbonat) und einem aromatischen Halogenid oder Triflat bei einer Temperatur von 40-160 °C umgesetzt. Die eingestellte Temperatur ist auch vom Lösungsmittel abhängig. Die eingesetzte Palladiumverbindung kann auch schon mit entsprechenden Liganden vorher verbunden sein, wie z.B. Allyl[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden]chlorpalladium(II), Allyl[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]chlorpalladium(II), Pd(dppf)Cl, $[PdBrPtBu]_2$. Als besonders bevorzugt werden für die Umsetzungen Palladium(II)acetat mit BINAP oder Xantphos oder Allylchlor(1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden)palladium eingesetzt. Hierbei wird besonders bevorzugt ein Alkalisalz eines Alkohols als Base in THF bei 60 - 80 °C. Ganz besonders bevorzugt wird die Umsetzung mit Palladium(II)acetat, Xantphos, Natrium-tert-butanolat in THF unter Rückfluss. Hierbei ist der Überschuss an Arylhalogenid möglichst niedrig zu halten, bevorzugt wird nur ein Äquivalent Arylhalogenid und ein Äquivalent Keton eingesetzt.

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

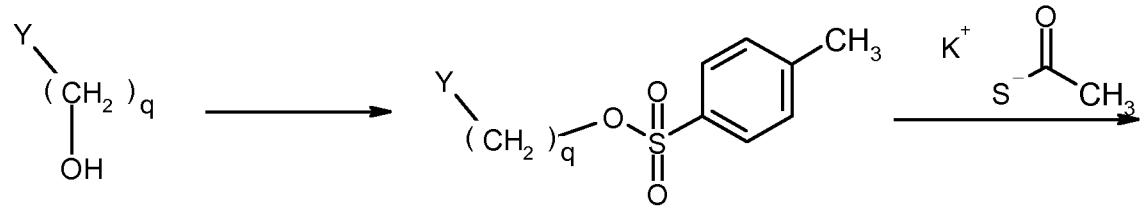


(Syntheseschema 3)

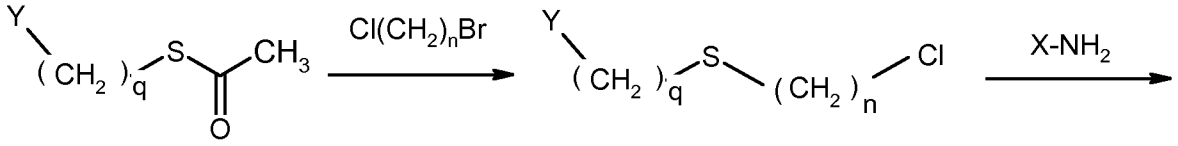
Das Intermediat 6 kann nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden (Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 97; J. Org. Chem. 1996, 61, 8536; Synthesis 2002, 2064). Es können auch analoge perfluorierte Sulfonylenolether hergestellt werden, wobei der Rest Nonafluorbutyl durch z.B. Trifluormethyl ersetzt ist. Besonders bevorzugt sind für die Herstellung des Intermediates 6 die Umsetzung in Gegenwart von organischen Aminen in Ethern oder halogenierten Lösungsmitteln. Ganz besonders bevorzugt wird die Umsetzung mit Nonafluorbutylsulfonylfluorid in Tetrahydrofuran/ tert-Butyl-methylether mit 2,3,4,5,7,8,9,10-Octahydropyrido[1,2-4][1,3]diazepin als Base unter Kühlung bei 0-15 °C. Intermediate 7 können nach Sonogashira mit einem Palladiumkatalysator (z.B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), $Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$ und vergleichbare Katalysatoren)

und einer Aminobase in einem aprotischen Lösungsmittel (Chem. Rev. 2007, 107, 874; Synthesis 1986, 320; Angew. Chem. 1994, 106, 1568), wie dem Fachmann bekannt, hergestellt werden. Besonders bevorzugt wird die Umsetzung mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin in DMF bei 60-100 °C. Die Intermediate 8 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden (J. Org. Chem. 1990, 55, 3484; J. Org. Chem. 1964, 29, 3660; Chem. Ber. 1959, 92, 541) mit einem Übergangskatalysator und Wasserstoff synthetisiert werden. Besonders bevorzugt ist die Hydrierung mit Palladium. Ganz besonders bevorzugt ist die Hydrierung in Methanol unter Zusatz einer Base wie z. B. Kaliumhydroxid. Um zu dem Intermediat 9 zu gelangen, muss der Methylether nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, gespalten werden („Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Editition, 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. Das Intermediat 9 wird durch Bromierung der Hydroxygruppe in das Intermediat 10 überführt, wie dem Fachmann bekannt ist (J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 964; Tetrahedron Lett. 1973, 3937; Angew. Chem. Int. Ed. 1975, 14, 801; J. Org. Chem. 1969, 34, 212; J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 2139; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 2866; J. Org. Chem. 1986, 51, 5291; J. Org. Chem. 1962, 27, 349). Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Triphenylphoshpin und Tetrabromkohlenstoff in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran) bei 0 - 10 °C.

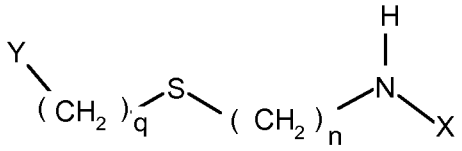
Intermediate 15 können nach Syntheseschema 4 hergestellt werden, wobei Y, q, n, X die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



Intermediat 11 Intermediat 12



Intermediat 13 Intermediat 14

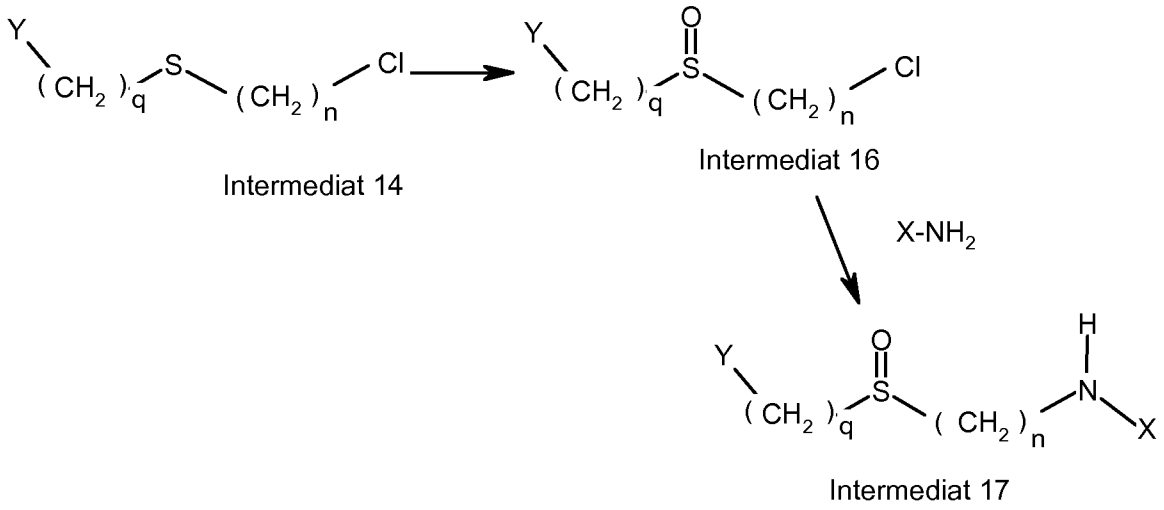


Intermediat 15

(Syntheseschema 4)

Die käuflichen Intermediate 11 (z.B. Aldrich) werden nach den dem Fachmann bekannten Methoden in die Intermediate 12 überführt (J. Chem. Soc. 1939, 1248; Synthesis 1996, 594; Helv. Chim. Acta 1946, 29, 671). Die Intermediate 13 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden synthetisiert werden (J. Chem. Soc. 1950, 579; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700). Die Intermediate 14 werden nach den dem Fachmann bekannten Synthesemethoden hergestellt (Pharm. Chem. J. 1989, 23, 998). Die Intermediate 15 werden nach den dem Fachmann bekannten Methoden synthetisiert (Org. Synth. Coll. Vol. 1, 102, 1941; Org. Synth. Coll. Vol. 2, 290, 1943; Org. Synth. Coll. Vol. 3, 256, 1953; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5105; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 658).

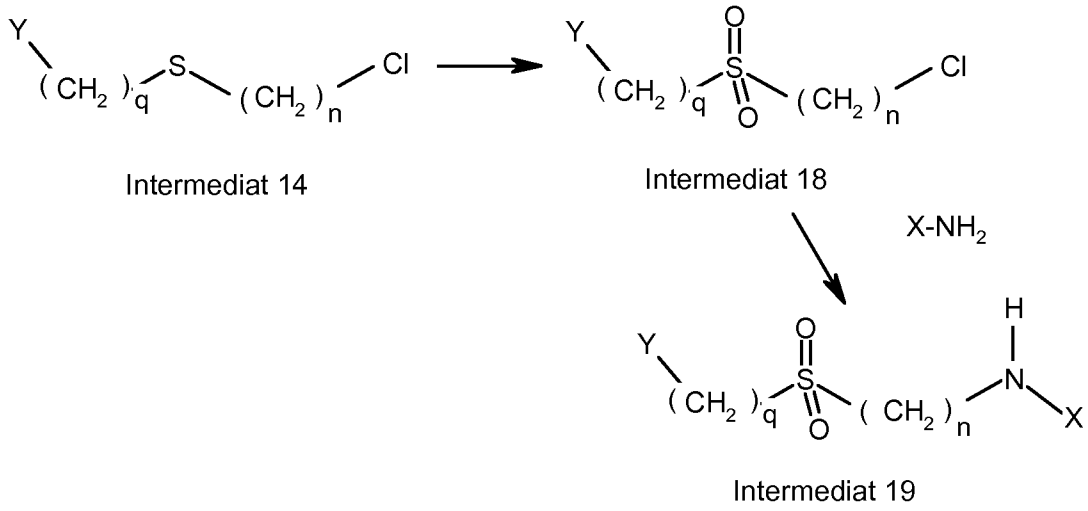
Intermediate 17 können nach Syntheseschema 5 hergestellt werden, wobei Y, q, n und X die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheseschema 5)

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

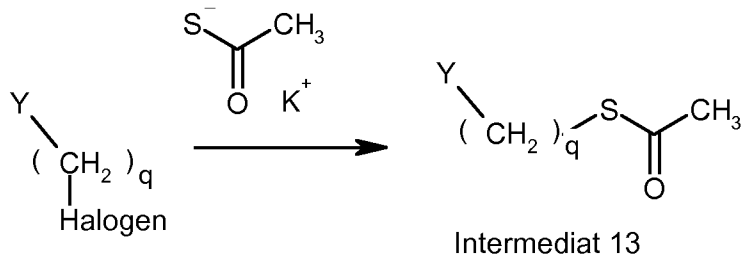
Intermediate 19 können nach Syntheseschema 6 hergestellt werden, wobei Y, q, n und X die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben.



(Syntheseschema 6)

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

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

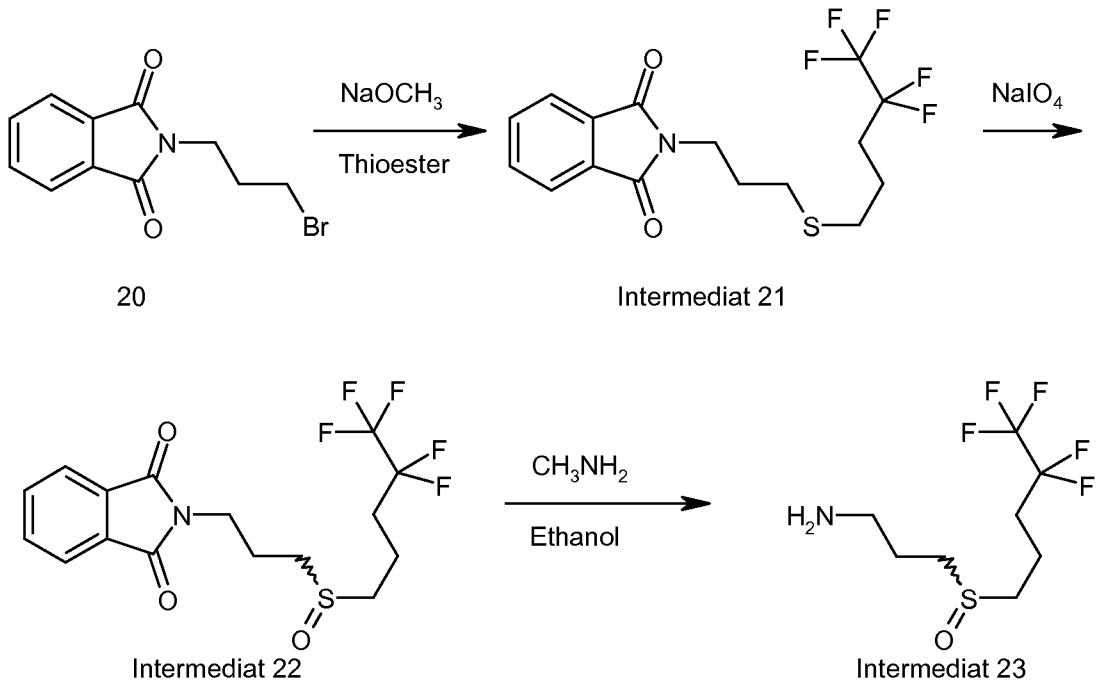


Intermediat 13

(Syntheseschema 7)

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

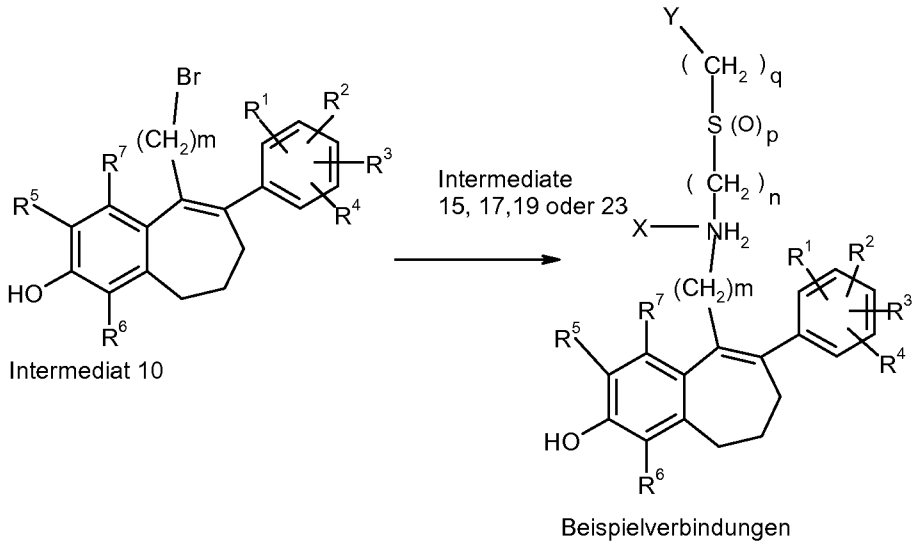
Intermediat 23 kann nach Syntheseschema 8 hergestellt werden.



(Syntheseschema 8)

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

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



(Syntheseschema 9)

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

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

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

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, z.B. des Mammacarcinoms oder z.B. des Endometriumscarcinoms, Behandlung prostatischer Erkrankungen, Behandlungen benigner Erkrankungen der Brust wie z.B. Mastopathie. Außerdem eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihres pharmakologischen Profils sowohl für die männliche als auch für die weibliche Kontrazeption.

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

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

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

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

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

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

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

Als **Östrogene** werden Verbindungen (natürlich vorkommende oder synthetische, steroidale und nicht steroidale Verbindungen) bezeichnet, die eine östrogene Wirksamkeit zeigen. Derartige Verbindungen sind beispielsweise: Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolsulfamate, Estradiolvalerat, Estradiolbenzoat, Estron, Mestranol, Estriol, Estriolsuccinat und konjugierte Estrogene, einschließlich konjugierte Östrogene wie Estronsulfat, 17ß-Estradiolsulfat, 17α-Estradiolsulfat, Equilinsulfat, 17ß-Dihydroequilinsulfat, 17α-Dihydroequilinsulfat, Equileninsulfat, 17ß-Dihydroequileninsulfat und 17α-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, 3β-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gestrinon, Gestoden, Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Mecirogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, Norethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17α)-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston acetophenid, Nestoron, Promegeston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17-hydroxyprogesteron, 17α-Ethinyl-

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

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

Es sind aber auch Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen denkbar, insbesondere Kombinationen mit Aromataseinhibitoren, 17beta HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, LHRH-Analoga, LHRH Antagonisten, GnRH-Agonisten und –Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektiven Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgenen, selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagenen, Antigestagenen (Progesteronrezeptorantagonisten), oralen Kontrazeptiva, Östrogenen, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2,) Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKBa/ß/γ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1alpha Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Enzündungshemmern (NSAIDs) zur Behandlung der Endometriose.

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

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

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten oder in Verbindung mit reinen Estrogenen verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen und für die weibliche Fertilitätskontrolle. Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

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

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. Ebenbar können die Verbindungen der allgemeinen Formel I über einen längeren Behandlungszeitraum kontinuierlich gegeben werden (z.B. 14-168 aufeinanderfolgende Tage) gefolgt von einer Behandlungspause, die entweder festgelegt ist (z.B. 14-84 Tage) oder flexibel bis zur nächst folgenden Menstruationbluntung 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/Lyophylisate, 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. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

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

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

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

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

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

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem 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 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 Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Mass found	Gefundene Masse im Massenspektrum
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R_f	Retentionsindex (bei DC)
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

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 mit Zusätzen von Ammoniak, Ammoniumacetat, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure verwendet. Statt Acetonitril konnte beispielsweise auch Methanol verwendet werden.
Der Fluss bei der Reinigung betrug 50 ml / min.
In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit folgenden Methoden 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: **Methode X** (Siehe nachfolgende Aufzählung), Detektion per DAD scan range 210-400 nm, ELSD, MS ESI (+), ESI (-), scan range 160-1000 m/z.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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 Chromatograhiegerät (Argonaut/Biotage) und Chromatographielösemittel

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

Strukturanalytik der erfindungsgemäßen Verbindungen:

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch LC-MS analysiert: Eine verwendete Analytikmethode basierte auf folgenden Parametern: System Waters Aqcuity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001, Säule: Acquity BEH C18, 1.7 µm, 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, Lösung der Probe 1.0 mg/ml in Acetonitril/Wasser 7:3, Injektion 2.0 µl, 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 Molekülionen); HPLC-Säule: X Bridge (*Waters*), 2.1 x 50 mm, BEH 1.7 µm; Flussmittel: A: Wasser/0.05% Ameisensäure, B: Acetonitril. Gradient: 10-90% B in 1.7 min, 90% B für 0.2 min, 98-2% B in 0.6 min; Flussrate: 1.3 ml / min.
In einigen Fällen wurde für die Aufnahme eines Massenspektrum ein *Waters* ZQ4000 Gerät oder ein Single Quadrupol API (Atomic Pressure Ionization) Massendetektor (*Waters*) verwendet.

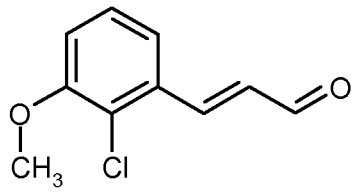
Bei den NMR-Daten der erfindungsgemäßen Verbindungen gelten folgende Bedeutungen:

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

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

Intermediat 1-2

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

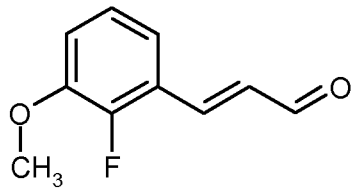


Zu 20 g (0.117 mol) 2-Chlor-3-methoxybenzaldehyd in 130 ml Dichlormethan und 80 ml Wasser wurden 52 ml 20%ige Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Anschließend wurden 26 ml Acetaldehyd in 77 ml Wasser in 3 Stunden zugetropft, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wurde. Über Nacht wurde bei Raumtemperatur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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 3.94 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 9.77 (d, 1H).

Intermediat 2-2

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

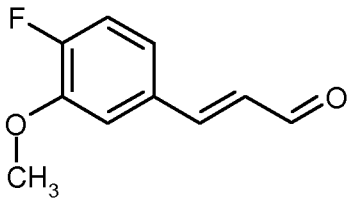


50 g Kaliumhydroxid wurden in 250 ml Wasser gelöst und mit 50 g (0.324 mol) 2-Fluor-3-methoxybenzaldehyd in 200 ml Dichlormethan versetzt. 57.16 g Acetaldehyd in 250 ml Wasser wurden in 3 Stunden zugetropft. Anschließend wurde über Nacht und 1 Tag bei Raumtemperatur weitergerührt. 15 g Acetaldehyd in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

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

Intermediat 3-2

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

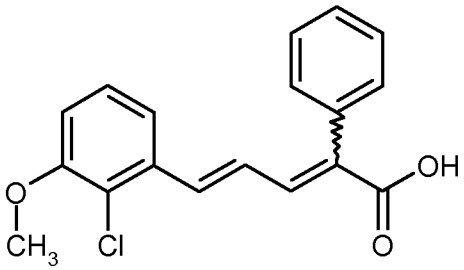


Zu 50 g (0.324 mol) 4-Fluor-3-methoxybenzaldehyd in 250 ml Dichlormethan wurden 142 ml 20%ige Kaliumhydroxidlösung zugegeben. In 2 Stunden wurden 73 ml (1.298 mol) Acetaldehyd in 210 ml Wasser bei weniger als 30 °C zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wurde an vier Tagen jeweils 1 Moläquivalent Acetaldehyd in 3 Portionen zu 6 ml zugetropft und über Nacht bzw. über das Wochenende nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Essigsäure-Wasser 1:3 auf einen pH von 5-6 eingestellt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. 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}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 3.93 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 9.69 (d, 1H).

Intermediat 1-3

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



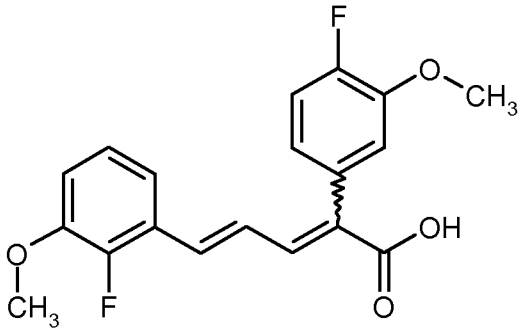
Zu 9.0 g (0.046 mol) (*E*)-3-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 8.64 ml (0.091 mol) Essigsäureanhydrid wurden 6.232 g (0.046 mol) Phenylessigsäure und 12.69 ml (0.091 mol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 4 Stunden bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis/Wasser mit 5Vol.% konzentrierter Salzsäure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

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

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

Intermediat 2-3

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

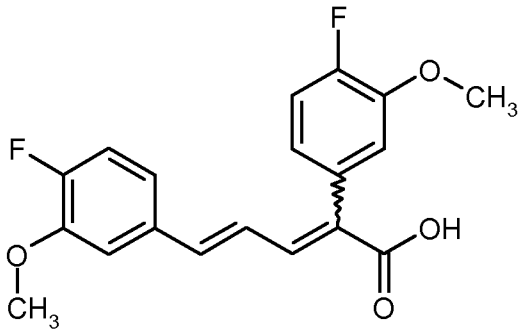


Zu 2.5 g (0.014 mol) (*E*)-3-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 2.88 ml (0.031 mol) Essigsäureanhydrid wurden 2.811 g (0.015 mol) (4-Fluor-3-methoxyphenyl)-essigsäure und 4.23 ml (0.031 mol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 10 Stunden bei 100 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz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

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

Intermediat 3-3

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



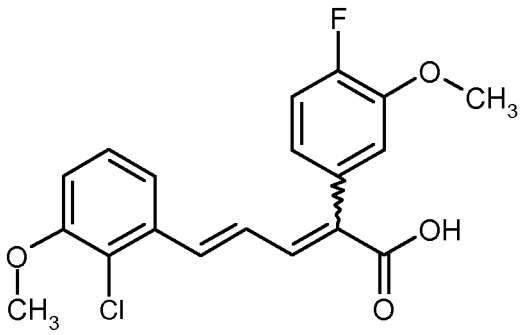
Zu 28.00 g (0.155 mol) (*E*)-3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 32.3 ml (0.342 mol) Essigsäureanhydrid wurden 30.05 g (0.163 mol) (4-Fluor-3-methoxyphenyl)essigsäure und 47.4 ml (0.342 mol) Triethylamin zugegeben. Es wurde 18 Stunden bei 100 °C gerührt. Der

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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): Hauptisomer: δ = 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.88-7.10 (m, 5H), 7.14 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

Intermediat 4-3

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



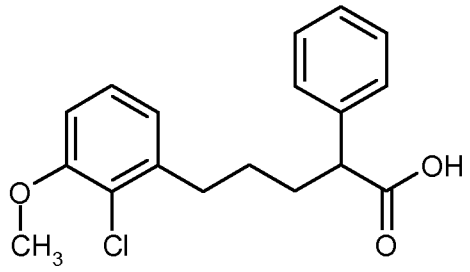
Eine Mischung aus 12.2 g 3-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)acrylaldehyd und 12.6 g (4-Fluor-3-methoxyphenyl)essigsäure in 12.9 ml Essigsäureanhydrid und 18.9 ml Triethylamin wurde 7.5 h bei 100°C gerührt. Man goss auf Eiswasser (mit 5 prozentiger Salzsäurelösung angesäuert), extrahierte mit Dichlormethan, wusch mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Der Rückstand wurde mit eiskaltem Ether gefällt. Man erhielt 3.6 g eines Feststoffes. $C_{19}H_{16}ClFO_4$ (362.79). MS (ESIpos) gefunden Masse: 362.00.

Intermediate 4

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

Intermediat 1-4

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

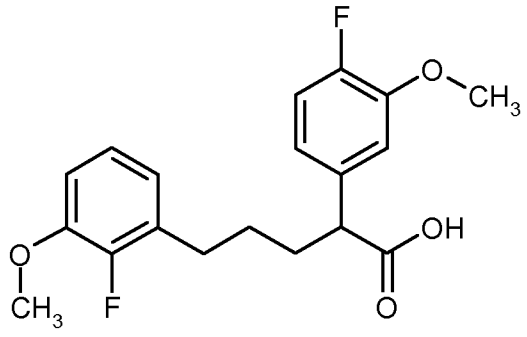


10.0 g (31.8 mmol) (4E)-5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-phenylpenta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.47-1.72 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.65-2.88 (m, 2H), 3.58 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.74-6.81 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.21-7.35 m, 5H).

Intermediat 2-4

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

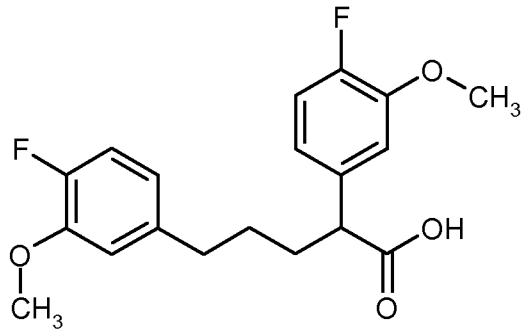


36.0 g (103.9 mmol) (4E)-5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.46-1.70 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.52 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.62-7.07 (m, 6H).

Intermediat 3-4

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

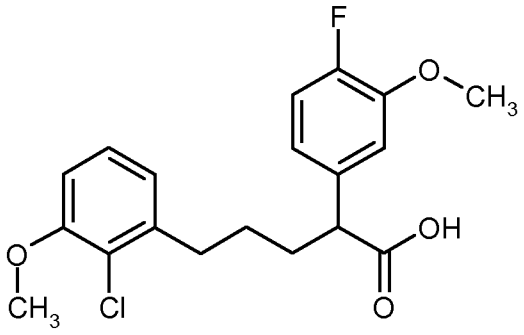


33.3 g (96.2 mmol) (4E)-2,5-Bis(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt.

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

Intermediat 4-4

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



3.6 g (2*E*,4*E*)-5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)penta-2,4-diensäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4 umgesetzt. Man erhielt 3.6 g der Titelverbindung. $C_{19}H_{20}ClFO_4$ (366.82). 1H-NMR (400 MHz, Chloroform-d): δ 1.48 – 1.70 (m, 2H), 1.81 – 1.90 (m, 2H), 2.04 – 2.19 (m, 1H), 2.71 – 2.80 (m, 1H), 3.54 (t, 1H), 6.75 – 6.86 (3H), 6.90 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H).

Intermediate 5

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

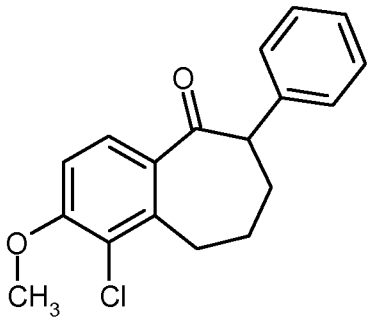
Allgemeine Vorschrift 5-A für die Herstellung von 5 unter Luftfeuchtigkeitsausschluss: 1 g Carbonsäure wurde in ca. 5-10 ml Trifluormethansulfonsäure gelöst. Hierzu wurden bei 5-20 °C 2.8 Äquivalente Phosphorpentoxid in 3 Portionen zugesetzt. Es wurde über Nacht nachgerührt. Der Ansatz wurde in Eis/Wasser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

Herstellung der Intermediate 5 mittels Palladiunkatalyse

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

Intermediat 1-5

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

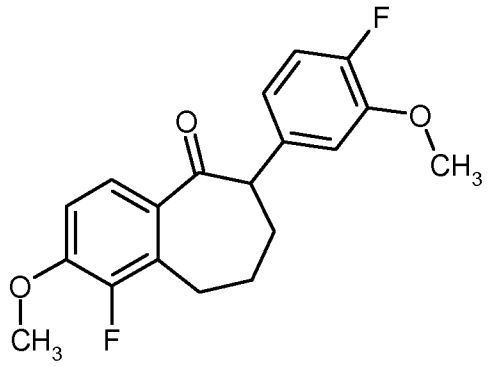


11.00 g (34.5 mmol) 5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-phenylpentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5-A umgesetzt. Der Rückstand und die Rückstände von einem 8 g und 4.5 g Ansatz wurden über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan-Dichlormethan 1:1, Hexan-Dichlormethan-Aceton 10:10:1) chromatographiert.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

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

Intermediat 2-5

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

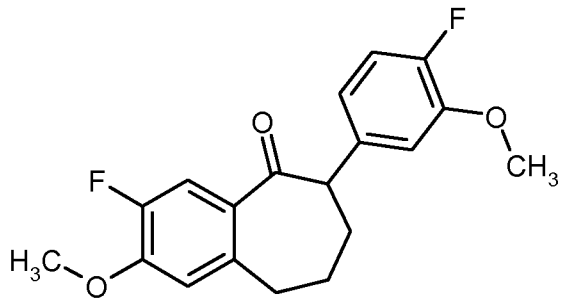


35 g (99.90 mmol) 5-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 umgesetzt. Das Reaktionsgemsich wurde in Eis/Wasser gegossen und eine halbe Stunde nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, siebenmal mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 40 °C getrocknet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 95:5 und 9:1) chromatographiert. Es fielen 5.8 g (17% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.71-1.87 (m, 1H), 2.07-2.30 (m, 3H), 2.74-2.88 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H), 6.77 (ddd, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H).

Intermediat 3-5

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

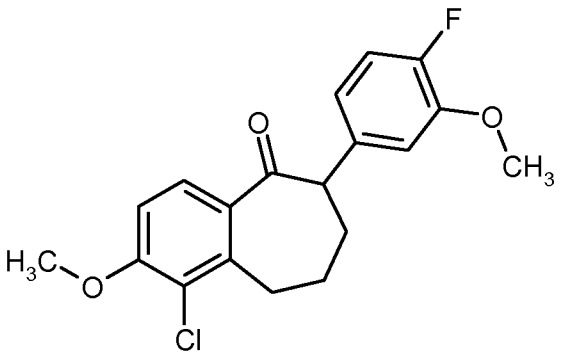


33.0 g (94.2 mmol) 2,5-Bis(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 umgesetzt. Nach 3 Stunden des Nachrührens bei Raumtemperatur wurde in Eis/Wasser gegossen und eine halbe Stunde nachgerührt. Es wurde dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurde aus Isopropanol und wenig Aceton umkristallisiert und bei 35 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 21.06 g (67% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.73-1.89 (m, 1H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6..89 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H).

Intermediat 4-5

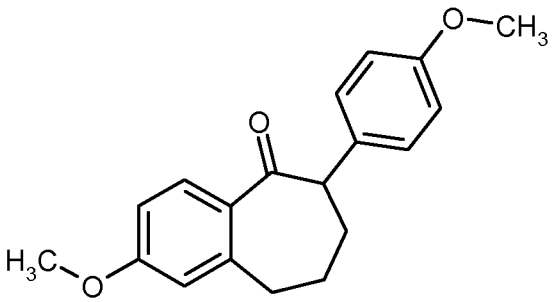
1-Chlor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on



3.6 g 5-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pentansäure wurden in 19 ml Trifluormethansulfonsäure gelöst, bei 10 - 20°C wurden portionsweise 3.9 g Diphosphorpentoxid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, portionsweise vorsichtig Natriumhydrogencarbonat bis zur Erreichung eines pH Wert von 7 zugegeben. Ethylacetat wurde zugegeben und die Phasen wurden nach kurzem Rühren getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, dann die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 1.08 g der Titelverbindung. $C_{19}H_{18}ClFO_3$ (348.80) MS (ESIpos) gefunden Masse: 348.00. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.54 – 1.66 (m, 1H), 1.89 – 2.16 (m, 3H), 2.89 – 2.99 (m, 1H), 3.34- 3.42 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H), 6.74 – 6.79 (m, 1H). 7.02 (dd, 1H), 7.05 – 7.12 (2H), 7.45 (d, 1H).

Intermediat 1-5-vPd

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

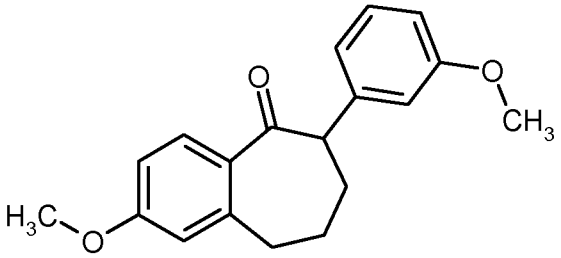


20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 13.16 ml (105.13 mmol) 1-Brom-4-methoxybenzol 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1, 8:2 und 6:4) gereinigt.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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.63-1.81 (m, 1H), 1.93-2.21 (m, 3H), 2.93 (mc, 1H), 3.12 (mc, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 6.79-8.87 (m, 4H), 7.11 (mc, 2H), 7.57 (d, 1H).

Intermediat 2-5-vPd

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

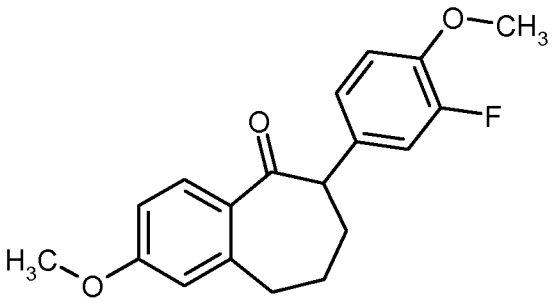


20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 19.66 g (105.13 mmol) 1-Brom-3-methoxybenzol 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1) gereinigt. Es wurden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

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.52-1.70 (m, 1H), 1.79-2.18 (m, 3H), 2.88 (dt, 1H), 3.11 (mc, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H), 6.73-6.89 (m, 5H), 7.17 (mc, 1H), 7.51 (d, 1H).

Intermediat 3-5-vPd

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

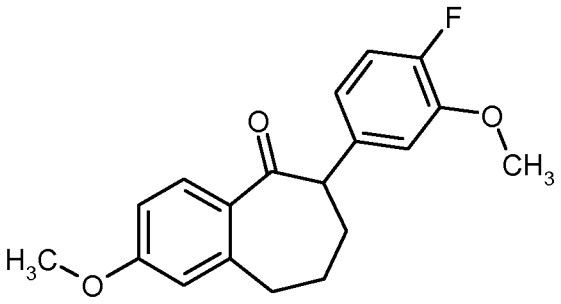


20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 21.55 g (105.13 mmol) 4-Brom-2-fluor-1-methoxybenzol, 0.1 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.048 Äquivalenten Xantphos 7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.75-1.88 (m, 1H), 2.02-2.23 (m, 3H), 2.95 (ddd, 1H), 3.11 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.99 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6..90-6.98 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

Intermediat 4-5-vPd

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

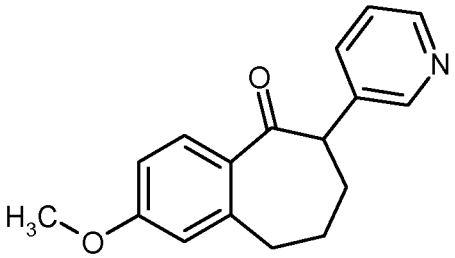


20 g (105.13 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 21.56 g (105.13 mmol) 4-Brom-1-fluor-2-methoxybenzol 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 95:5, 90:10) gereinigt.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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.74-1.90 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 3H), 2.96 (mc, 1H), 3.12 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (dd, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6..90 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

Intermediat 5-5-vPd

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

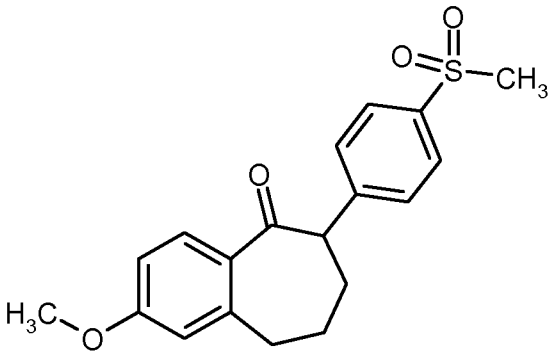


25 g (131.41 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 20.76 g (131.39 mmol) 3-Brompyridin 10 Stunden unter Rückfluss gerührt. Als Extraktionsmittel wurde Dichlormethan eingesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.78-1.91 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H), 2.98 (mc, 1H), 3.17 (mc, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H).

Intermediat 6-5-vPd

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

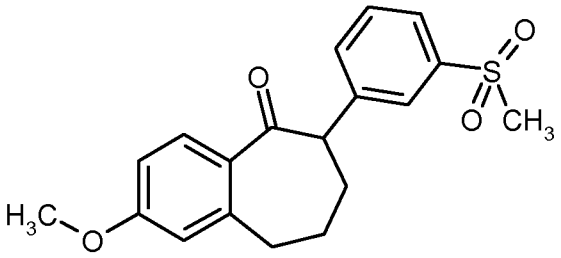


5 g (26.28 mmol) 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 5-vPd mit 6.18 g (26.28 mmol) 1-Brom-4-mesylbenzol 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Aceton 9:1, 8:2) gereinigt. 3.65 g (39%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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.79-1.92 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (mc, 1H), 3.15 (mc, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.15 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 (d, 2H).

Intermediat 7-5-vPd

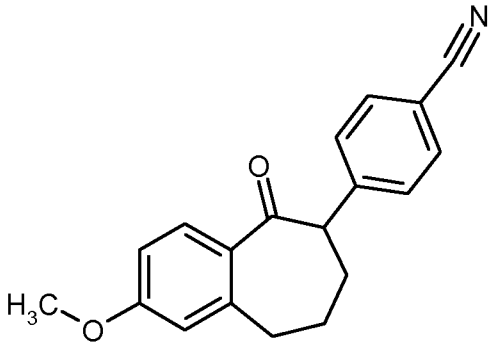
6-(3-Mesylphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on



2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on (2.7 g) und 1-Brom-3-mesylbenzol (4.0 g, 1.2 Äquivalente) wurden in THF (50 ml) vorgelegt und man addierte Natrium-tert-butylat (5 g) und Allylchloro[1,3-bis(2,6-diisopropyl)imidazol-2-yliden]palladium(II) (CAS 478980-03-9) (500 mg) und erhitzte 115 h unter Rückfluß. Man addierte Wasser und entfernte den überwiegenden Anteil THF. Danach gab man Ethylacetat und Wasser zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton) wurde die Titelverbindung (Rohprodukt) als Feststoff erhalten. $C_{19}H_{20}O_4S$ (344.43). 1H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 1.81 – 1.98 (m, 1H), 2.1 – 2.35 (m, 3H), 2.97 – 3.08 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.14 – 3.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.17 – 4.26 (m, 1H), 6.81 – 6.91 (m, 2H), 7.57 – 7.68 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.85 – 7.93 (m, 2H).

Intermediat 8-5-vPd

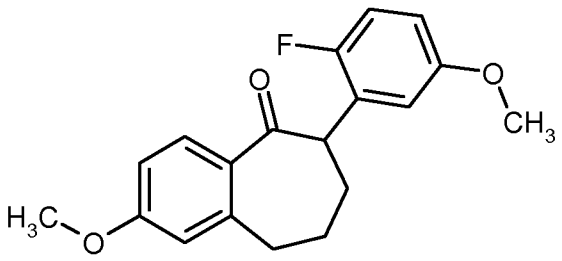
4-(2-Methoxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)benzonitril



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

Intermediat 9-5-vPd

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



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

trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung per Säulenchromatographie (Hexan/Aceton) erhielt man 2.29 g der Titelverbindung. $C_{19}H_{19}FO_3$ (314.36). MS (ESIpos) gefundene Masse: 314.00.

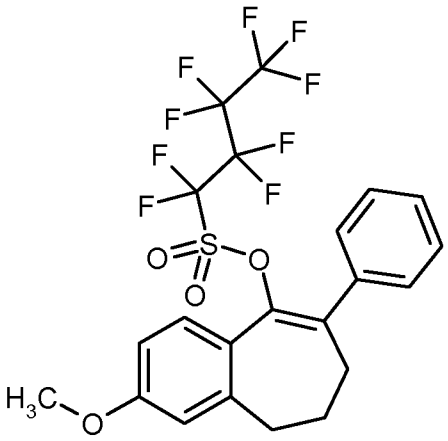
Intermediate 6

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

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

Intermediat 1-6

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

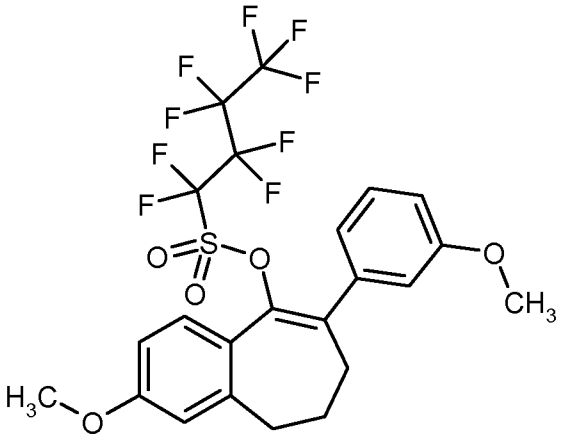


Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 10.2 g (38.3 mmol) 2-Methoxy-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on umgesetzt. Es wurden 19.7 g g (94% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

Intermediat 2-6

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

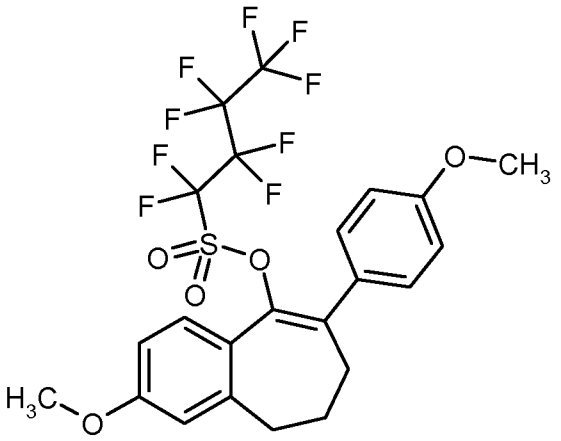


9 g (30.37 mmol) 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es wurden 17.57 g (100% d. Th.) Produkt isoliert.

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

Intermediat 3-6

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

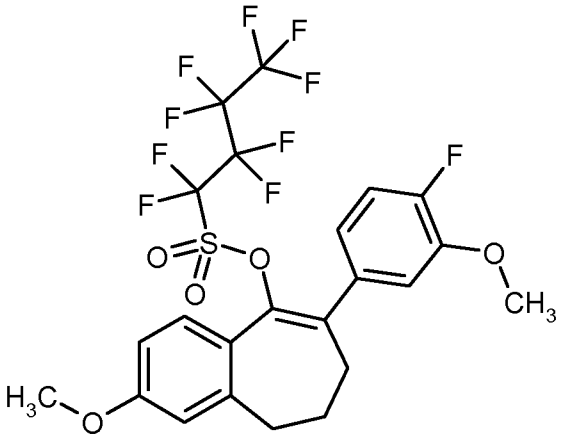


20 g (67.48 mmol) 2-Methoxy-6-(4-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es fielen 64.12 g (164% d. Th.) Rückstand an.

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

Intermediat 4-6

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

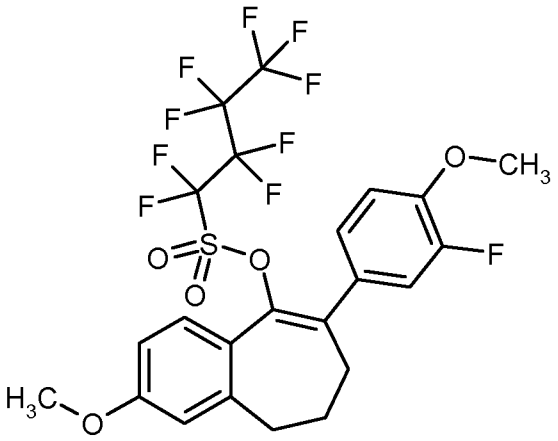


9 g (28.63 mmol) 6-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es fielen 17.0 g (100% d. Th.) Produkt an.

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

Intermediat 5-6

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

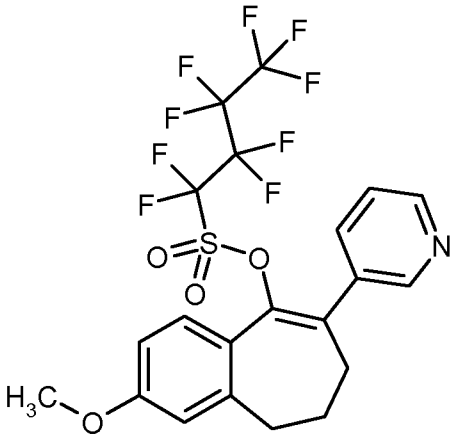


6.3 g (20.04 mmol) 6-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 24.7 g (207% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

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

Intermediat 6-6

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

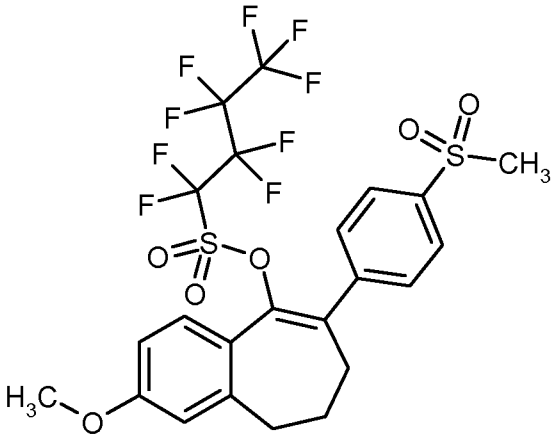


10 g (37.41 mmol) 2-Methoxy-6-(3-pyridyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf dem Eisbad mit 6.71 ml (44.88 mmol) 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin versetzt. Bei dieser Temperatur wurden 8.1 ml (45.02 mmol) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid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

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

Intermediat 7-6

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

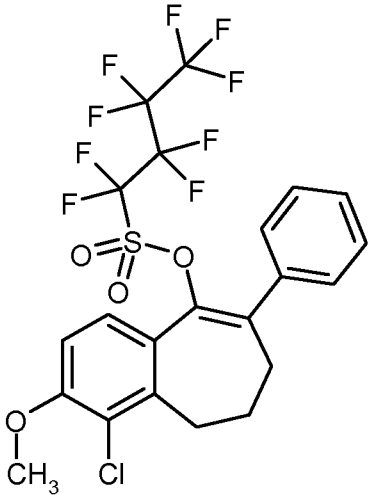


4.17 g (12.11 mmol) 6-(4-Mesylphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 15.77 g (208% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

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

Intermediat 8-6

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

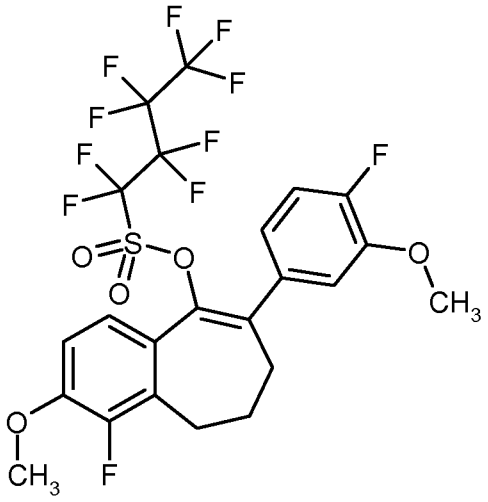


12.50 g (41.6 mmol) 1-Chlor-2-methoxy-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-1 umgesetzt. Es wurden 24.22 g (100% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.23 (t, 2H), 2.41 (quin, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H).

Intermediat 9-6

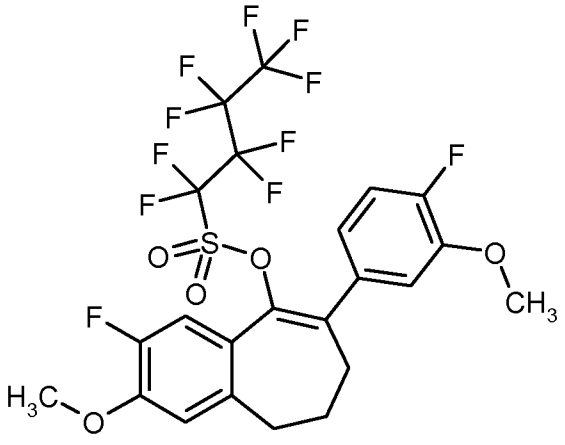
4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat:



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

Intermediat 10-6

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

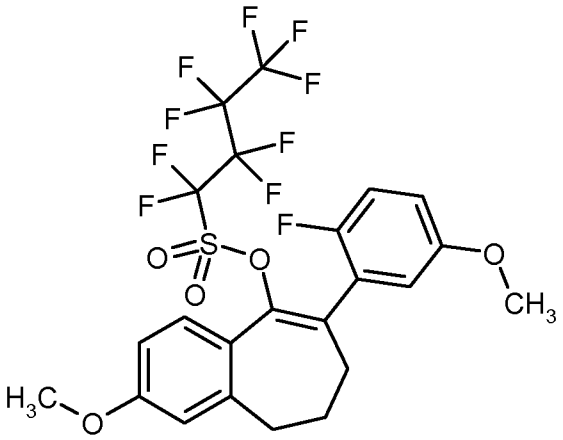


21.00 g (63.2 mmol) 3-Fluor-6-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 6-2 umgesetzt. Es wurden 40.68 g (105% d. Th.) Rohprodukt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.26 (t, 2H), 2.40 (quin, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (ddd, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.22 (d, 1H).

Intermediat 11-6

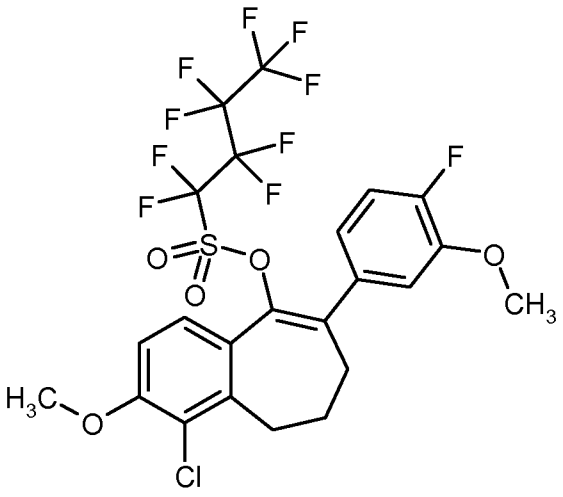
8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



Analog zur allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 2.20 g 6-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-on zu 4.8 g Rohprodukt umgesetzt. $C_{23}H_{18}F_{10}O_5S$ (596.44). MS (Chemische Ionisation, NH_3) gefundene Masse 614.

Intermediat 12-6

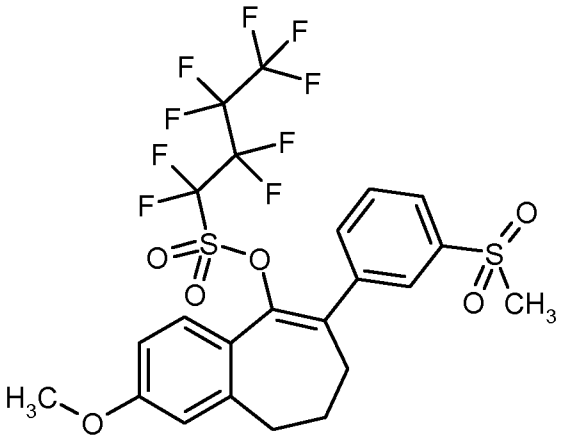
4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



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

Intermediat 13-6

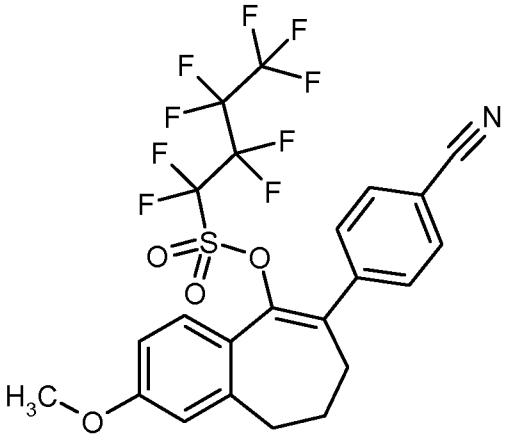
8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat



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

Intermediat 14-6

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



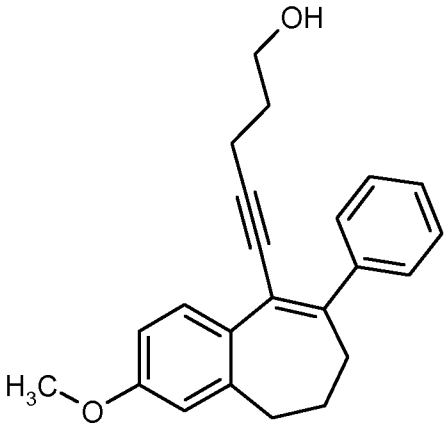
Analog zur allgemeinen Vorschrift 6-1 wurden 7.45 g 4-(2-Methoxy-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)benzonitril zu 18.7 g der Titelverbindung als Rohprodukt umgesetzt.

Intermediat 7

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

Intermediat 1-7

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

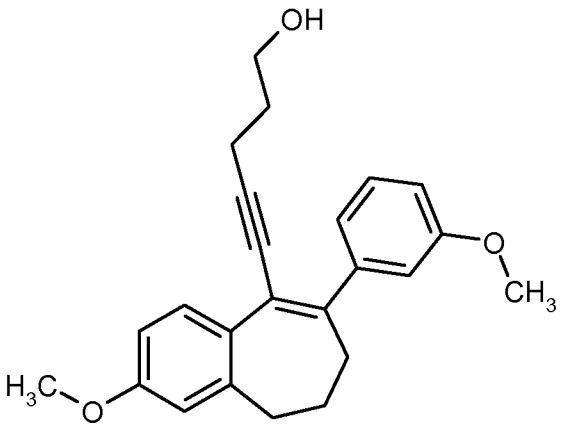


5.53 g (10.08 mmol) 3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 2.18 g (30.55 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. 39 g (71.11 mmol) 3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.67 (quin, 2H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H).

Intermediat 2-7

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

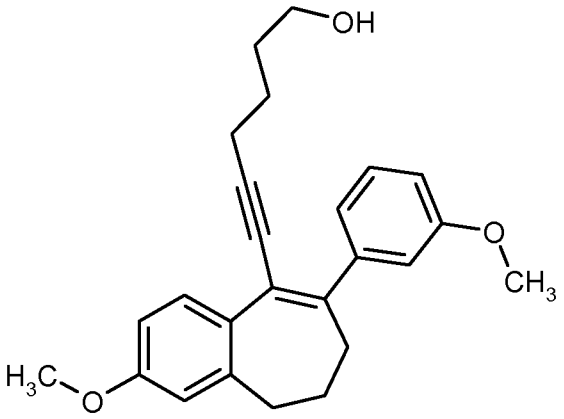


17.5 g (30.25 mmol) 3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 6.54 g (77.75 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2,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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.49 (t-breit, 1H), 1.68 (quin, 2H), 2.15-2.36 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 7.16 (dt, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, 1H).

Intermediat 3-7

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

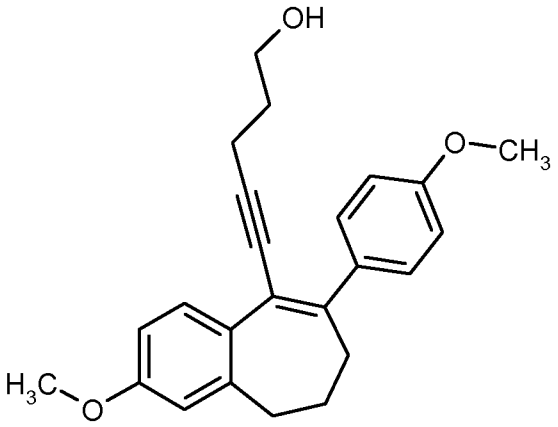


17.5 g (30.25 mmol) 3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 8.57 ml (77.72 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.30 (s-breit, 1H), 1.48-1.56 (m, 4H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 3.57 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (mc, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.51 (d, 1H).

Intermediat 4-7

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

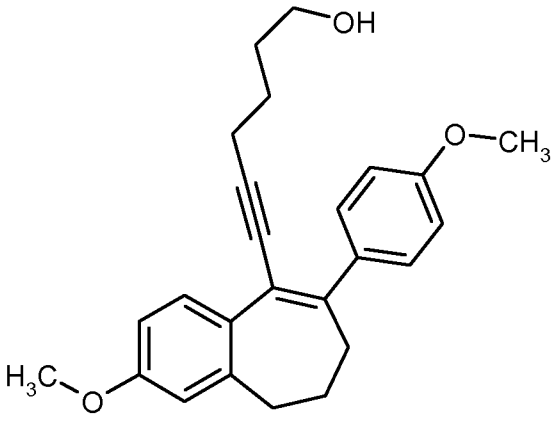


10.7 g (18.43 mmol) 3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 3.88 g (46.08 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.37 (s-breit, 1H), 1.76 (quin, 2H), 2.18-2.40 (m, 4H), 2.44 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.95 (mc, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (mc, 2H).

Intermediat 5-7

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

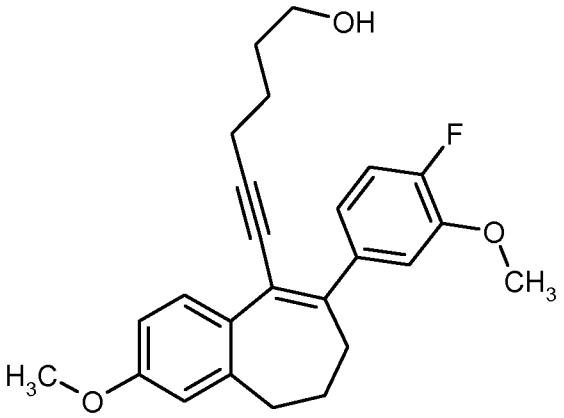


19.5 g (33.71 mmol) 3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 9.29 ml (84.28 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

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

Intermediat 6-7

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

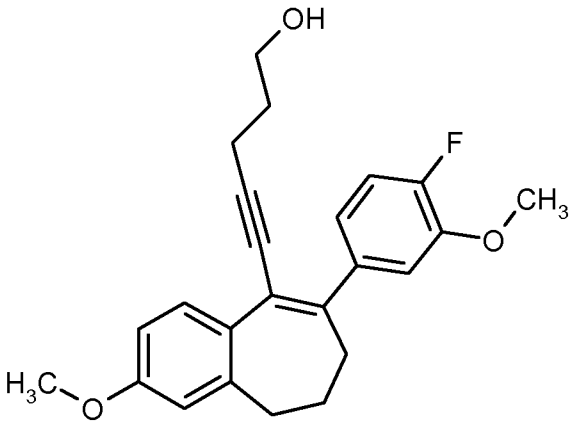


17 g (28.50 mmol) 8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 7.19 g (73.26 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

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

Intermediat 7-7

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

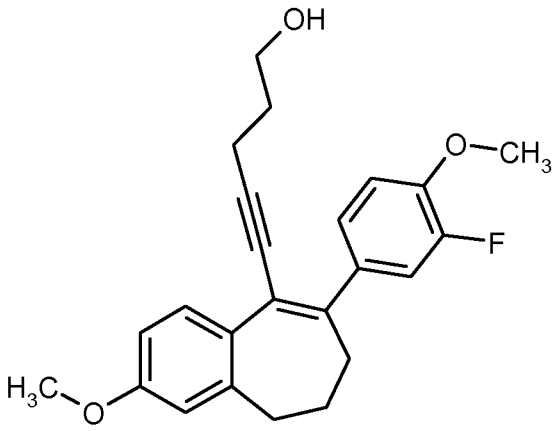


70.3 g 8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden analog mit 13.0 ml 4-Pentin-1-ol in Gegenwart von 1 g Kupferiodid und 5.4 g $Pd(PPh_3)_4$ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 20.8 g (46% der Theorie) der Titelverbindung erhalten.

$C_{24}H_{25}FO_3$ (380.46). 1H-NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 1.89 (quint., 2H), 2.14 – 2.34 (m), 2.40 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.01 – 7.14 (m, 2H), 7.29 – 7.37 (m, 1H), 7.49 (d, 1H).

Intermediat 8-7

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

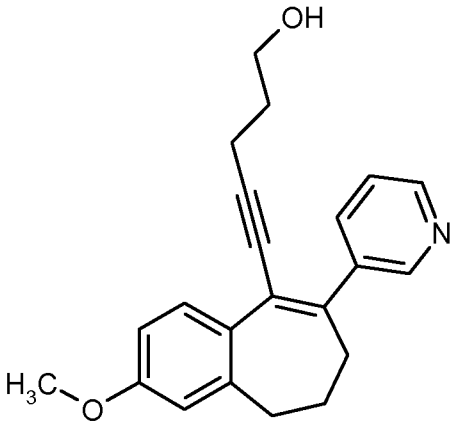


9.28 g (15.56 mmol) 8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 3.27 g (38.87 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.34 (t, 1H), 1.74 (quin., 2H), 2.16-2.33 (m, 4H), 2.42 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.33 (mc, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H).

Intermediat 9-7

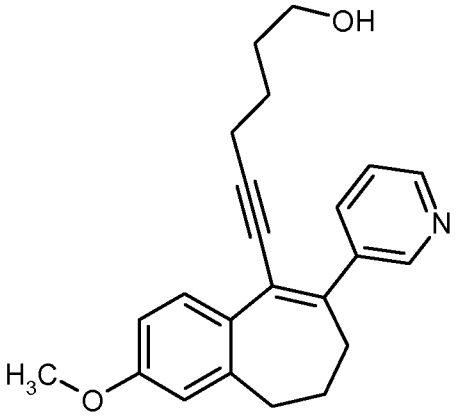
5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol:



7.8 g (14.20 mmol) 3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 3.07 g (36.50 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan-Aceton 9:1, 7:3 und 1:1) gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden bis zur Trockene eingeengt, mit Diisopropylether versetzt, abgesaugt und bei Raumtemperatur im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 4 g (85% d. Th.) Produkt isoliert.
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.51 (quin., 2H), 2.15-2.26 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 2.63 (t-breit, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.41 (t, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.97 (dt, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H).

Intermediat 10-7

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

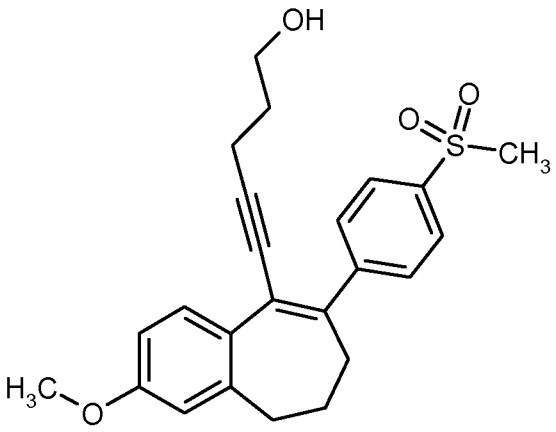


10.2 g (18.57 mmol) 3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 5.26 ml (47.71 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Aceton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

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

Intermediat 11-7

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

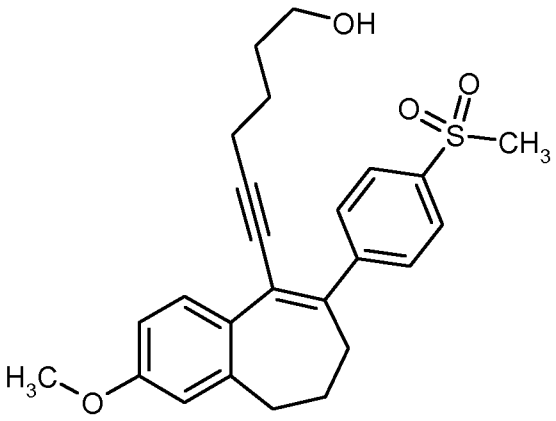


7.58 g (12.10 mmol) 8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 4.17 g (12.11 mmol) Pent-4-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

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

Intermediat 12-7

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



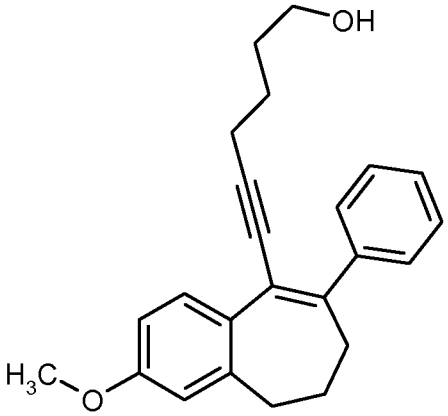
6.4 g (10.22 mmol) 8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 2.82 ml (25.54 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel

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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.47 (mc, 4H), 2.15-2.34 (m, 6H), 2.66 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H).

Intermediat 13-7

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

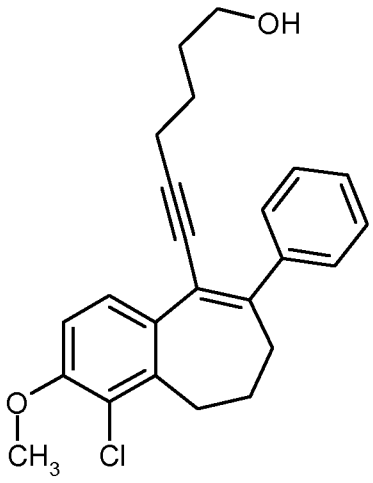


25.79 g (48.86 mmol) 3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 13.28 ml (120.44 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.14 (mc, 1H), 1.45-1.57 (m, 4H), 2.14-2.40 (m, 6H), 2.69 (t, 2H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.29 (mc, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H).

Intermediat 14-7

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

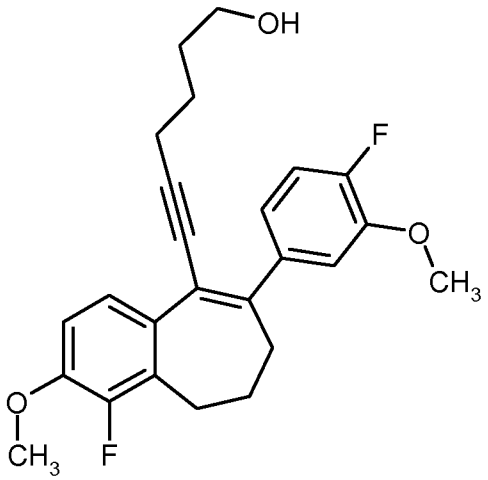


24.0 g (41.2 mmol) 4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 10.39 g (105.8 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.52 (mc, 4H), 2.18-2.34 (m, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.57 (mc, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.29 (tt, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H).

Intermediat 15-7

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

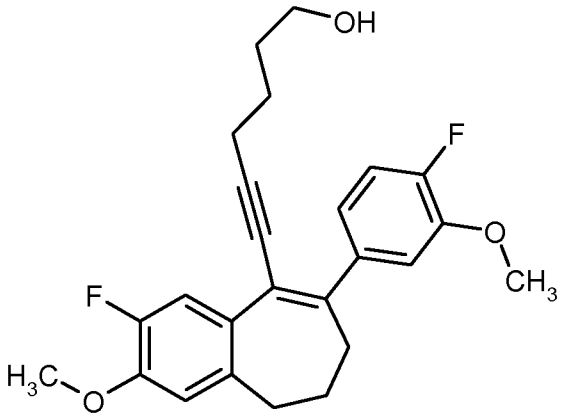


10.7 g (17.4 mmol) 4-Fluor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 4.39 g (44.7 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

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

Intermediat 16-7

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

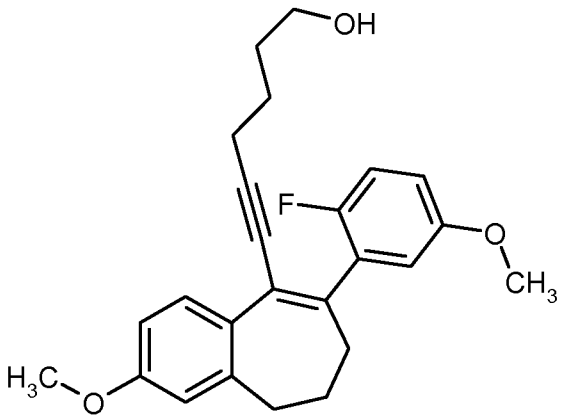


40.60 g (66.1 mmol) 2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat und 16.7 g (170.1 mmol) Hex-5-in-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 7 umgesetzt, wobei nur 0.003 Äquivalente Katalysator eingesetzt wurden.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

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

Intermediat 17-7

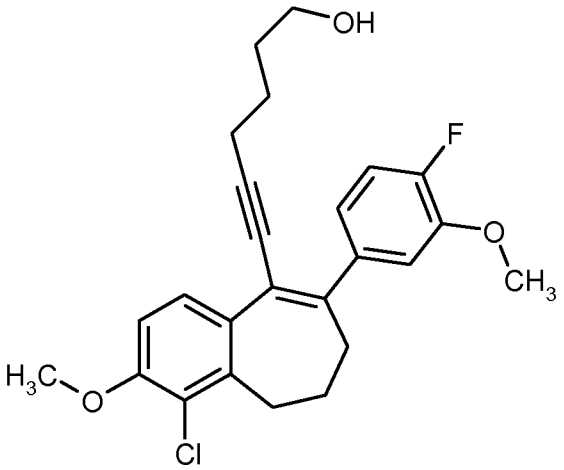
6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol



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

Intermediat 18-7

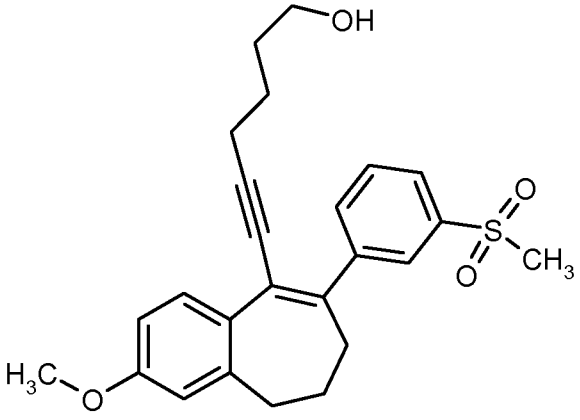
6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol



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

Intermediat 19-7

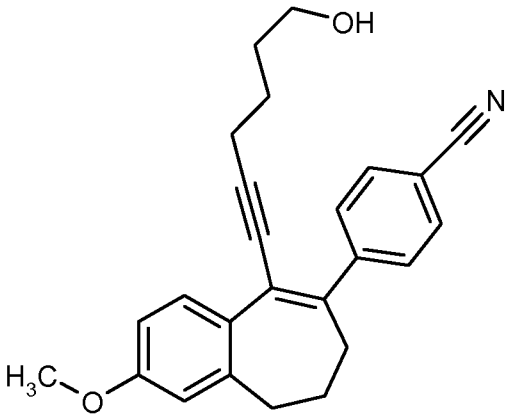
6-[8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol



3.3 g 8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden in 20 ml DMF gelöst, mit 1.45 ml 5-Hexin-1-ol, 3.0 ml Triethylamin und 0.30 g $Pd(PPh_3)_4$ versetzt und 105 min bei 85°C unter Schutzgas gerührt. Man entfernte DMF im Vakuum, löste den Rückstand in Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat) wurden 1.16 g eines gelblichen Öles erhalten. $C_{25}H_{28}O_4S$ (424.6). 1H-NMR (400 MHz, Chloroform-d): δ 1.47 – 1.55 (m, 4H), 2.22 – 2.37 (m, 6H), 2.66 – 2.73 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.55 – 3.61 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.76 – 6.78 (1H), 6.83 – 6.87 (1H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.81 – 7.86 (m, 2H), 8.31 (m, 1H).

Intermediat 20-7

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

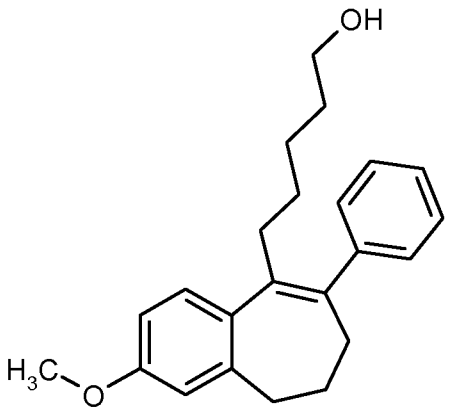


18.7 g 8-(4-Cyanphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat wurden analog mit 5-Hexin-1-ol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) und Ausrühren aus Diethylether erhielt man 2.01 g 4-[9-(6-Hydroxyhex-1-in-1-yl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril als Rohprodukt. $C_{23}H_{16}F_9NO_4S$ (573.44). 1H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.75 (s, 3H), 4.35 (t, 1H), 6.81 – 6.88 (m, 2H), 7.34 – 7.39 (m, 1H), 7.72 – 7.83 (m, 4H). MS (ESIpos) gefundene Masse: 371.00.

Intermediate 8

Intermediat 1-8

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

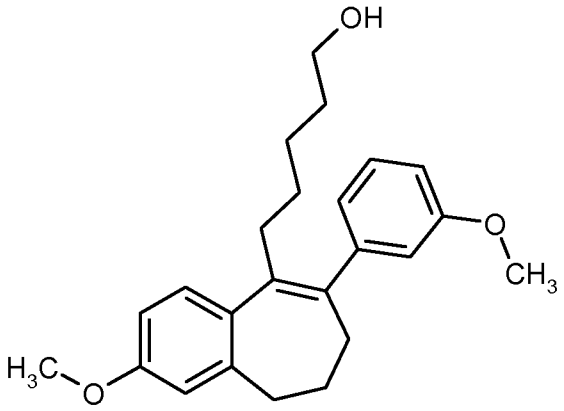


7.55 g (22.71 mmol) 5-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)pent-4-in-1-ol und 755 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 80 ml Ethylacetat und 80 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Aufnahme von 2 Moläquivalenten Wasserstoffgas hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und bis zur Trockene eingeengt. Es fielen 7.64 g (100% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10-1.48 (m, 6H), 2.07-2.19 (m, 4H), 2.41 (mc, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H).

Intermediat 2-8

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

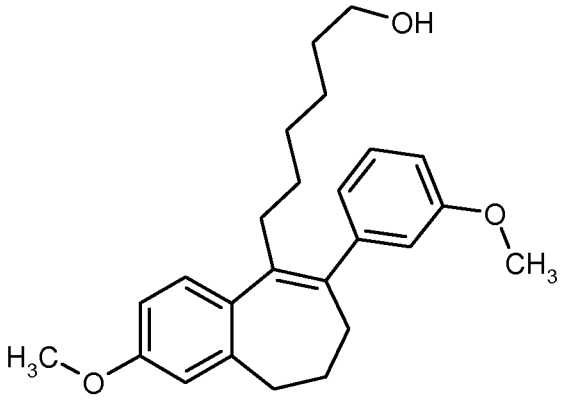


6.6 g (18.21 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 660 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat wurden in 250 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und bis zur Trockene eingeengt. Es fielen 6.67 g (100% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.07-1.29 (m, 4H), 1.38 (mc, 2H), 2.05-2.19 (m, 4H), 2.42 (mc, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.76-6.87 (m, 5H), 7.21-7.30 (m, 2H).

Intermediat 3-8

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

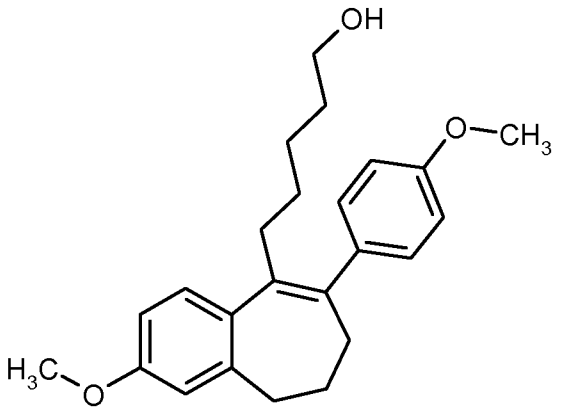


7 g (18.59mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 700 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat in 210 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und bis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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10-1.27 (m, 6H), 1.37-1.46 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.40 (mc, 2H), 2.66 (t-breit, 2H), 3.53 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.76-6.87 (m, 5H), 7.21-7.30 (m, 2H).

Intermediat 4-8

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

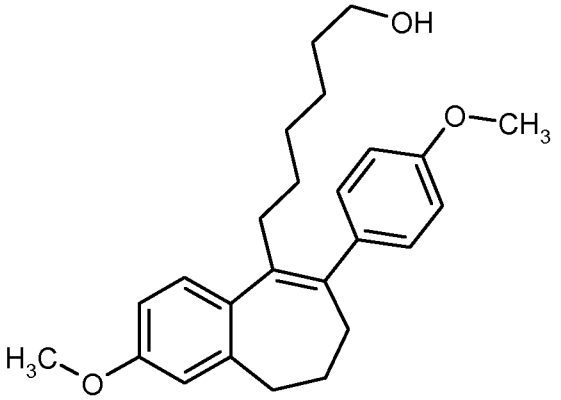


3.56 g (9.82 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 356 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 40 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Ethylacetat wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen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

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

Intermediat 5-8

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

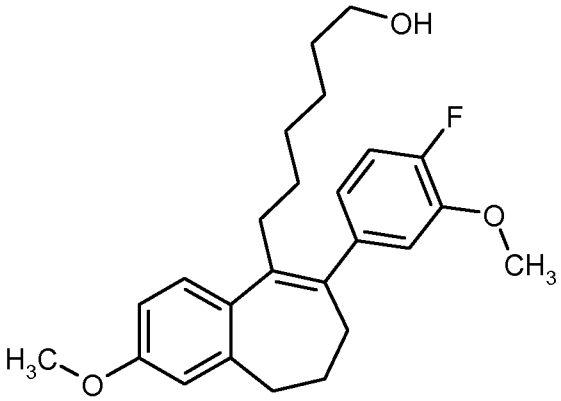


4.16 g (11.05 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 420 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 45 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Ethylacetat wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen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

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

Intermediat 6-8

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



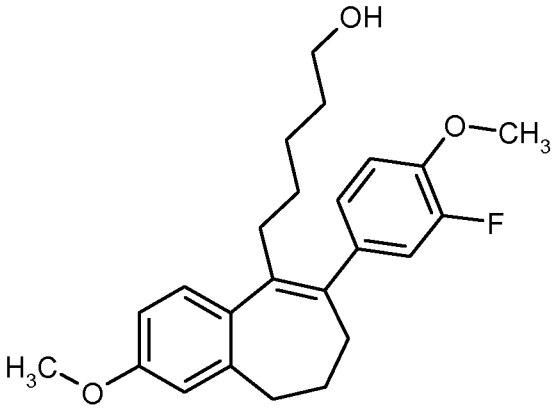
6.5 g (16.48 mmol) 6-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 650 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat in 250 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Es wurde

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

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

Intermediat 7-8

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

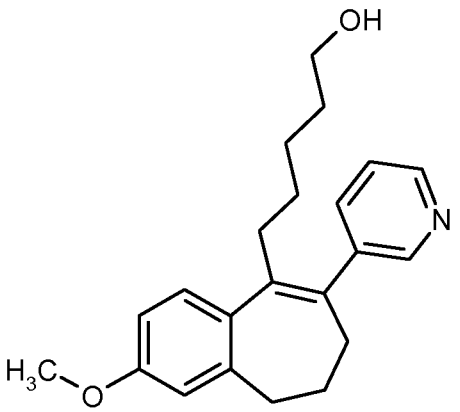


4.56 g (11.99 mmol) 5-[8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 533.6 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 50 ml Ethylacetat und 50 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat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

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

Intermediat 8-8

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

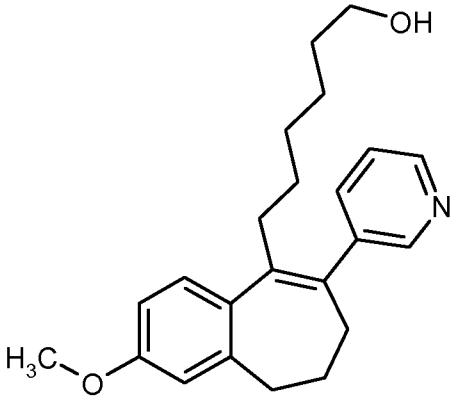


5.4 g (16.20 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 800 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen, eingeengt und bei 50 °C im Ölpumpenvakuum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

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.97-1.26 (m, 6H), 1.91-2.11 (m, 4H), 2.30 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (s-breit, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 7.25 (mc, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.64 (dt, 1H), 8.42-8.49 (m, 2H).

Intermediat 9-8

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

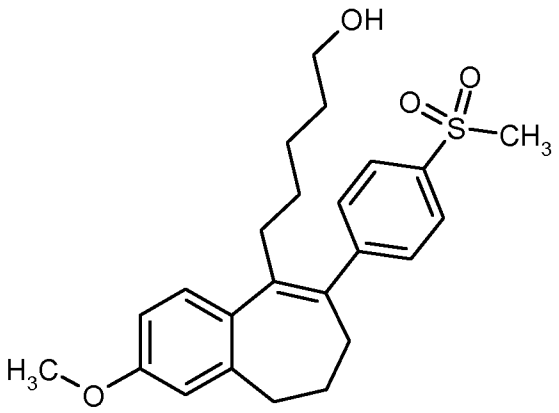


5.1 g (14.68 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 714 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 100 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen, eingeengt und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

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.95-1.28 (m, 8H), 1.93-2.10 (m, 4H), 2.30 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (s-breit, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 7.25 (mc, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.44-8.50 (m, 2H).

Intermediat 10-8

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

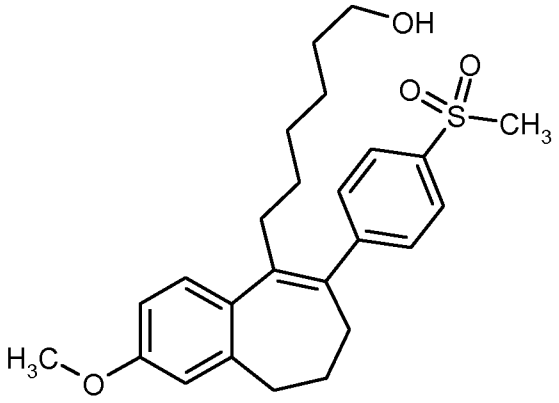


4.4 g (10.72 mmol) 5-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 388.5 mg 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 45 ml Ethylacetat und 45 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen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

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.05-1.23 (m, 6H), 2.00-2.12 (m, 4H), 2.35 (mc, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.22 (mc, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (t, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.29 (mc, 1H), 7.52 (mc, 2H), 7.93 (mc, 2H).

Intermediat 11-8

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

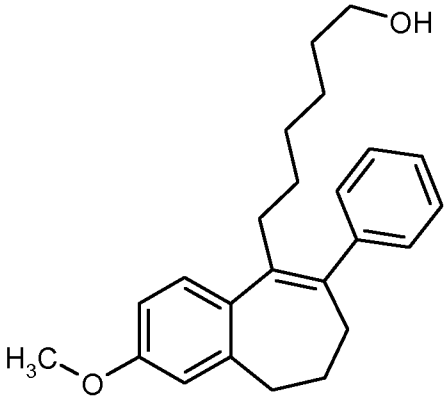


3.64 g (8.57 mmol) 6-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 337.6 mg 10Gew.% Palladium auf Kalziumcarbonat in 35 ml Ethylacetat und 35 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen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

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

Intermediat 12-8

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

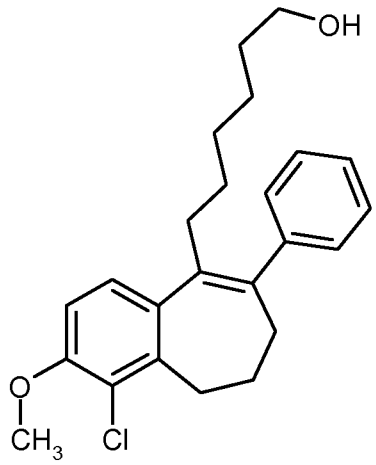


8.45 g (24.39 mmol) 6-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hex-5-in-1-ol und 422.5 mg 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 340 ml 0.02 M methanolischer KOH wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit Tetrahydrofuran aufgelöst. Es wurde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

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

Intermediat 13-8

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

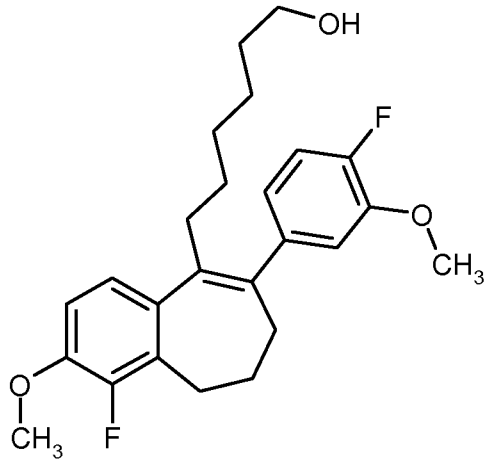


12.7 g (33.3 mmol) 6-(4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hex-5-in-1-ol wurden in 200 ml Methanol mit 2 g Kaliumhydroxid gelöst. Es wurden 1.52 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle zugegeben und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt, mit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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10-1.27 (m, 6H), 1.42 (mc, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.40 (mc, 2H), 2.95 (mc, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H).

Intermediat 14-8

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



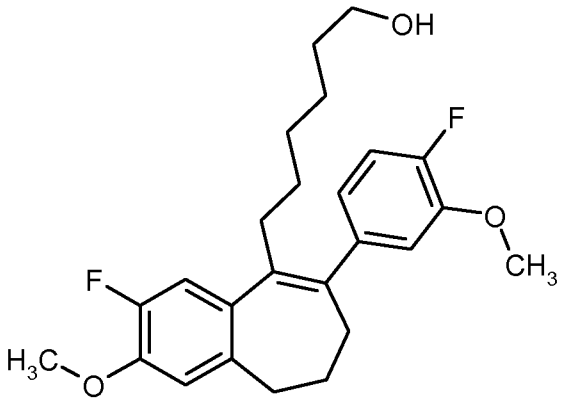
5.7 g (13.8 mmol) 6-[4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 0.632 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 100 ml 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und

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

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

Intermediat 15-8

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

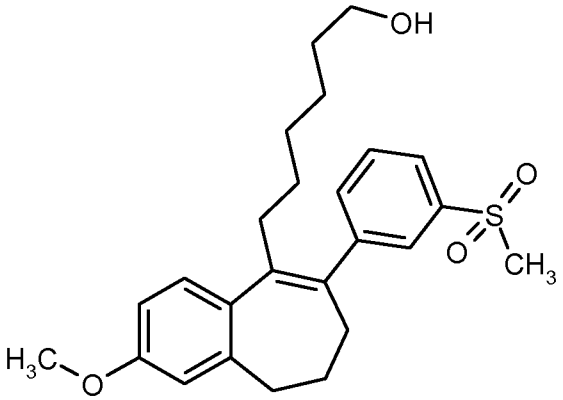


7.35 g (17.8 mmol) 6-[2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol und 0.796 g 5Gew.% Palladium auf Aktivkohle in 200 ml 0.2%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abgesaugt,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

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

Intermediat 16-8

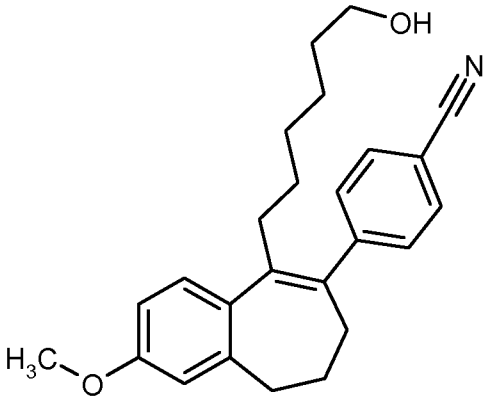
6-[8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol



Ausgehend von 1.1 g 6-[8-(3-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hex-5-in-1-ol (Rohprodukt) wurden analog 1.10 g der Titelverbindung als Rohprodukt hergestellt. $C_{25}H_{32}O4S$ (428.6). MS (ESIpos) gefundene Masse: 428.00.

Intermediat 17-8

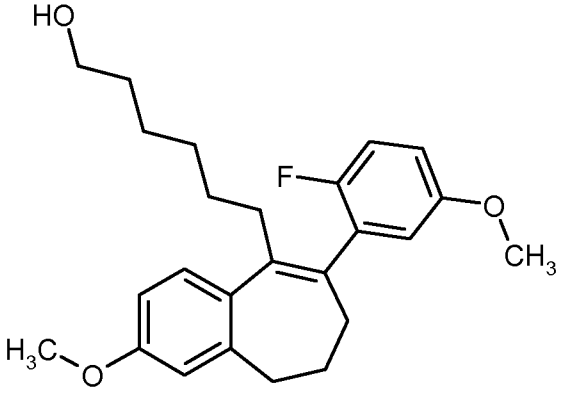
4-[9-(6-Hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril



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

Intermediat 18-8

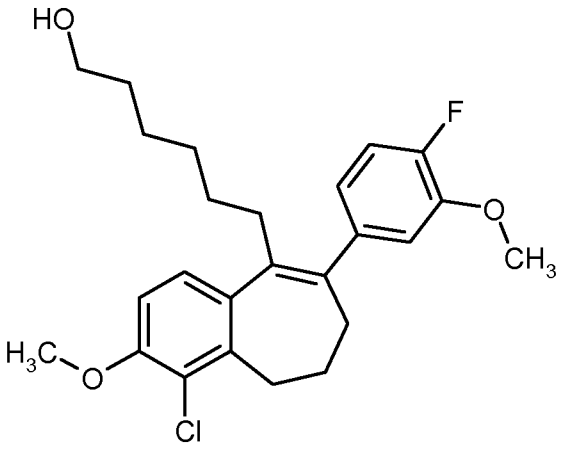
6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol



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

Intermediat 19-8

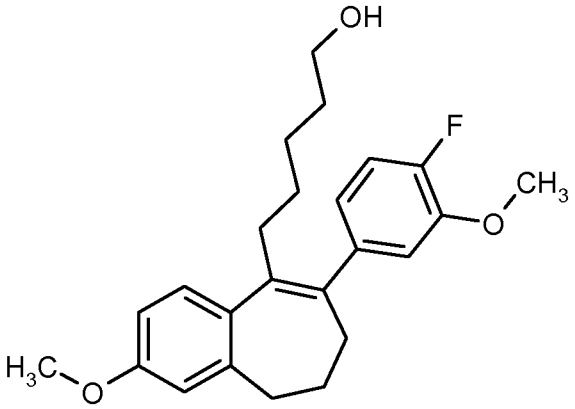
6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol



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

Intermediat 20-8

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



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

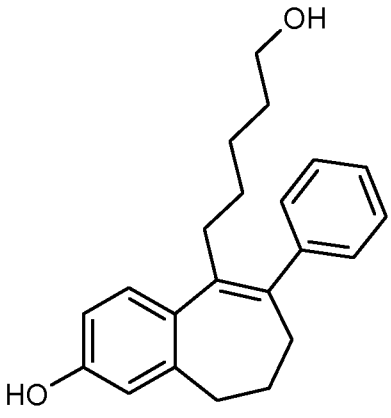
Intermediate 9

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

Allgemeine Vorschrift 9-2 für die Herstellung von 9 unter Schutzgasatmosphere 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 eingeengt.

Intermediat 1-9

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

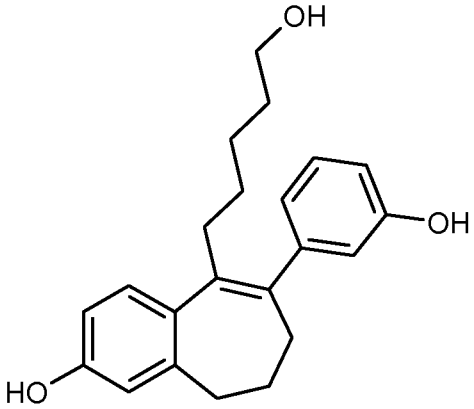


7.4 g (21.99 mmol) 5-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)pentan-1-ol und 4.14 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3 und 6:4) chromatographiert.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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.06-1.36 (m, 6H), 1.99-2.14 (m, 4H), 2.37 (mc, 2H), 2.61 (mc, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.62-6.71 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H).

Intermediat 2-9

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

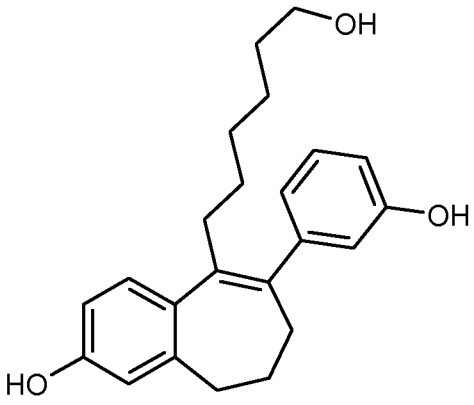


6.6 g (18.01 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 6.82 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2, 6:4 und 4:6) gereinigt. Es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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.07-1.40 (m, 6H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.61-6.70 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H).

Intermediat 3-9

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

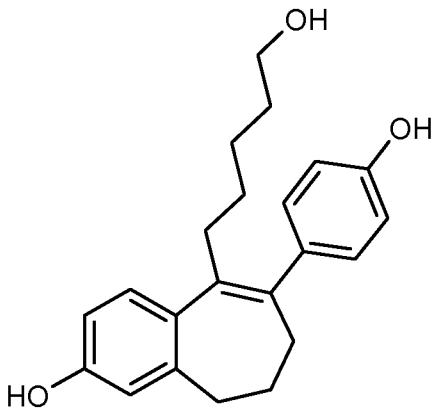


7.6 g (19.97 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 7.56 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit 40 ml Diisopropylether versetzt und der feste Rückstand wurde abgesaugt und getrocknet. Es fielen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

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.02-1.16 (m, 6H), 1.25 (mc, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.33 (mc, 2H), 2.53 (t, 2H), 3.26 (mc, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.61-6.68 (m, 5H), 7.09-7.16 (m, 2H), 9.28 (s-breit, 1H), 9.32 (s-breit, 1H).

Intermediat 4-9

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

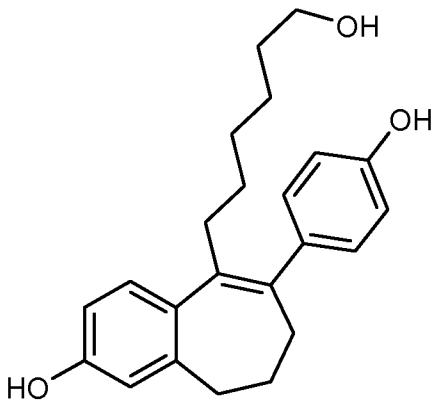


3.4 g (9.28 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 3.51 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1 und 8:2) chromatographiert.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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.08-1.26 (m, 4H), 1.32 (mc, 2H), 1.97-2.11 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.58 (mc, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.74 (mc, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.10 (d, 1H).

Intermediat 5-9

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

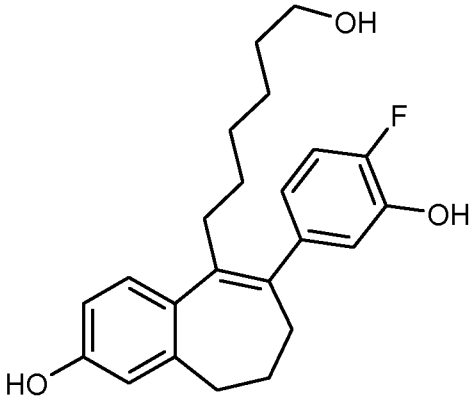


4.19 g (11.01 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 4.17 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1 und 2:3)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

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

Intermediat 6-9

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

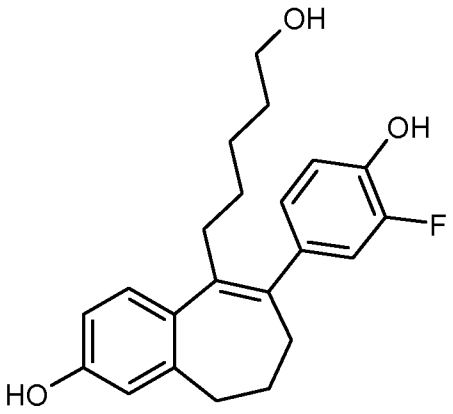


6.5 g (16.31 mmol) 6-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 6.17 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Diisopropylether versetzt, im Tiefkühlschrank über Nacht aufbewahrt,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

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

Intermediat 7-9

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

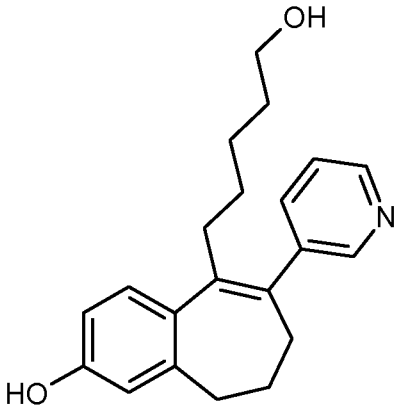


4.58 g (11.91 mmol) 5-[8-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 4.62 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 und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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.07-1.40 (m, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.11 (d, 1H).

Intermediat 8-9

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

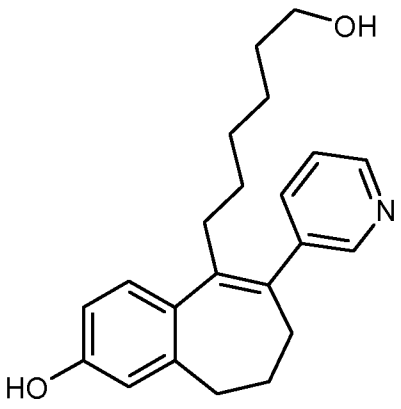


5.4 g (16.00 mmol) 5-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 3.02 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether versetzt, abgesaugt und über Nacht im Trockenschrank getrocknet. Es fielen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

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.94-1.23 (m, 6H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.27 (mc, 2H), 2.52 (mc, 2H), 3.19 (mc, 2H), 4.21 (t, 1H), 6.58-6.69 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 8.39-8.51 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

Intermediat 9-9

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

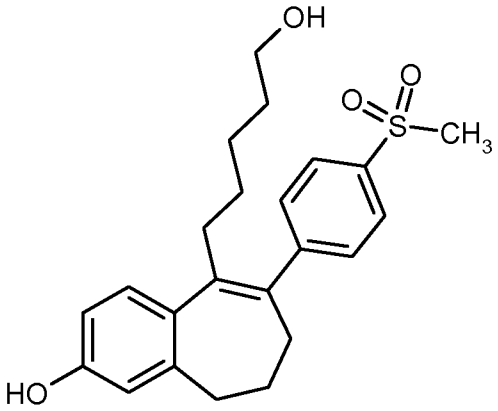


5.1 g (14.51 mmol) 6-[3-Methoxy-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 2.74 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde in Diisopropylether und Diethylether gerührt, abgesaugt und getrocknet. Es fielen 1.85 g (38%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

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.93-1.27 (m, 8H), 1.88-2.07 (m, 4H), 2.27 (mc, 2H), 2.52 (t, 2H), 3.22 (mc, 2H), 4.22 (t, 1H), 6.59-6.67 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 8.39-8.47 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

Intermediat 10-9

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

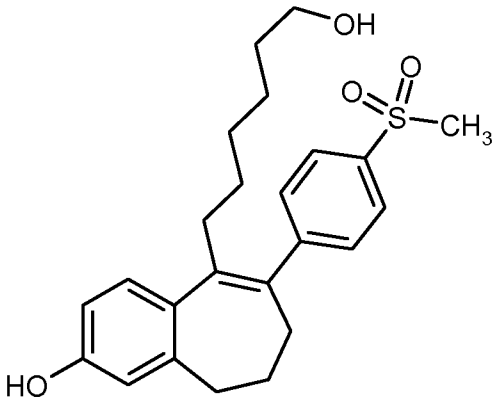


3.7 g (8.93 mmol) 5-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol und 3.38 g Natriumthiomethylat wurden entsperechend der allgemeienen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1 und 2:3) gereinigt. Es fielen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

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.03-1.26 (m, 6H), 1.98-2.11 (m, 4H), 2.33 (mc, 2H), 2.57 (mc, 2H), 3.18-3.27 (m, 5H), 4.21 (t, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.34 (s, 1H).

Intermediat 11-9

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

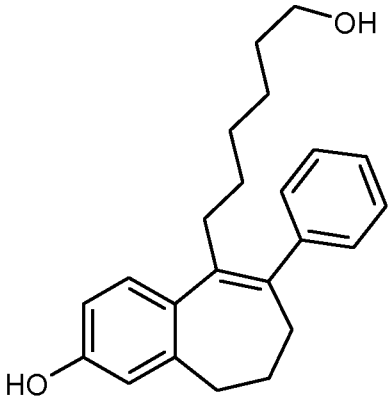


2.8 g (6.53 mmol) 6-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol und 2.47 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1 und 1:4) gereinigt. Es fielen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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.06-1.29 (m, 6H), 1.40 (mc, 2H), 1.76 (s-breit, 1H), 2.00-2.17 (m, 4H), 2.34 (mc, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 6.32 (s-breit, 1H), 6.72-6.81 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

Intermediat 12-9

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

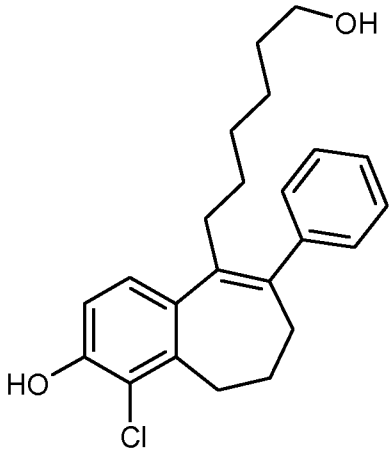


8.75 g (24.96 mmol) 6-(3-Methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hexan-1-ol und 9.45 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert und bei 40 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Es wurden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

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.95-1.27 (m, 8H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.49-2.56 (m, 2H), 3.22 (mc, 2H), 4.20 (t, 1H), 6.59-6.66 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 9.26 (s, 1H).

Intermediat 13-9

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

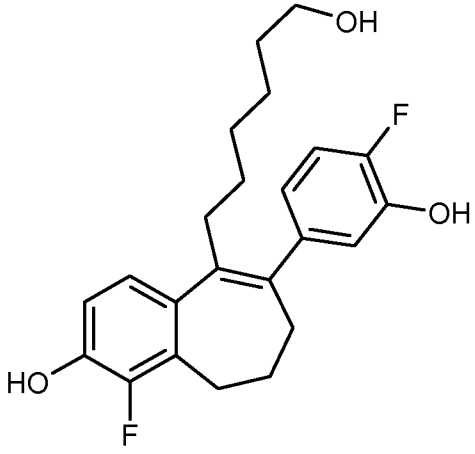


12.5 g (32.47 mmol) 6-(4-Chlor-3-methoxy-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl)hexan-1-ol und 6.145 g Natriumthiomethylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-1 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 97:3 und 95:5) gereinigt Es wurden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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10-1.28 (m, 6H), 1.42 (mc, 2H), 2.04-2.19 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H).

Intermediat 14-9

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

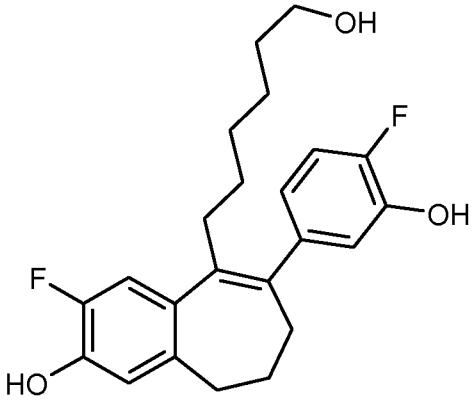


5.4 g (12.96 mmol) 6-[4-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-2 umgesetzt, wobei jedoch jeweils 4 Äquivalente Bortribromid und 2,6-Dimethylpyridin eingesetzt wurden. Nachdem Ausgiessen in Eis/Wasser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

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

Intermediat 15-9

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

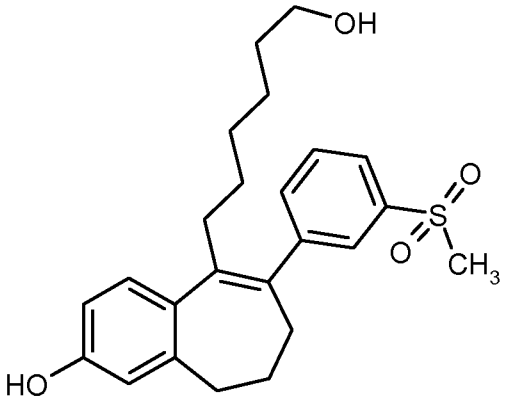


6.3 g (15.13 mmol) 6-[2-Fluor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 9-2 umgesetzt, wobei jedoch jeweils 4 Äquivalent Bortribromid und 2,6-Dimethylpyridin eingesetzt wurden. Nach dem Ausgiessen in Eis/Wasser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

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

Intermediat 16-9

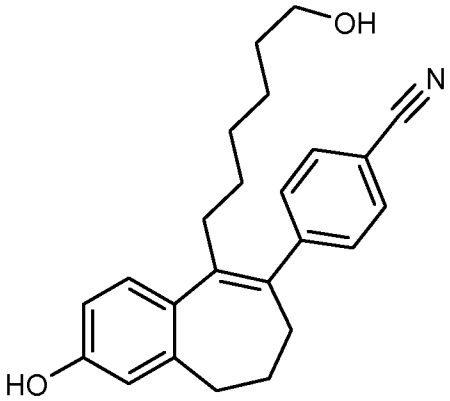
9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



Eine Mischung aus 521 mg (1.22 mmol) 6-[8-(4-Mesylphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol in 6 ml Dichlormethan wurde mit einem Eisbad abgekühlt und 4.25 ml 1M Bortribromidlösung in Dichlormethan zugegeben. Danach wurde bei einer Temperatur von unter 5°C mit einer Lösung aus 496 Microliter 2,6-Lutidin in 2 ml Dichlormethan versetzt. Man rührte 2 h unter Eisbadkühlung und 18 h 45 min bei Raumtemperatur. Man goss auf Eiswasser, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, wusch mit Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Nach Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol) wurden 266 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. $C_{24}H_{30}O_4S$ (414.6). MS (ESIpos) gefundene Masse: 414.00.

Intermediat 17-9

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

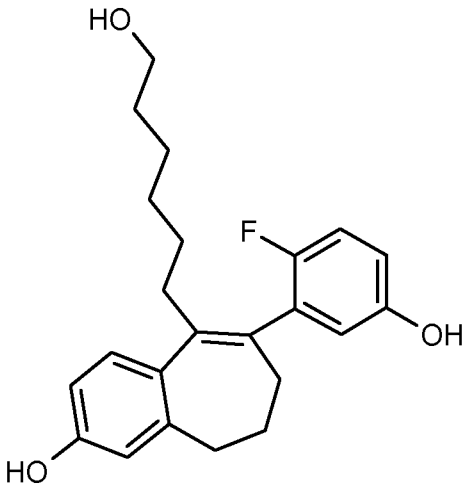


2.35 g 4-[9-(6-Hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril wurden analog umgesetzt. Nach säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat) wurden 818 mg 4-[3-Hydroxy-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril als Rohprodukt (gelblicher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

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

Intermediat 18-9

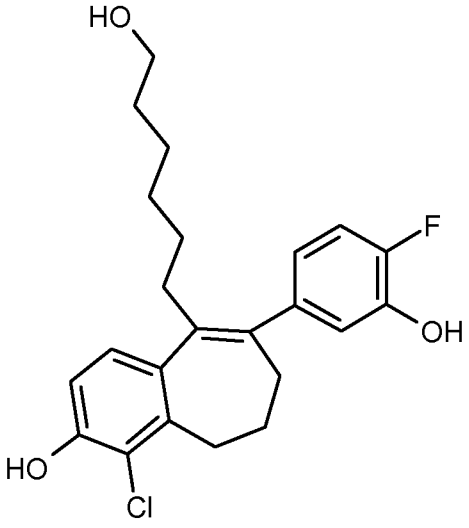
8-(2-Fluor-5-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



Ausgehend von 2.4 g 6-[8-(2-Fluor-5-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden analog umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan / Methanol) wurden 1.73 g (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. $C_{23}H_{27}FO_3$ (370.47). MS (ESIpos) gefundene Masse: 370.00.

Intermediat 19-9

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

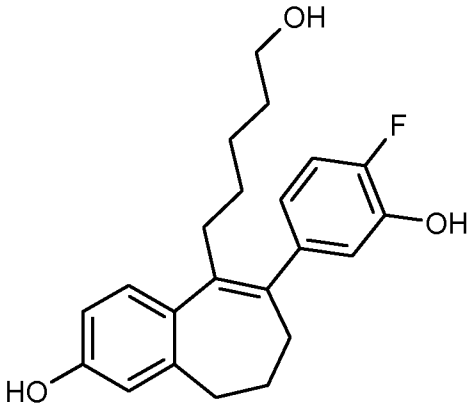


1.00 g 6-[4-Chlor-8-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]hexan-1-ol wurden analog umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an

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

Intermediat 20-9

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



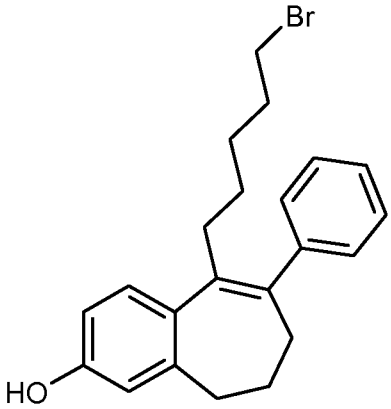
10.6 g 5-[8-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol (Rohprodukt) wurden mit Bortribromid in Gegenwart von Lutidin analog umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 2.17 g der Titelverbindung. C22H25FO3 (356,44). MS (EI+): mass found 356 [100]. 1H-NMR (600 MHz, DMSO d_6): δ 1.05 – 1.66 (m, 4H), 1.21 (quint. 2H), 1.92- 1.97 (m, 2H), 1.99 – 2.05 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.51 – 2.55 (m, verdeckt durch Wassersignal), 3.24 (t, 2H), 4.17 – 4.31 (breites s., 1H), 6.60 – 6.68 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.22 – 9.35 (breites s., 1H), 9.69 – 9.83 (breites s., 1H).

Intermediate 10

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

Intermediat 1-10

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

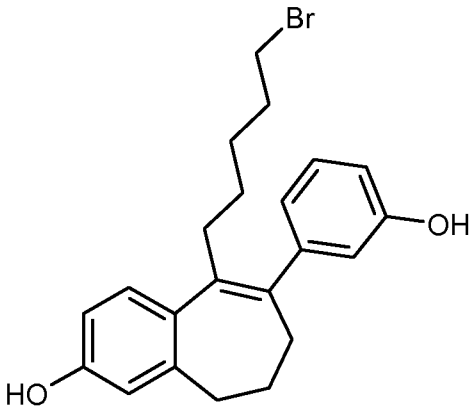


3.3 g (10.23 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.11 g Triphenylphosphin und 5.19 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) gereinigt.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

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04-1.21 (m, 4H), 1.52 (mc, 2H), 1.90-2.07 (m, 4H), 2.29 (mc, 2H), 2.52 (mc, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H und Wasser), 6.58-6.67 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 2H), 9.27 (s, 1H).

Intermediat 2-10

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

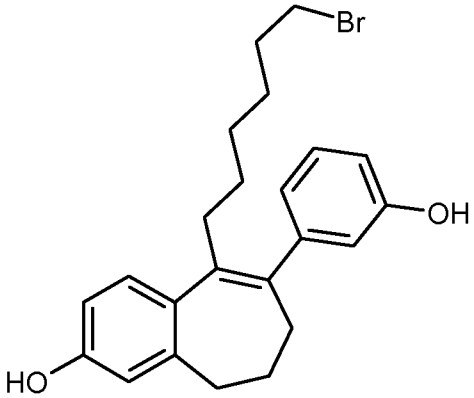


4 g (11.82 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.74 g Triphenylphosphin und 6 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2 und 7:3) gereinigt.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

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

Intermediat 3-10

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

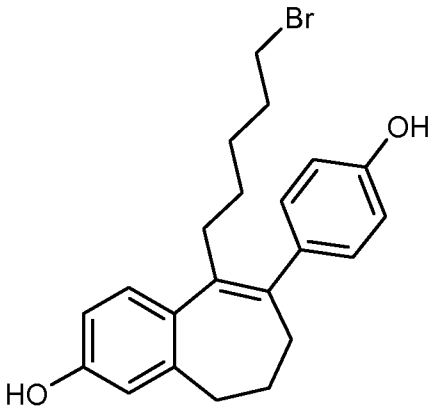


4 g (11.35 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.55 g Triphenylphosphin und 5.76 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2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

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

Intermediat 4-10

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



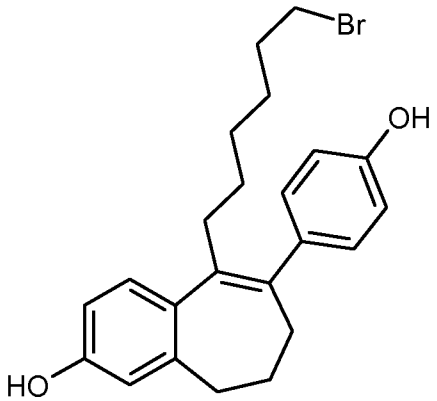
2.0 g (5.91 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 2.371 g Triphenylphosphin und 2.998 g Tetrabrommethan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Es wurde bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt

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

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.06-1.20 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

Intermediat 5-10

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

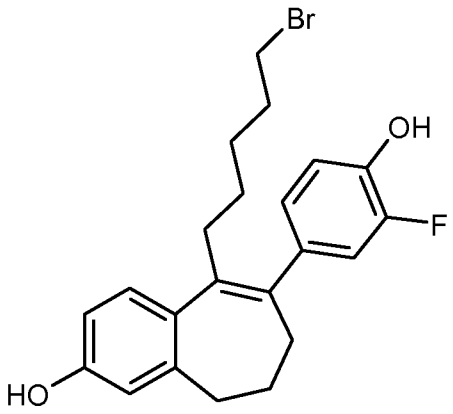


3.45 g (9.79 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 3.93 g Triphenylphosphin und 4.97 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 8:2 und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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.04-1.26 (m, 6H), 1.65 (mc, 2H), 1.97-2.13 (m, 4H), 2.38 (mc, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H und Methanol-Signal), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.10 (d, 1H).

Intermediat 6-10

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

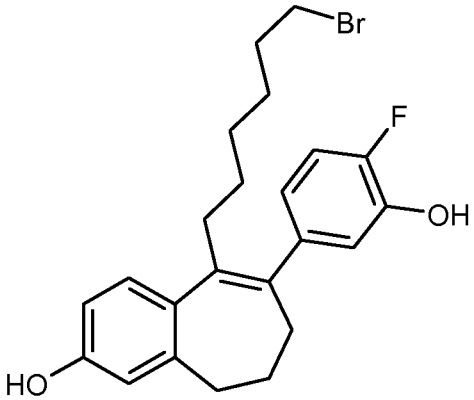


420 mg (1.18 mmol) 8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 598 mg Triphenylphosphin und 473 mg Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Nach 3 Stunden wurde noch einmal die gleiche Mengen an Reagenzien zugegeben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

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

Intermediat 7-10

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

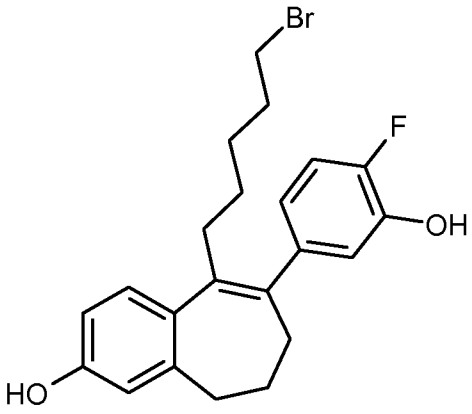


4.35 g (11.74 mmol) 8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 4.71 g Triphenylphosphin und 5.96 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

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

Intermediat 8-10

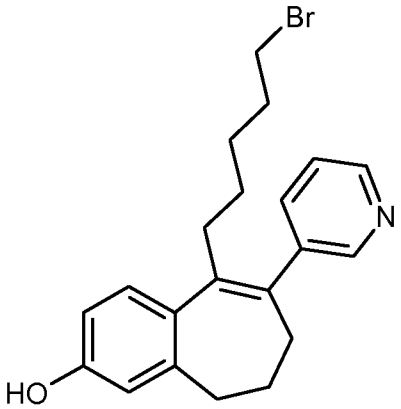
9-(5-Brompentyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



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

Intermediat 9-10

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

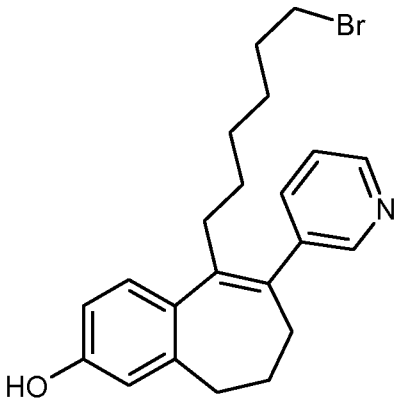


3 g (9.28 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 3.72 g Triphenylphosphin und 4.71 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt, wobei 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde. Der Rückstand wurde auf Kieselgel 60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

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

Intermediat 10-10

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

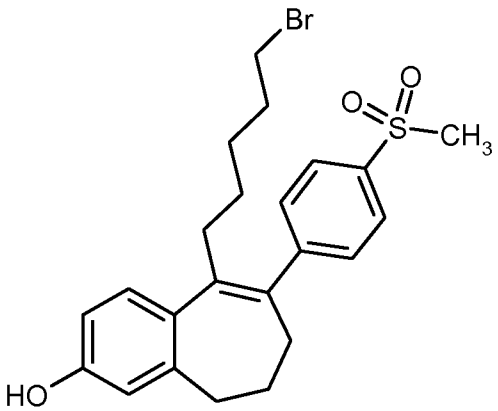


1.85 g (5.48 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 2.2 g Triphenylphosphin und 2.78 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt, wobei 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60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

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.97-1.17 (m, 6H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 4H), 2.27 (mc, 2H), 2.52 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.60-6.67 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.62 (dt, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 9.33 (s, 1H).

Intermediat 11-10

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

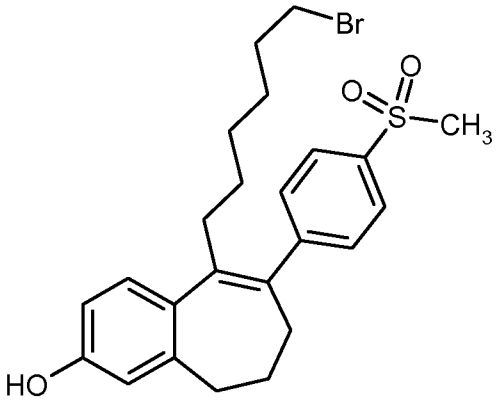


1.1 g (2.75 mmol) 9-(5-Hydroxypentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 1.1 g Triphenylphosphin und 1.39 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 1:1) chromatographiert.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

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.17-1.29 (m, 4H), 1.66 (mc, 2H), 2.08-2.17 (m, 4H), 2.37 (mc, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 4.86 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 2H).

Intermediat 12-10

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

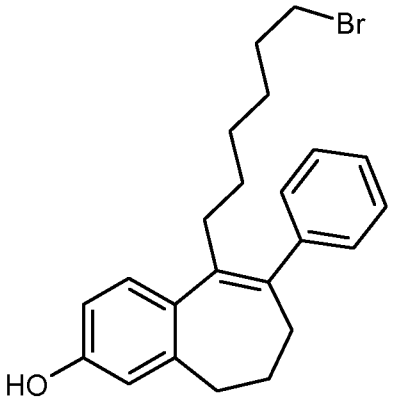


0.6 g (1.45 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 0.58 g Triphenylphosphin und 0.73 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel KP-SIL (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1, 8:2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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.08-1.35 (m, 6H), 1.71 (mc, 2H), 2.07-2.18 (m, 4H), 2.35 (mc, 2H), 2.64 (mc, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.94 (s-breit, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.93 (mc, 2H).

Intermediat 13-10

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

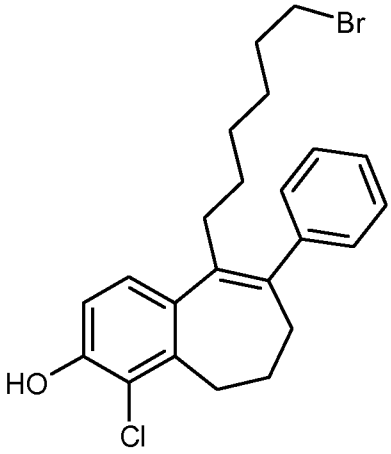


5.6 g (16.64 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 6.68 g Triphenylphosphin und 8.44 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 9:1 und 8:2) chromatographiert.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

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

Intermediat 14-10

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

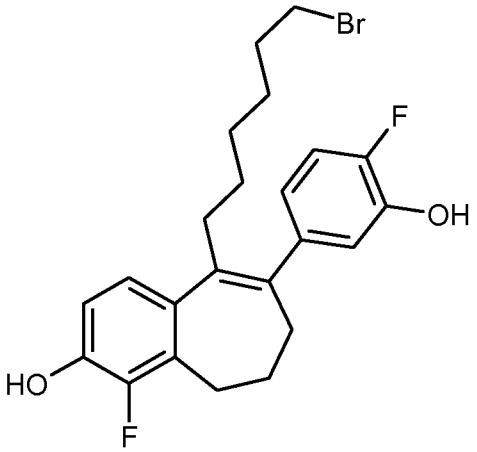


4.80 g (12.94 mmol) 4-Chlor-9-(6-hydroxyhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 5.19 g Triphenylphosphin und 6.57 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat 95:5, 9:1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

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

Intermediat 15-10

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

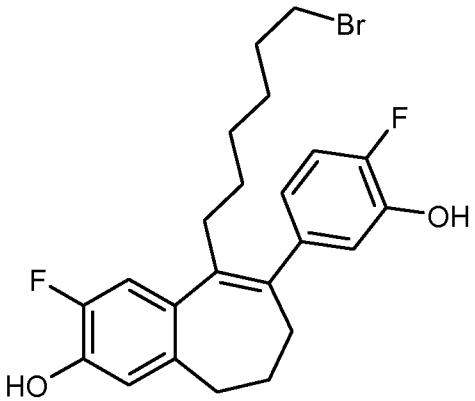


3.6 g (9.27 mmol) 4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 3.72 g Triphenylphosphin und 4.70 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Ethylacetat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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.09-1.30 (m, 6H), 1.72 (quin, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 5.09-5.13 (m, 2H), 6.71 (ddd, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H).

Intermediat 16-10

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

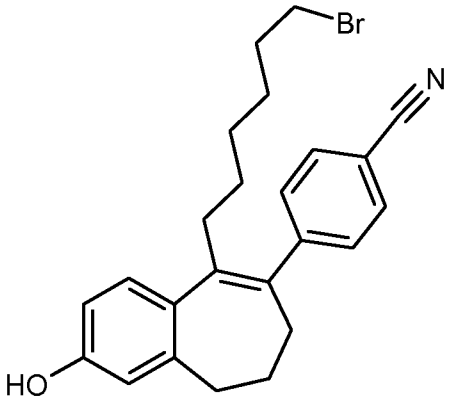


5.1 g (13.13 mmol) 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 5.61 g Triphenylphosphin und 7.1 g Tetrabromkohlenstoff entsprechend der allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt, jedoch wurde Ethylacetat zum Verdünnen genommen. Der Rückstand wurde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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10-1.31 (m, 6H), 1.72 (quin, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 5.05 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 6.70 (ddd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.98-7.09 (m, 2H).

Intermediat 17-10

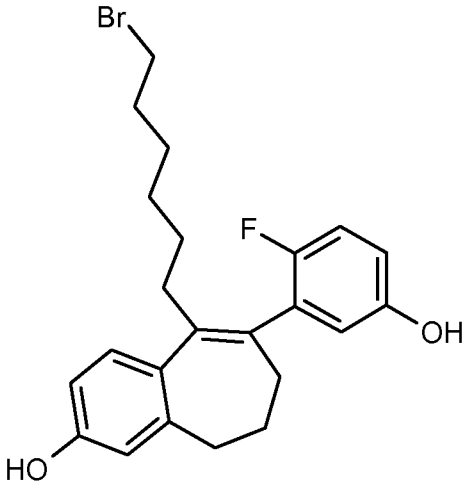
4-[9-(6-Bromhexyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril



Ausgehend von 814 mg 4-[3-Hydroxy-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt) erhielt man analog nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) und präparativer HPLC (Säule Chiralpak AD-H 5µm 250x20 mm, Hexan / 2-Propanol 80:20 + 0.1% Diethylamin) 525 mg 4-[9-(6-Bromhexyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt). 1H-NMR (ausgewählte Signale, 400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.53 – 1.63 (m, 2H), 2.24 – 2.31 (m, 2H), 2.49 – 2.55 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.61 - 6.66 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.34 (s, 1H).

Intermediat 18-10

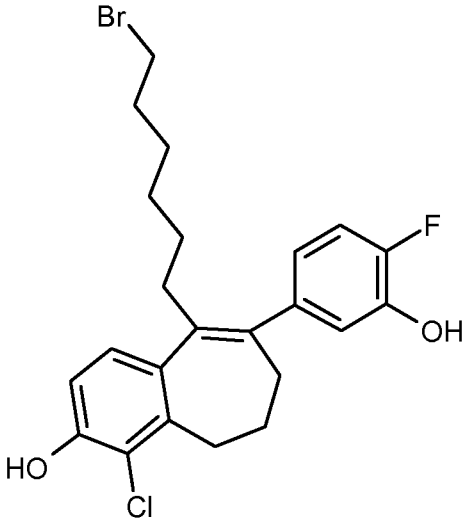
9-(6-Bromhexyl)-8-(2-fluor-5-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



1.7 g 4-Fluor-3-[9-(6-hydroxyhexyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]phenol wurden analog zur allgemeinen Vorschrift 10 mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in einer Mischung aus THF (2 ml) und Dichlormethan (50 ml) umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 1.75 g der Titelverbindung verunreinigt mit 9-(6-Chlorhexyl)-8-(2-fluor-5-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol. $C_{23}H_{26}BrFO_2$ (433.37). MS (ESIpos) mass found: 433.00. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.95 – 2.05 (m, 2H), 2.18 – 2.27 (m, 2H), 2.49 – 2.55 (m, 2H), 3.36 (t), 6.53 – 6.57 (m, 1H), 6.59 – 6.66 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 9.28 – 9.31 (m, 1.6H).

Intermediat 19-10

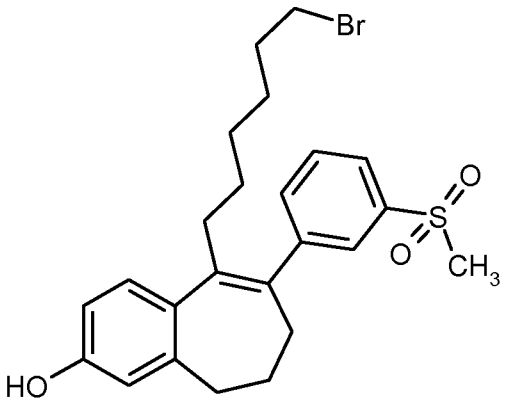
9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



300 mg 4-Chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-(6-hydroxyhexyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit Tetrabromkohlenstroff und Triphenylphosphin in THF analog zur allgemeinen Vorschrift 10 umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat) 350 mg der Titelverbindung. $C_{23}H_{25}BrClFO_2$ (467.81). MS (ESIpos) mass found: 667.00. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.97 – 1.27 (m), 1.41 – 1.68 (m), 1.74 – 1.92 (m), 1.92 – 2.06 (m), 2.25 – 2.38 (m, 2H), 2.67 – 2.87 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 6.56 – 6.64 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 – 7.13 (2H), 9.78 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

Intermediat 20-10

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



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

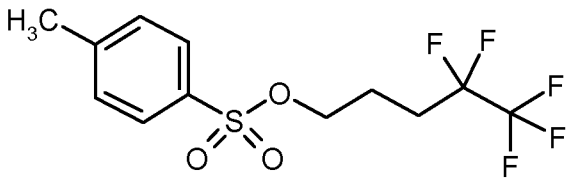
Titelverbindung als Rohprodukt. $C_{24}H_{29}BrO_3S$ (477.5); MS (ESIpos) mass found: 477.00. 1H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, Chloroform d_1): δ 2.07 – 2.17 (m, 4H), 2.29 – 2.40 (m, 2H), 2.69 – 2.71 (m, 2H), 3.20 (t), 6.71 – 6.81 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.81 – 7.87 (m, 2H).

Intermediate 12

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

Intermediat 1-12

4,4,5,5,5-(Pentafluorpentyl)-4-methylbenzolsulfonat

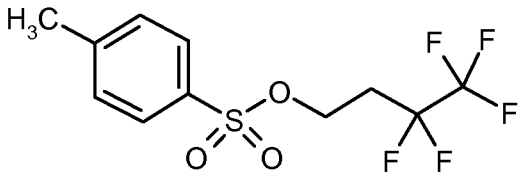


40 g (224.6 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentan-1-ol wurden mit 47.04 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 12 umgesetzt. Es wurden 39.5 g (53% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

Intermediat 2-12

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

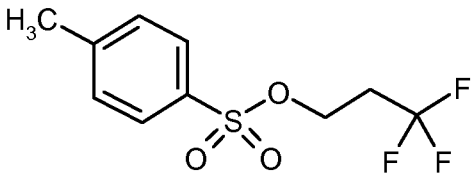


19.82 g (120.8 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-1-ol wurden mit 25.33 g Tosylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift 12 umgesetzt. Es wurden 27.5 g (72% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

Intermediat 3-12

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



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

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

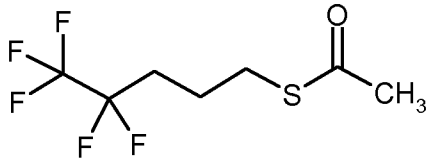
Intermediate 13

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

Allgemeine Vorschrift 13a für die Herstellung von 13: 1 Moläquivalent Halogenid wurde mit 1.63 Moläquivalentenin 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 eingeengt. Es wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Intermediat 1-13

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



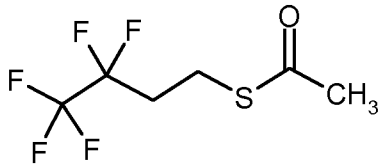
155 g (466.5 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 86.92 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Der Rückstand

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

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

Intermediat 2-13

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

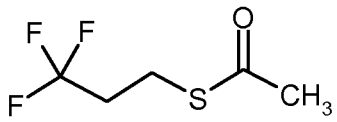


35.6 g (111.9 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 20.82 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 70 °C wurden 16.6 g (67% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.24-2.44 (m, 5H), 3.07 (mc, 2H).

Intermediat 3-13

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

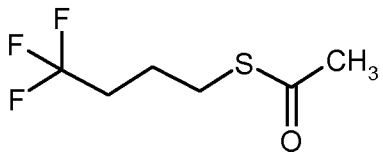


44.88 g (167.3 mmol) 3,3,3-Trifluorpropyl-4-methylbenzolsulfonat wurden mit 31.18 g Kaliumthioacetat entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt. Der Rückstand wurde unter Normaldruck über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert. Bei 135-137 °C wurden 20.71 g (72% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.33-2.45 (m, 5H), 3.03 (mc, 2H).

Intermediat 4-13

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



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

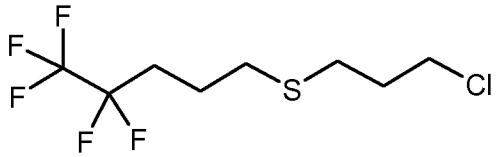
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.81-1.90 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, 2H).

Intermediate 14

Allgemeine Vorschrift 14 für die Herstellung von 14: 1 Moläquivalent Thioacetat wurde zu 1.1-2.0 Moläquivalenten einer 30%igen Natriummethylatlösung in Methanol unter Eisbadkühlung zugetropft. Es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur zu 1.3-2 Moläquivalenten 1-Brom-ω-chloralkan in Methanol (1.2-1.7 ml pro g Halogenid) zugetropft. Es wurde 2-4 Stunden bei 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 eingeengt. Der Rückstand wurde fraktioniert über eine kleine Vigreux-Kolonne (10 cm) destilliert.

Intermediat 1-14

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

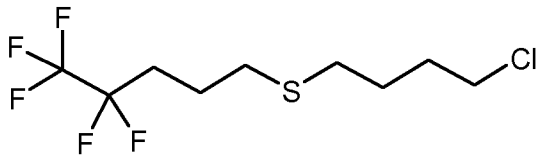


132 g (558.54 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 131.97 g (558.84 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 126 g (83% d. Th.) Produkt gewonnen. $Kp_{18\ mbar}$ = 117 °C.

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

Intermediat 2-14

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

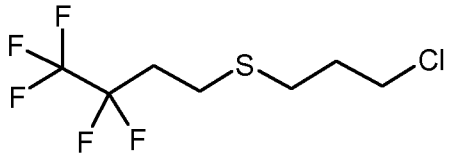


30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 32.67 g (190.51 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 32.28 g (89% d. Th.) Produkt gewonnen. $Kp_{3.6\ mbar}$ = 110-112 °C.

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

Intermediat 3-14

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

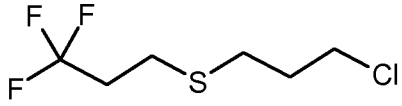


16.6 g (74.72 mmol) S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)thioacetat in 10 ml Methanol wurden mit 14.7 ml (149.43 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 17.6 g (92% d. Th.) Produkt gewonnen. $Kp_{55\ mbar}$ = 70 °C.

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

Intermediat 4-14

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

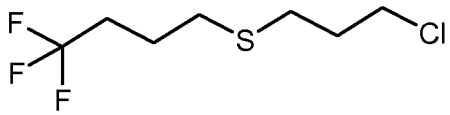


40 g (232.33 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)thioacetat in 60 ml Methanol wurden mit 47.55 g (302.03 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum mit einer Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert. Es wurden 36.5 g (76% d. Th.) Produkt gewonnen. $Kp_{10\ mbar}$ = 75 °C.

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

Intermediat 5-14

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

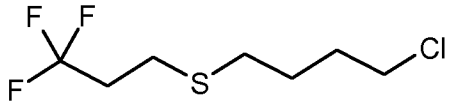


3.0 g (16.11 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)thioacetat in 10 ml Methanol wurden mit 5.07 g (32.22 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es wurden 3.7 g (104% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): 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 6-14

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

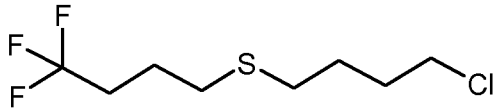


19.3 g (0.112 mol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)thioacetat in 30 ml Methanol wurden mit 24.99 g (0.146 mol) 1-Brom-4-chlorbutanan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde bei 150 mbar und 40 °C abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit einer Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert. Es wurden 18.5 g (75% d. Th.) Produkt gewonnen. Kp_{3mbar} = 85 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.72-1.82 (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 7-14

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

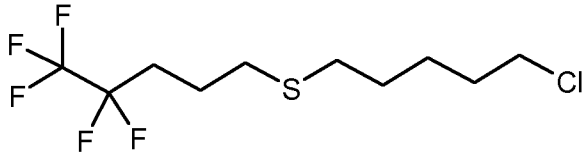


6.0 g (32.2 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)thioacetat in 20 ml Methanol wurden mit 6.08 g (35.4 mmol) 1-Brom-4-chlorbutan in 20 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Alle leichtflüchtigen Bestandteile wurden abgepumpt. Es verblieben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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): 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).

Intermediat 8-14

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

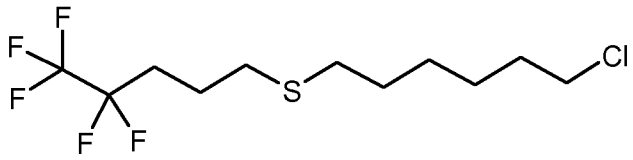


30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 25.1 ml (190.51 mmol) 1-Brom-5-chlorpentan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 32.78 g (86% d. Th.) Produkt gewonnen. $Kp_{3.8\ mbar}$ = 124-125 °C.

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

Intermediat 9-14

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



30 g (127.01 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat wurden mit 38.01 g (190.51 mmol) 1-Brom-6-chlorhexan entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt. Es wurden 34.71 g (87% d. Th.) Produkt gewonnen. $Kp_{3.2\ mbar}$ = 134-136 °C.

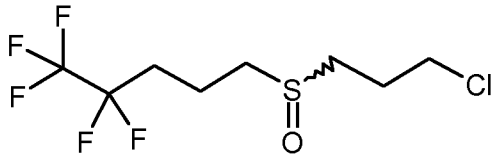
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.40-1.57 (m, 4H), 1.65 (mc, 2H), 1.77-1.99 (m, 4H), 2.11-2.32 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.58 (t, 2H).

Intermediate 16

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

Intermediat 1-16

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

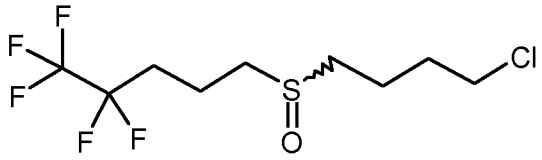


18 g (66.5 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 17.3 g (91% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.15-2.41 (m, 6H), 2.75-3.01 (m, 4H), 3.69-3.83 (m, 2H).

Intermediat 2-16

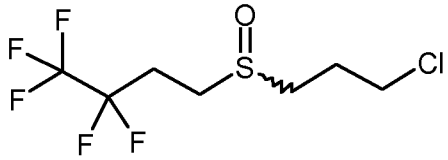
(*RS*)-(4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid



13 g (45.66 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 12.77 g (93% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.90-2.12 (m, 4H), 2.15-2.41 (m, 4H), 2.68-2.90 (m, 4H), 3.62 (t, 2H).

Intermediat 3-16

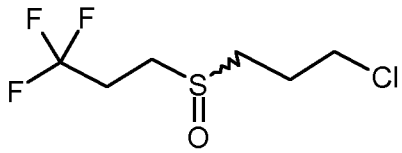
(*RS*)-(3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfoxid



5.02 g (19.56 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Es wurden 4.8 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.31 (quin, 2H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 4H), 3.66-3.78 (m, 2H).

Intermediat 4-16

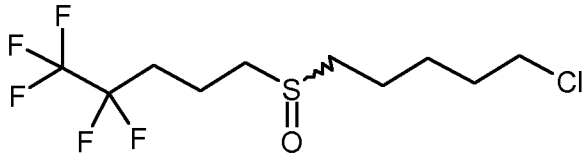
(*RS*)-(3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid



18 g (87.1 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt.. Es wurden 17.5 g (90% d. Th.) Produkt gewonnen.
^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.25-2.36 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H).

Intermediat 5-16

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

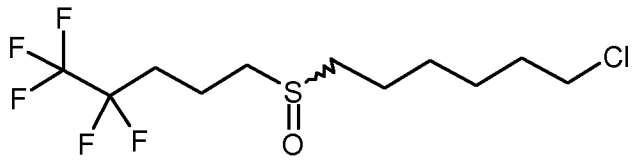


14 g (46.86 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 14.31 g (97% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

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

Intermediat 6-16

(*RS*)-(6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid

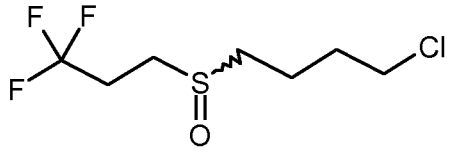


15 g (47.96 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 14.5 g (92% d. Th.) weiße Kristalle gewonnen.

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

Intermediat 7-16

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



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

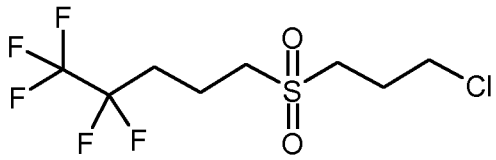
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.88-2.05 (m, 4H), 2.55-2.95 (m, 6H), 3.55-3.62 (m, 2H).

Intermediate 18

Allgemeine Vorschrift 18 für die Herstellung von 18: 1 Moläquivalent Thioether wurde in Chloroform gelöst. Auf dem Eisbad wurde meta-Chlorperbenzoesäure (ca. 80-90%ig) in Portionen so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 10 °C stieg. Es wurde 1.5-3 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 gegebenefalls mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Intermediat 1-18

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

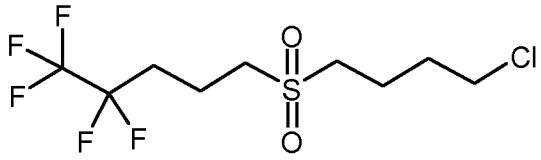


2.7 g (9.97 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden in 27 ml Chloroform mit 3.44 g (19.95 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 2.81 g (93% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

Intermediat 2-18

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

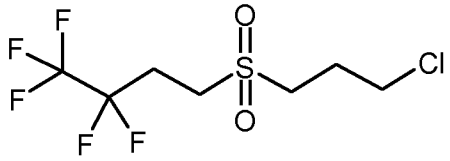


15 g (52.68 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid in 143 ml Chloroform wurden mit 27.27 g (158.05 mmol) entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 16.25 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

Intermediat 3-18

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

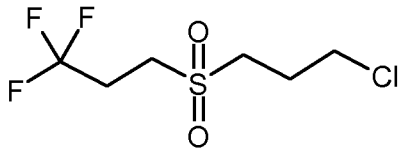


7 g (27.27 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfid in 75 ml Chloroform wurden mit 15.06 g (87.27 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 7.28 g (92% d. Th.) Produkt gewonnen.

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

Intermediat 4-18

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

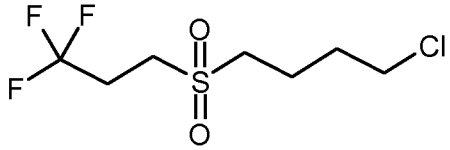


18.2 g (88.07 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid in 300 ml Chloroform wurden mit 45.59 g (264.2 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Hexan verrührt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 20.6 g (98%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

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

Intermediat 5-18

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

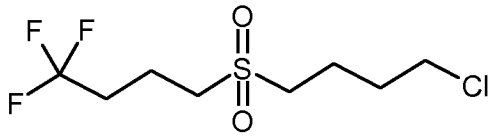


20.0 g (0.091 mol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfid in 200 ml Chloroform wurden mit 46.92 g (0.272 mol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 22.5 g (98%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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.91-2.14 (m, 4H), 2.60-2.78 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.15-3.24 (mc, 2H), 3.60 (t, 2H).

Intermediat 6-18

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

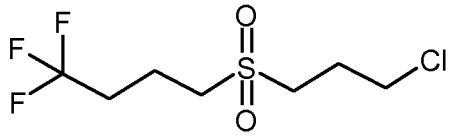


1 g (4.26 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfid in 10 ml Chloroform wurden mit 3 g (17.38 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 1.1 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.90-2.22 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

Intermediat 7-18

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

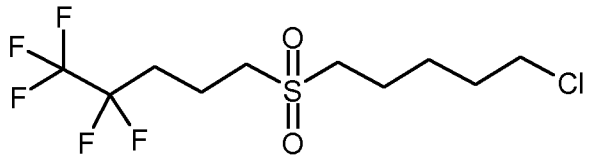


5 g (22.7 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfid in 53 ml Chloroform wurden mit 14.66 g (85.0 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt, jedoch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde mit Pentan versetzt und abgesaugt. Es wurden 4.9 g (86% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.11-2.24 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 4H), 3.08 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H).

Intermediat 8-18

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

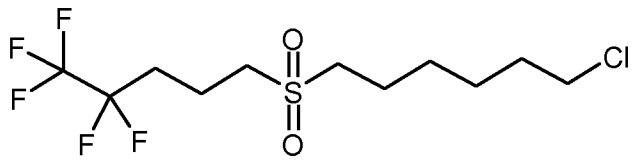


15 g (50.21 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid in 135 ml Chloroform wurden mit 26 g (150.64 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 18 umgesetzt. Es wurden 16.11 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.59-1.68 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.15-2.36 (m, 4H), 3.01 (mc, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.56 (t, 2H).

Intermediat 9-18

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



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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.45-1.55 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 4H), 2.15-2.36 (m, 4H), 3.00 (mc, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.54 (t, 2H).

Intermediate 15, 17, 19

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

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

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

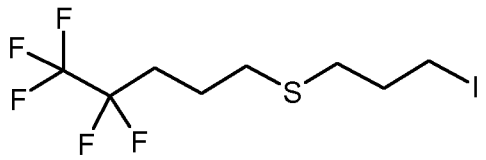
Allgemeine Vorschrift 15-17-19-C für die Herstellung von 15-17-19: 1 g Chlorid wurde in 7-14 ml Methanol gelöst und mit 1.05 Moläquivalenten Triethylamin und 2-5 Moläquivalenten Amin bei 60 °C gerührt. Alternativ konnte auch in der Mikrowelle gerührt werden. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, 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 eingeengt.

Allgemeine Vorschrift 15-17-19-D für die Herstellung von 15-17-19: 1 g Chlorid wurde in 10-67 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung gelöst und bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingeengt. 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 eingeengt.

Intermediat 1-15

Stufe A:

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

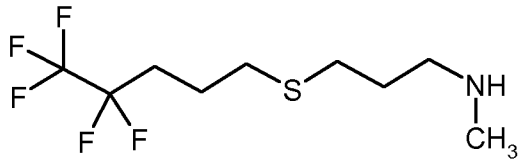


10 g (36.94 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden in 220 ml Methylethylketon gelöst und mit 17.6 g (117.4 mmol) Natriumiodid versetzt. Es wurde 5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): 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

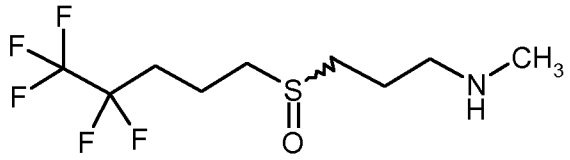


13.2 g (36.45 mmol) (3-Iodpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfid wurden in 20 ml Ethanol und 140 ml 40%ige wässrige Methylaminlösung gelöst. Es wurde 4 Stunden bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen wurde dreimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 1 M Natriumhydroxid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. 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.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.78-1.93 (m, 4H), 2.05-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.74 (t, 2H).

Intermediat 1-17

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

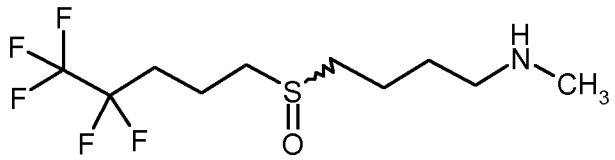


30 g (104.6 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 1:1 und Methanol) gereinigt. Es fielen 12.84 g (44% d. Th.) Produkt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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.12 (s-br, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 6H).

Intermediat 2-17

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



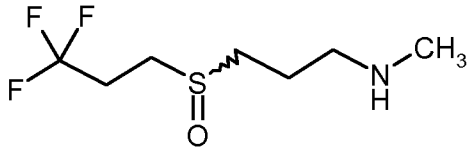
14 g (46.56 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel:

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

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

Intermediat 3-17

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

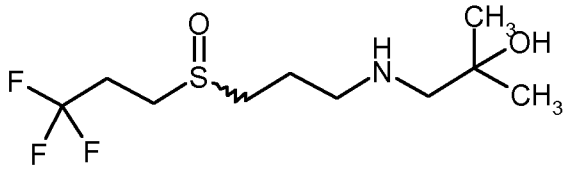


4.2 g (18.86 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 2Vol.% und 5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt.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

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

Intermediat 4-17

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

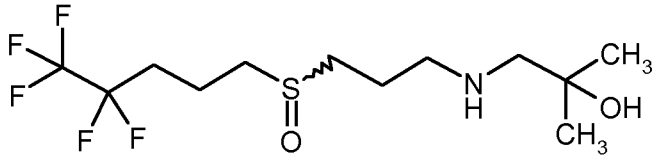


4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid und 5.61 ml 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt.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

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

Intermediat 5-17

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

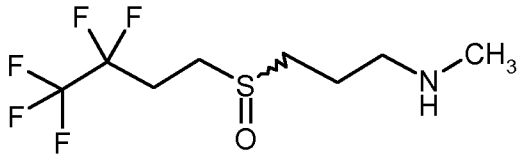


6.126 g (21.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 4.84 g (54.3 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 5 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen 2.3 g (31% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.18 (s, 6H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 4H), 2.56 (AB, 2H), 2.69-2.88 (m, 6H).

Intermediat 6-17

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

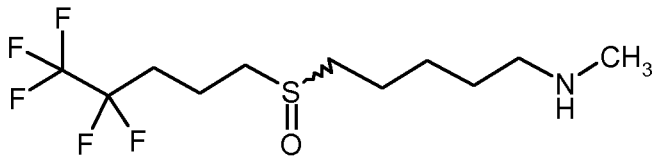


4.75 g (17.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfoxid wurden in 100 ml 33%iger ethanolischen Methylaminlösung 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 5Vol.% und 10Vol.% 33%iger Ammoniaklösung)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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.74 (mc, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.44-2.91 (m, 7H), 3.06 (ddd, 1H).

Intermediat 7-17

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

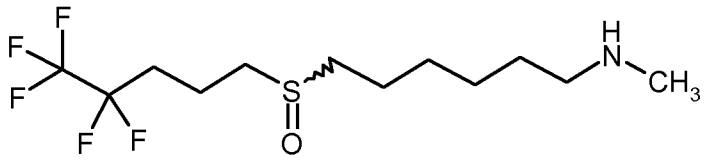


14 g (44.48 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.43-1.62 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 4H), 2.04-2.32 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.91 (t, 2H).

Intermediat 8-17

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

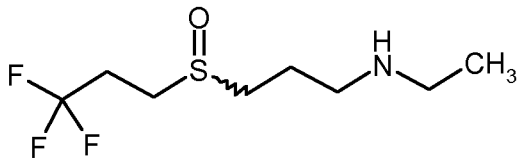


14 g (42.58 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung) gereinigt. Es fielen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

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

Intermediat 9-17

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

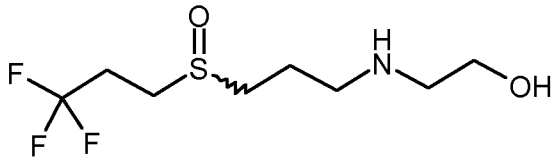


4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid wurden mit 25 ml 30-40%iger methanolischer Ethylaminlösung 30 Stunden bei 60 °C gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde eingeengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten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

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

Intermediat 10-17

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

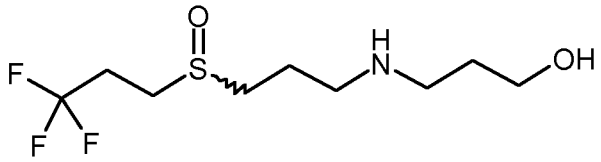


4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid und 6.41 ml 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es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

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

Intermediat 11-17

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

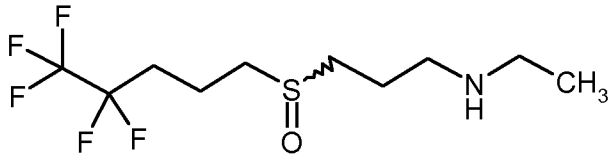


4 g (17.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid und 6.41 ml 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt.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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.70 (quin, 2H), 1.99 (quin, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.72-2.94 (m, 8H), 3.79 (t, 2H).

Intermediat 12-17

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

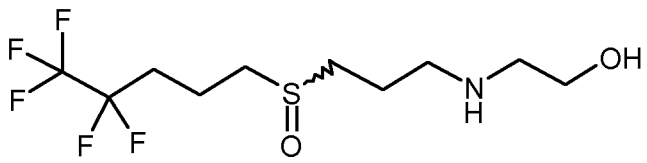


Bei -5 °C wurden zu 6.5 g (22.67 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid 35 ml 30-40%ige methanolische Ethylaminlösung zugegebe. Es wurde 120 Stunden bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Es wurde eingeengt, der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1 und 2.1) gereinigt. Es fielen 3.08 g (46% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.44 (t, 3H), 2.03-2.61 (m, 6H), 2.82-3.28 (m, 8H).

Intermediat 13-17

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



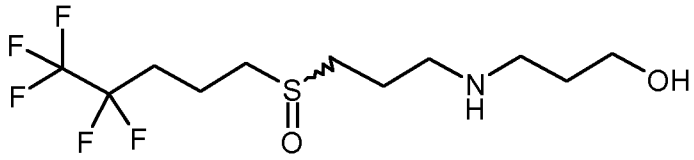
7 g (24.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 5.85 ml (97.7 mmol) 2-Aminoethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Minuten in der Mikrowelle bei 120 Watt gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60

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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.98 (quin, 2H), 2.05-2.33 (m, 6H), 2.67-2.87 (m, 8H), 3.64 (mc, 2H).

Intermediat 14-17

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

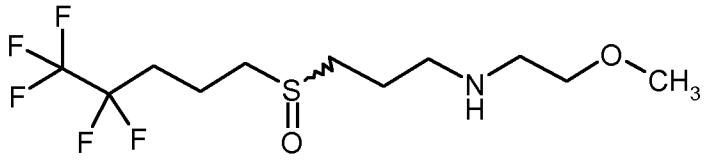


7 g (24.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 7.45 ml (97.7 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Minuten in der Mikrowelle bei 120 Watt gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.71 (quin, 2H), 1.99 (quin, 2H), 2.10-2.32 (m, 4H), 2.70-2.83 (m, 6H), 2.89 (t, 2H), 3.80 (t, 2H).

Intermediat 15-17

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

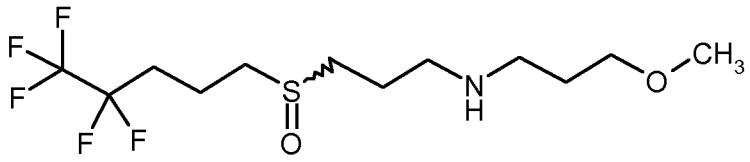


6.2 g (21.6 mmol) (3-Chlorpropy)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 6.50 g (86.5 mmol) 2-Methoxyethan-1-amin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 5 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde zweimal über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10, 80:20, 67:33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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.96 (quin, 2H), 2.07-2.33 (m, 4H), 2.68-2.85 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (t, 2H).

Intermediat 16-17

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

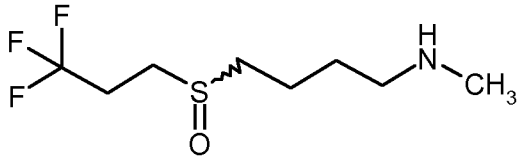


6.3 g (22.0 mmol) (3-Chlorpropy)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfoxid und 7.84 g (88.0 mmol) 3-Methoxypropan-1-amin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 5 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10, 50:50 und Methanol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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.74 (quin, 2H), 1.94 (quin, 2H), 2.08-2.35 (m, 4H), 2.61-2.84 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.43 (t, 2H).

Intermediat 17-17

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

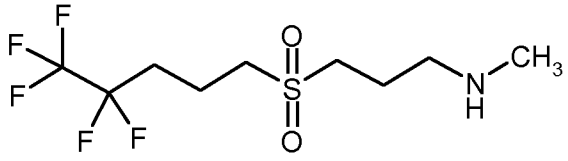


4.40 g (18.6 mmol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfoxid wurden in 75 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen, 50 ml Wasser wurde zugegeben und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Mit 2 M Natriumhydroxidlösung wurde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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.58-1.74 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.55-2.93 (m, 8H).

Intermediat 1-19

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

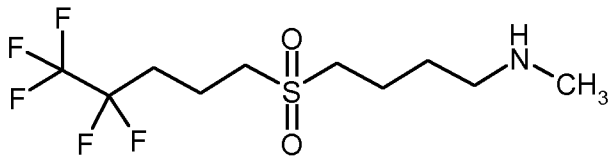


30 g (99.1 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-A 24 Stunden bei 40 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es fielen 27.8 g (94% d. Th.) Produkt an.

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

Intermediat 2-19

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

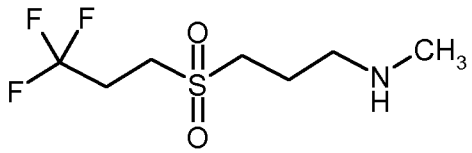


16.2 g (51.15 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden bei 40 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%iger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

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

Intermediat 3-19

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

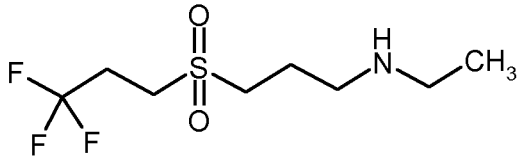


5.8 g (24.2 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1.5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung) gereinigt.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

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

Intermediat 4-19

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



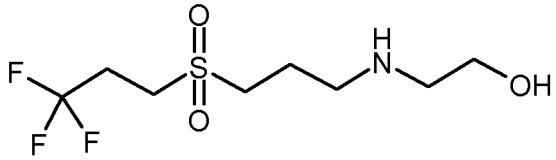
4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon wurden mit 25 ml 30-40%iger methanolischer Ethylaminlösung 30 Stunden bei 60 °C gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde eingeengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und

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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.05 (s-br, 1H), 1.09 (t, 3H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.59-2.81 (m, 6H), 3.13-3.25 (m, 4H).

Intermediat 5-19

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

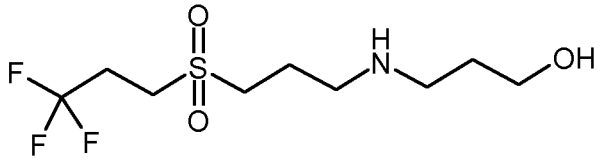


4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon und 5.98 ml 2-Aminoethan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.82 (s-br, 2H), 2.04 (mc, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 4H), 3.14-3.23 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

Intermediat 6-19

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

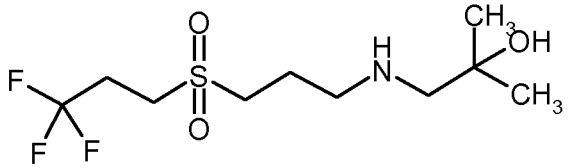


4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon und 5.88 ml 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und Methanol) gereinigt. Es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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.70 (quin, 2H), 2.04 (mc, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.19 (mc, 2H), 3.79 (t, 2H).

Intermediat 7-19

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

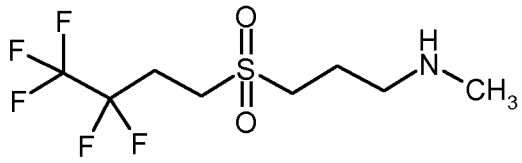


4 g (16.76 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon und 5.24 ml 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1 und 1:1) gereinigt. Es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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.19 (s, 6H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.24 (mc, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H).

Intermediat 8-19

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

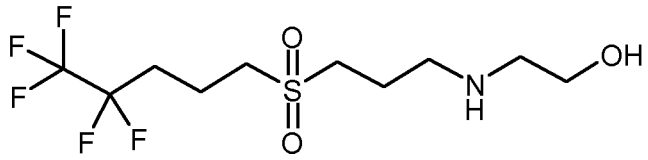


7.7 g (26.67 mmol) (3-Chlorpropyl)(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1.5Vol.% 33%iger Ammoniaklösung)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

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.03 (quin, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.57-2.77 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.45 (mc, 2H).

Intermediat 9-19

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

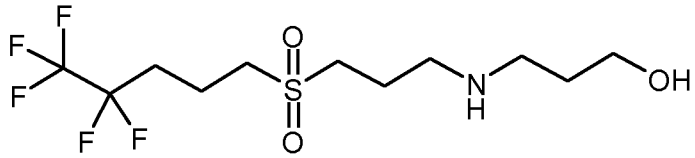


7.39 g (24.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon und 5.97 g (97.7 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 30 Minuten bei 120 Watt in der Mikrowelle gerührt und viermal mit Chloroform extrahiert. Nach der Extraktion wurde ein weißer Niederschlag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

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

Intermediat 10-19

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

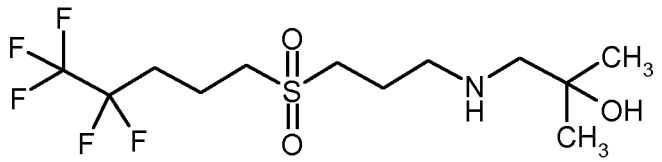


7 g (23.1 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon und 6.95 g (92.5 mmol) 3-Aminopropan-1-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 7 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1, 1:1 und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

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

Intermediat 11-19

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

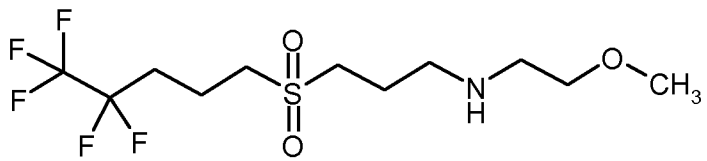


6.5 g (21.5 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon und 4.86 g (54.6 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 8 Tage bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 4:1,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

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

Intermediat 12-19

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

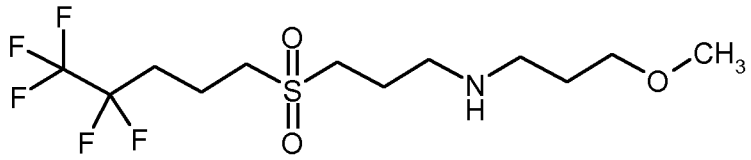


8.00 g (26.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon und 5.96 g (79.3 mmol) 2-Methoxyethylamin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 7 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10, 80:20, 50:50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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.02 (mc, 2H), 2.12-2.38 (m, 4H), 2.75-2.83 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.48 (t, 2H).

Intermediat 13-19

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

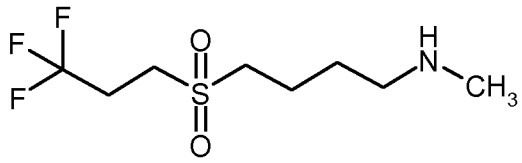


8.00 g (26.4 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon und 5.89 g (66.1 mmol) 3-Methoxypropylamin wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-C 7 Tage bei 60 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10, 70:30, 50:50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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.74 (quin, 2H), 2.00 (mc, 2H), 2.12-2.37 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.44 (t, 2H).

Intermediat 14-19

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

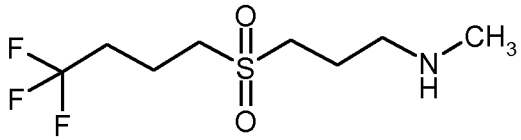


5.0 g (19.8 mmol) (4-Chlorbutyl)(3,3,3-trifluorpropyl)sulfon wurden in 80 ml 33%iger ethanolischer Methylaminlösung 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden abgezogen, 50 ml Wasser wurde zugegeben und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Mit 2 M Natriumhydroxidlösung wurde ein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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 4H), 3.08 (mc, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H).

Intermediat 15-19

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

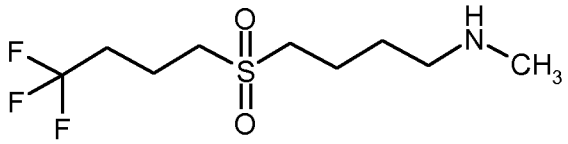


1.0 g (3.96 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfon wurden in 50 ml 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-D 24 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 0.56 g (57% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.00 (mc, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.04 (mc, 2H), 3.10 (mc, 2H).

Intermediat 16-19

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

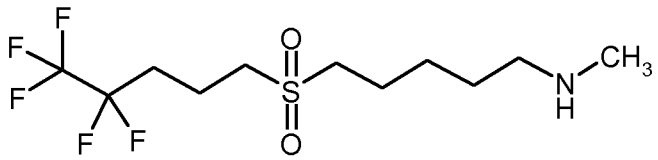


15.0 g (56.2 mmol) (4-Chlorbutyl)(4,4,4-trifluorbutyl)sulfon wurden in 300 ml 33%iger Methylaminlösung in Ethanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-D 36 Stunden gerührt und aufgearbeitet. Es fielen 12.8 g (87% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 3.00-3.07 (mc, 4H).

Intermediat 17-19

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

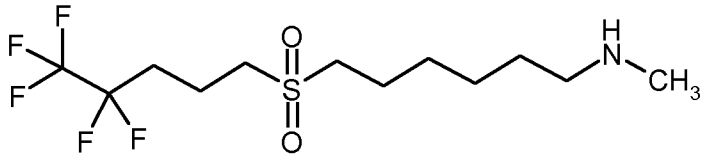


16 g (48.36 mmol) (5-Chlorpentyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 20 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung)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

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.49-1.62 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.25-2.46 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.99 (mc, 2H), 3.14 (mc, 2H), 3.21 (t, 2H).

Interemdiat 18-19

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

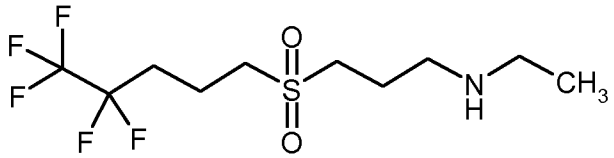


16.4 g (47.57 mmol) (6-Chlorhexyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15-17-19-B 16 Stunden bei 40 °C umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 2:1, 1:1 und Methanol mit 1Vol.% und 10Vol.% 33%ige Ammoniaklösung)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

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.30-1.36 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.53 (quin, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.34-2.48 (m, 5H), 2.75 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.22 (t, 2H).

Intermediat 19-19

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

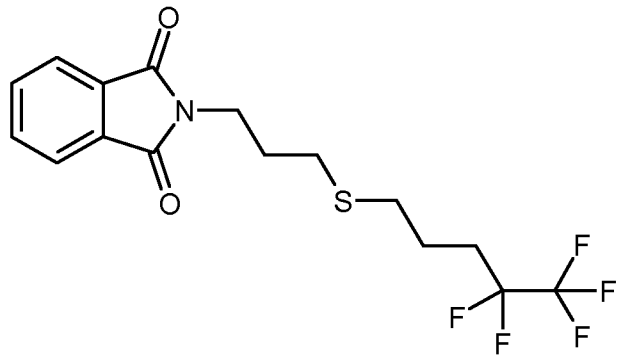


6.5 g (21.5 mmol) (3-Chlorpropyl)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfon wurden mit 35 ml 30-40%iger methanolischer Ethylaminlösung 2 Tage bei 40 °C im Autoklaven gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde eingeengt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert.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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10 (t, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.14-2.34 (m, 4H), 2.65 (q, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.06 (t, 2H) 3.12 (mc, 2H).

Intermediat 21

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

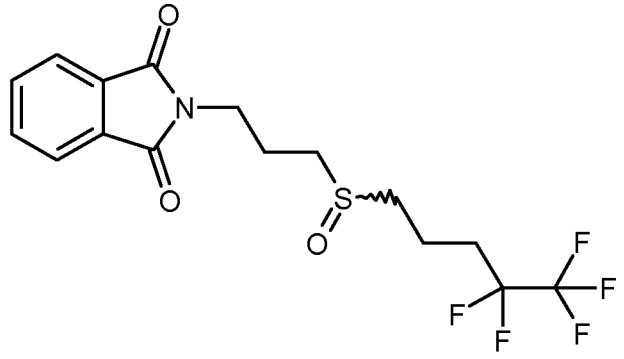


5 g (21.17 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat in 25 ml Methanol wurden auf dem Eisbad mit 1 Moläquivalent 30%iger Natriummethylatlösung in Methanol versetzt und 30 Minuten auf dem Eisbad nachgerührt. Es wurden 5.68 g (21.18 mmol) 2 2-(3-Brompropyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion portionsweise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

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.82-1.91 (m, 2H), 1.97 (quin, 2H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.82-8.87 (m, 2H).

Intermediat 22

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

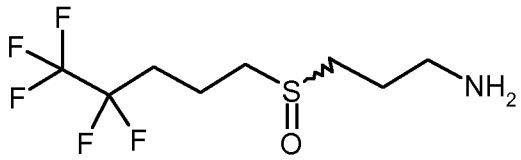


8 g (20.98 mmol) 2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 17 umgesetzt. Der Rückstand wurde in Hexan digeriert, abgesaugt und getrocknet.. Es wurden 7 g (84% d. Th.) weiße Kristalle isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 2.07-2.33 (m, 6H), 2.66-2.83 (m, 4H), 3.80-3.94 (m, 2H), 7.74 (dd, 2H), 7.85 (dd, 2H).

Intermediat 23

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



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

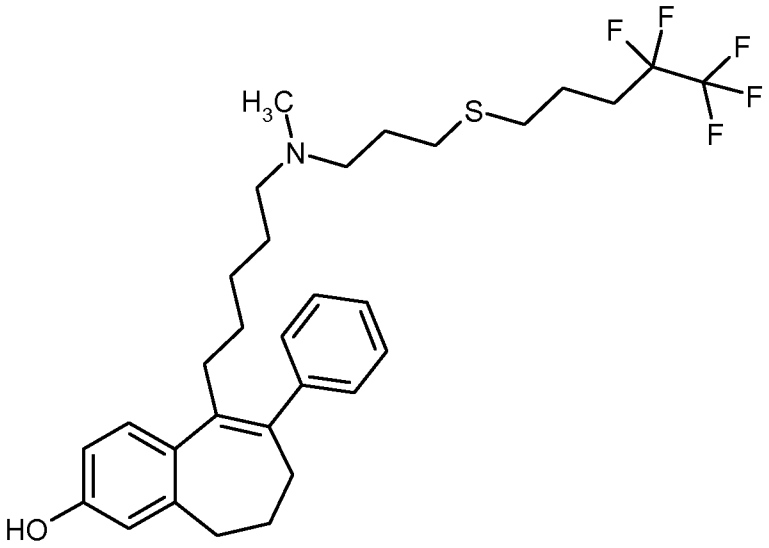
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.59-1.70 (m, 2H), 1.87 (quin, 2H), 2.24-2.46 (m, 2H), 2.56-2.88 (m, 6H).

Beispiele

Allgemeine Vorschrift 11 für die Herstellung der Beispiele unter Schutzgasatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss: 1 g Bromid wurde in ca. 30-55 ml DMF gelöst. Es wurden 1.2-1.4 Äquivalente Amin (bezogen auf das Bromid), 0.5 Äquivalente Natriumiodid (bezogen auf das Bromid) und 1.0 Äquivalente Natriumcarbonat (bezogen auf das Bromid) zugegeben. Es wurde 10-24 Stunden bei 80-85 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum am Rotationsverdampfer 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 Kieselgel 60 oder mittels HPLC chromatographiert.

Beispiel 1

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

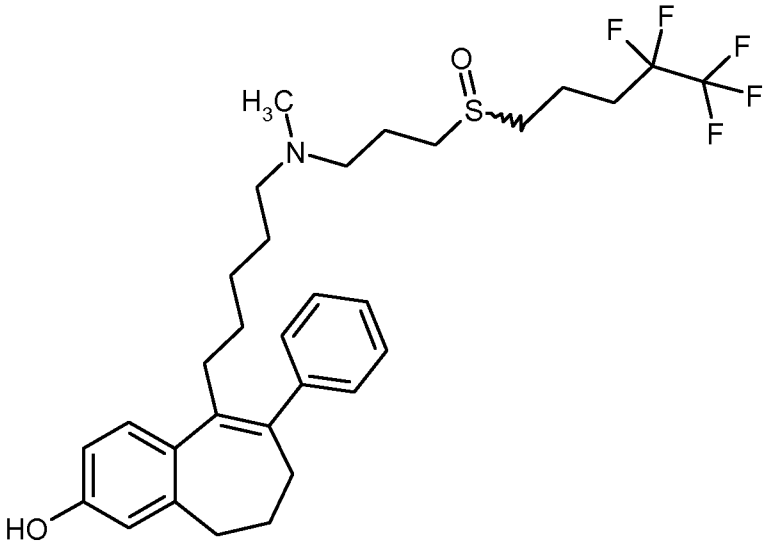


300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 289.2 mg (1.09 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5)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

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.08-1.46 (m, 6H), 1.74-1.97 (m, 4H), 2.08-2.71 (m, 21H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.20 (mc, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H).

Beispiel 2

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



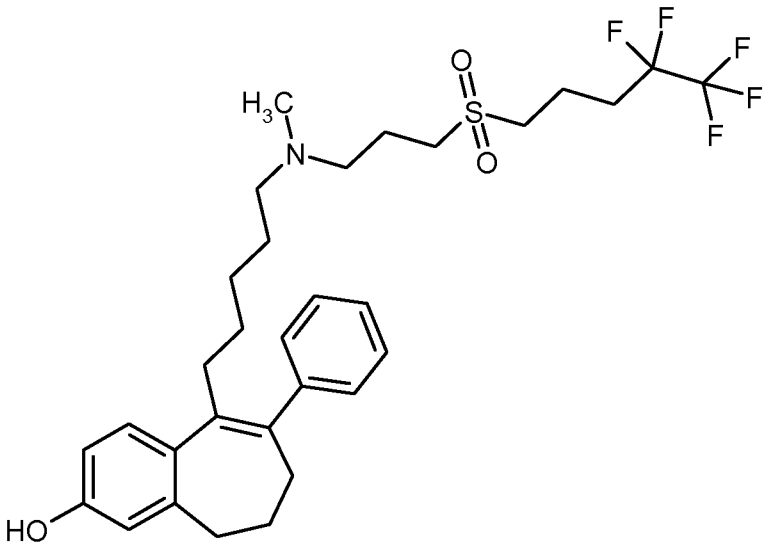
300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 306.6 mg (1.09 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel:

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

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

Beispiel 3

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

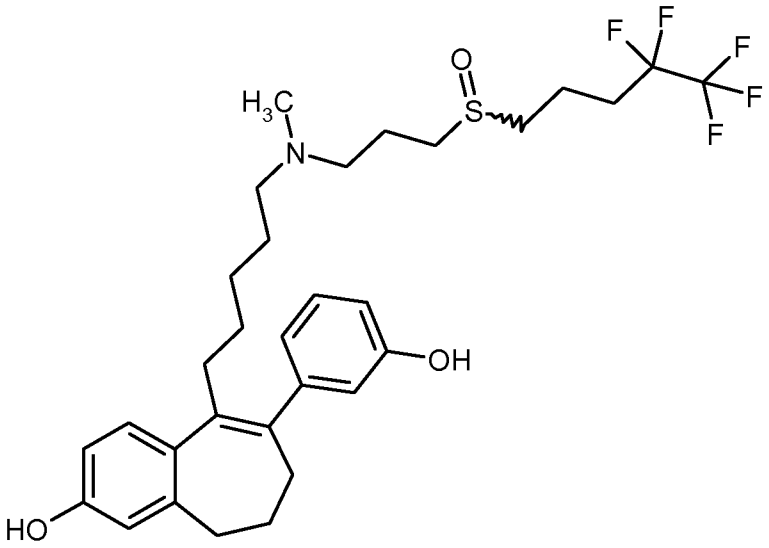


300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 324 mg (1.09 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Der Rückstand wurde mit Hexan versetzt, abgesaugt und im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Es fielen 280 mg (60% d. Th.) Produkt an. Fp.: 111 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.01-1.32 (m, 6H), 1.94 (mc, 2H), 2.04-2.44 (m, 17H), 2.63 (mc, 2H), 2.96-3.08 (m, 4H), 6.68-6.76 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H).

Beispiel 4

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

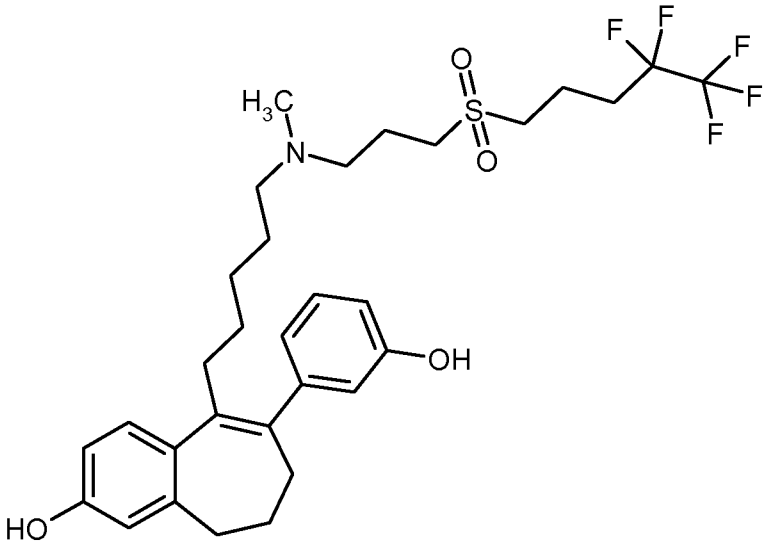


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 245 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 369 mg (98% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.13-1.23 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H), 1.40 (mc, 2H), 1.95-2.34 (m, 15H), 2.43 (t, 2H), 2.51 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.69-2.86 (m, 4H), 6.65-6.76 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 5

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

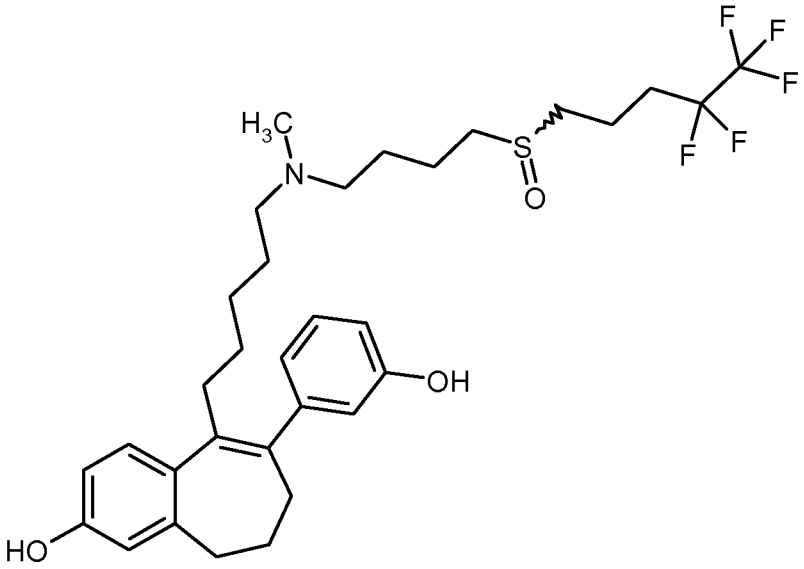


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 259 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 285 mg (74% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.16-1.34 (m, 4H), 1.46 (mc, 2H), 2.03-2.33 (m, 13H), 2.37 (mc, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 6

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

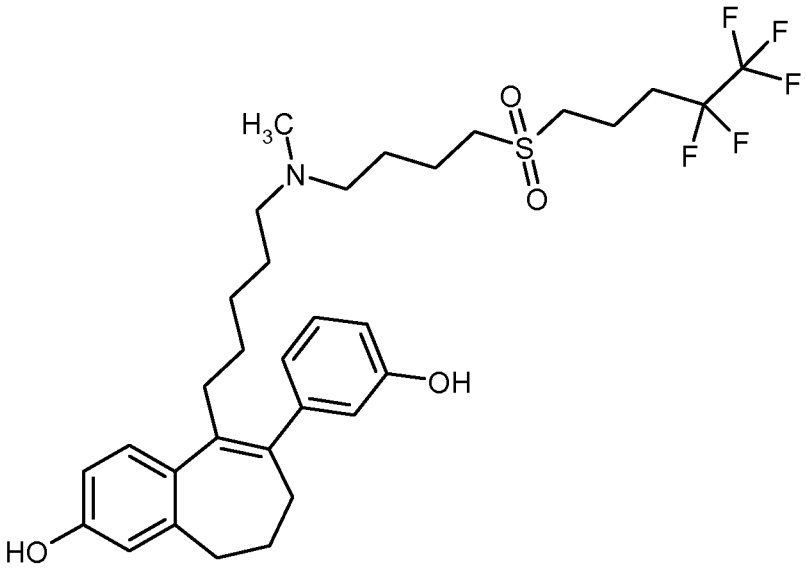


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 258 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 339 mg (88% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.16-1.35 (m, 4H), 1.45 (mc, 2H), 1.60-1.87 (m, 4H), 2.02-2.37 (m, 13H), 2.38-2.50 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 7

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

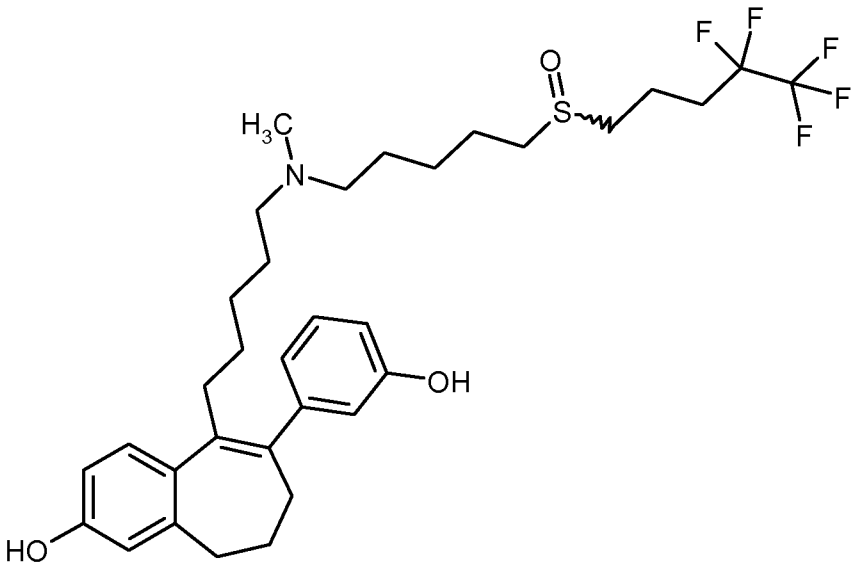


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 271 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 339 mg (88% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.19-1.37 (m, 4H), 1.51 (mc, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.02-2.31 (m, 11H), 2.36-2.50 (m, 6H), 2.61 (t, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (t, 1H).

Beispiel 8

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



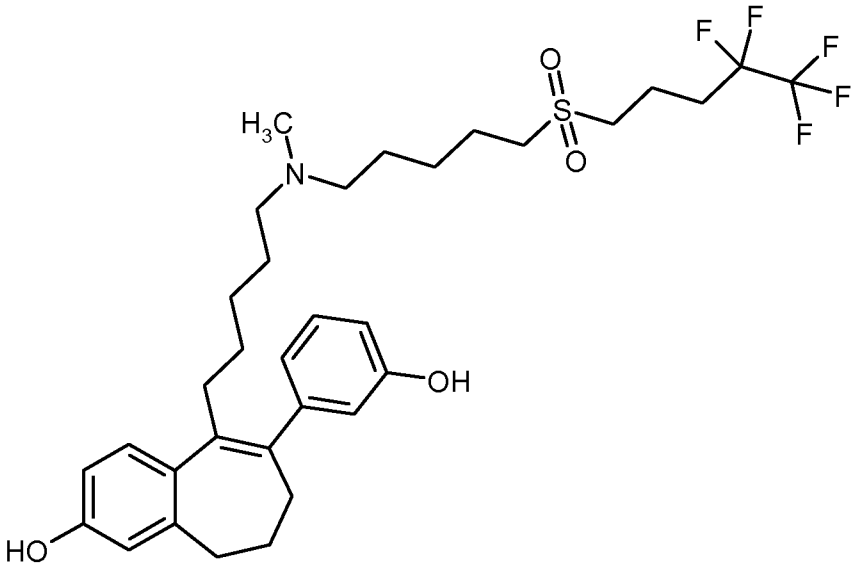
250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 270 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluorpentyl)sulfinyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 344 mg (88% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.17-1.35 (m, 4H), 1.38-1.65 (mc, 6H), 1.83 (mc, 2H), 2.02-2.31 (m, 11H), 2.32-2.49 (m, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.62-2.83 (m, 4H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 9

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

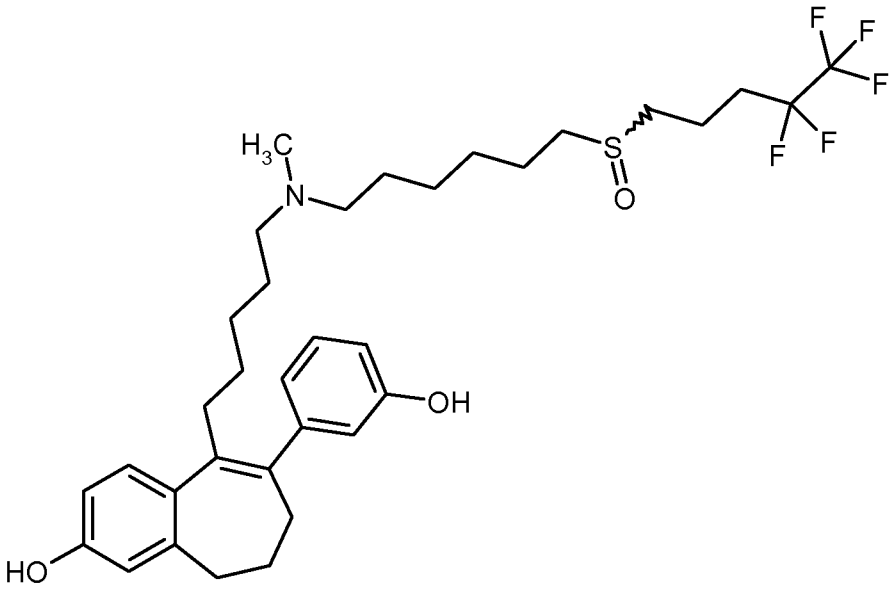


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 284 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 313 mg (78% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.20-1.37 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 4H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 9H), 2.37-2.51 (m, 6H), 2.61 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (t, 1H).

Beispiel 10

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

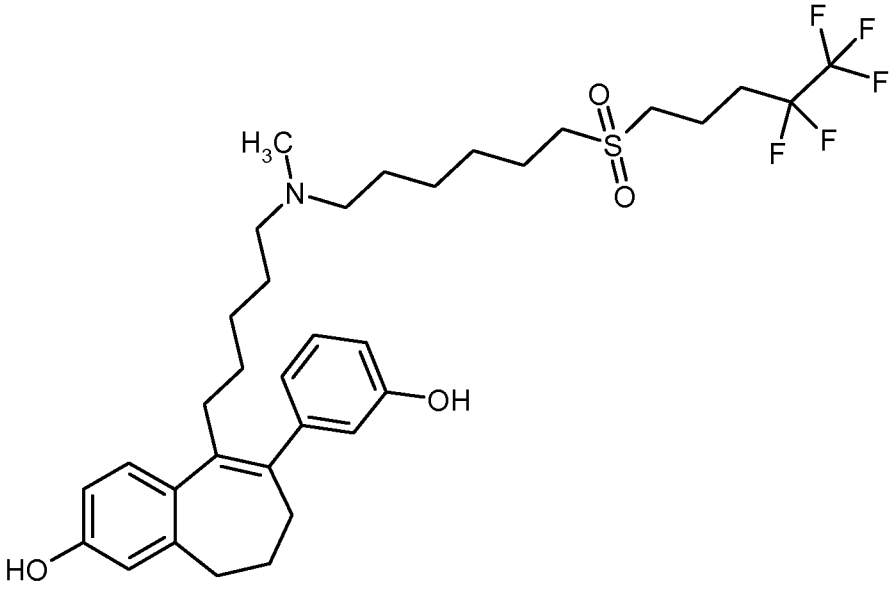


250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 282 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 355 mg (88% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.17-1.39 (m, 6H), 1.41-1.62 (m, 6H), 1.79 (mc, 2H), 2.01-2.32 (m, 11H), 2.34-2.49 (m, 6H), 2.55-2.81 (m, 6H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 11

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



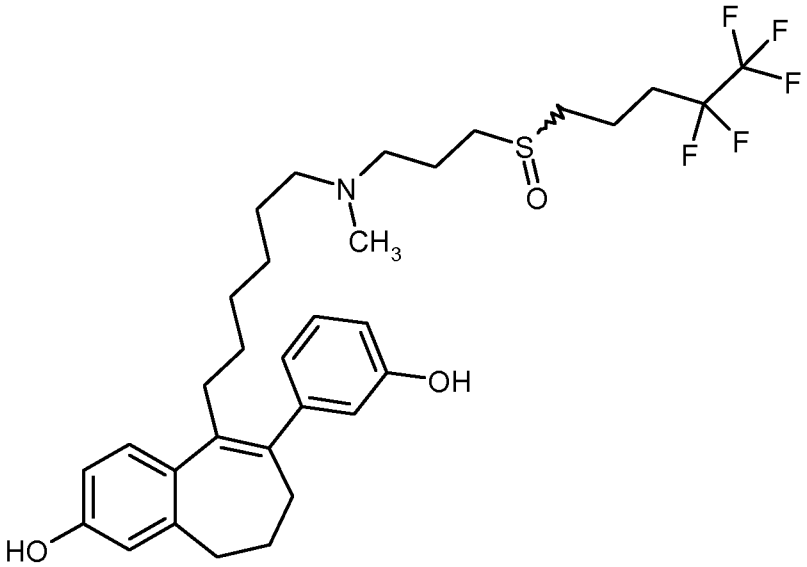
250 mg (0.62 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 296 mg (0.87 mmol) *N*-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]hexan-

1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 320 mg (78% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.20-1.40 (m, 6H), 1.43-1.66 (m, 6H), 1.85 (mc, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 9H), 2.38-2.51 (m, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.92-3.05 (m, 4H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (t, 1H).

Beispiel 12

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

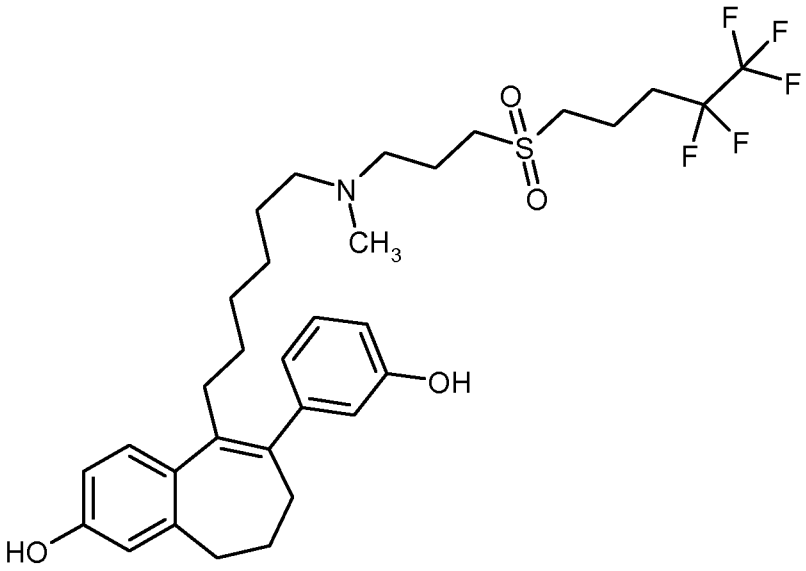


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 237 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 290 mg (78% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.97-1.17 (m, 6H), 1.19-1.31 (m, 2H), 1.75 (mc, 2H), 1.85-2.47 (m, 17H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.59-2.78 (m, 3H), 2.80-2.89 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H), 9.20-9.36 (m, 2H).

Beispiel 13

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

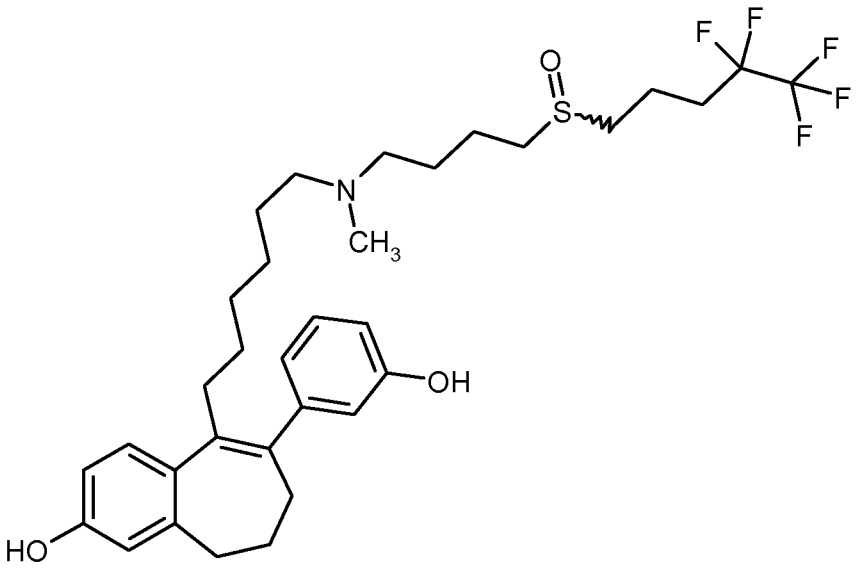


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 251 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es fielen 300 mg (79% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98-1.17 (m, 6H), 1.19-1.38 (m, 2H), 1.78 (mc, 2H), 1.87-2.47 (m, 17H), 2.52-2.57 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 6.60-6.68 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H), 9.20-9.34 (m, 2H).

Beispiel 14

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



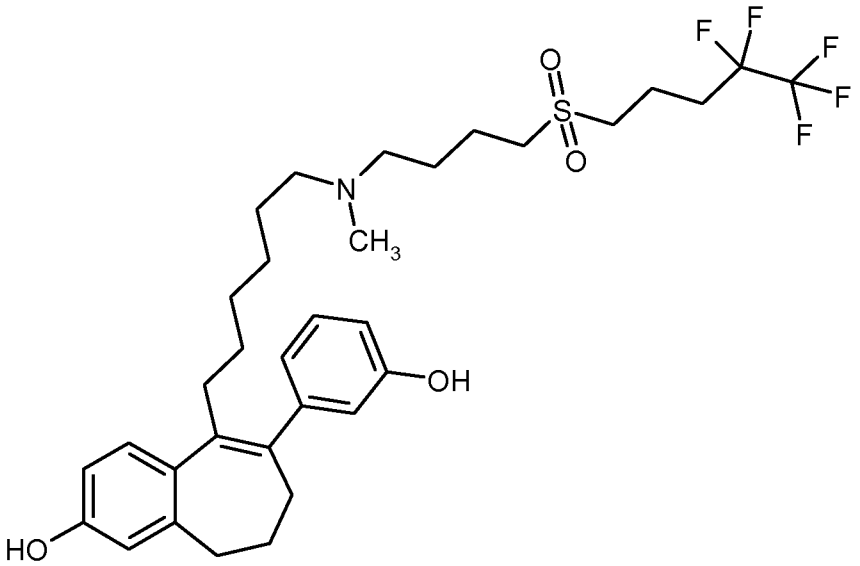
250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 249 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 290 mg (77% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.28 (m, 6H), 1.40 (mc, 2H), 1.65-1.92 (m, 4H), 2.04-2.41 (m, 15H), 2.52 (mc, 2H), 2.59 (mc, 2H), 2.68-2.89 (m, 4H), 6.69-6.77 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 15

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

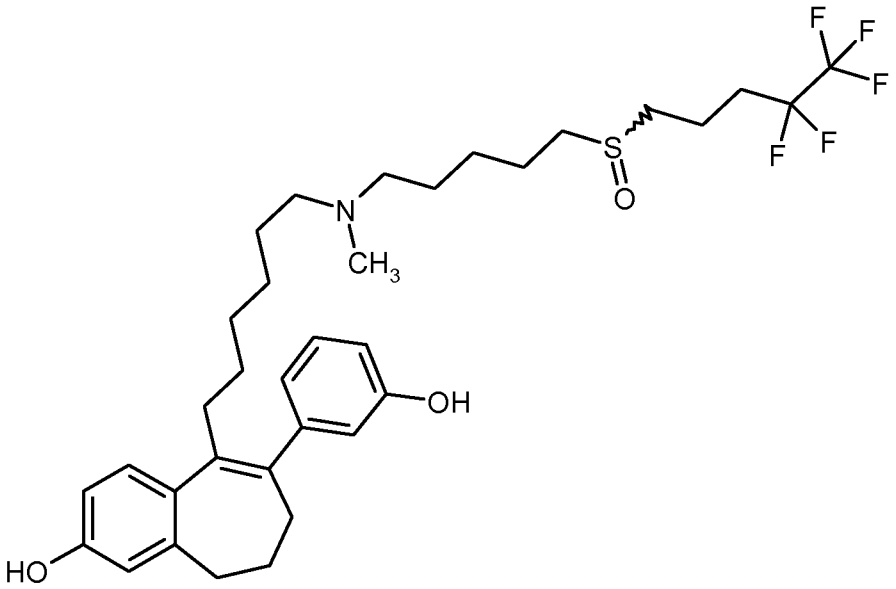


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 262 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (77% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.28 (m, 6H), 1.46 (mc, 2H), 1.79 (mc, 2H), 1.94 (mc, 2H), 2.05-2.39 (m, 15H), 2.52-2.63 (m, 4H), 3.03-3.11 (m, 4H), 6.69-6.77 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 16

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

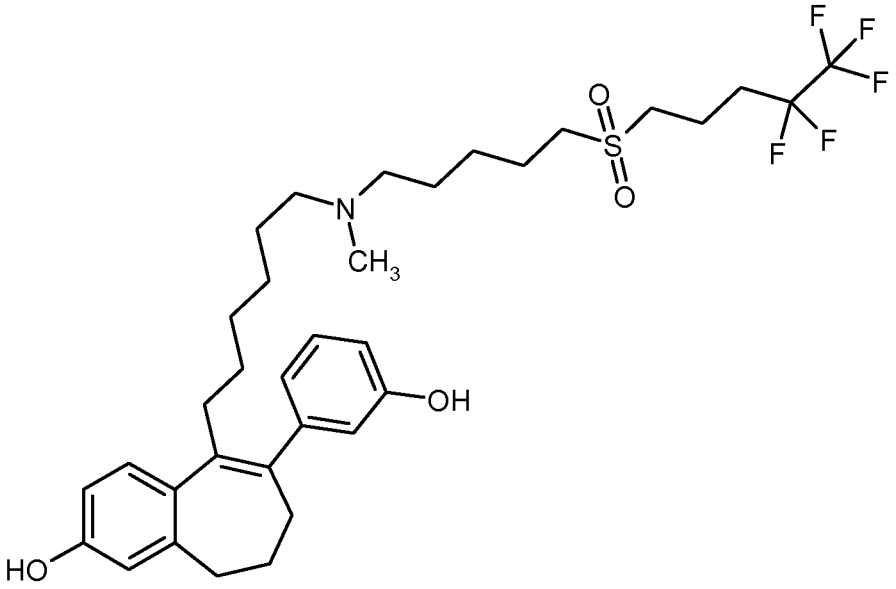


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 261 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (77% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.31 (m, 6H), 1.40-1.74 (m, 6H), 1.87 (mc, 2H), 2.01-2.47 (m, 15H), 2.49-2.62 (m, 4H), 2.65-2.87 (m, 4H), 6.68-6.77 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 17

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

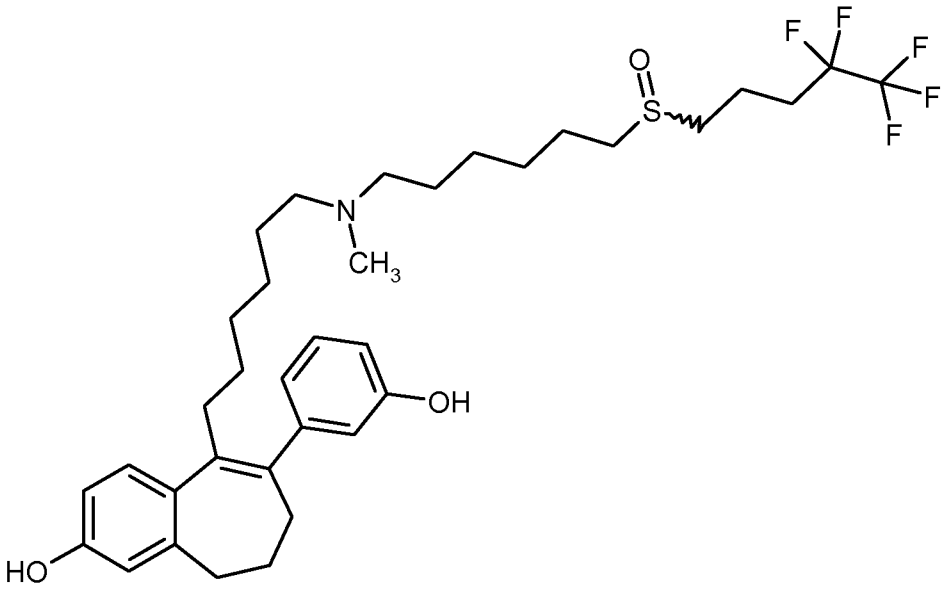


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 274 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (76% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.03-1.28 (m, 6H), 1.44-1.60 (m, 4H), 1.71 (mc, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.05-2.13 (m, 4H), 2.15-2.50 (m, 11H), 2.53-2.65 (m, 4H), 3.01-3.10 (m, 4H), 6.70-6.77 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 18

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

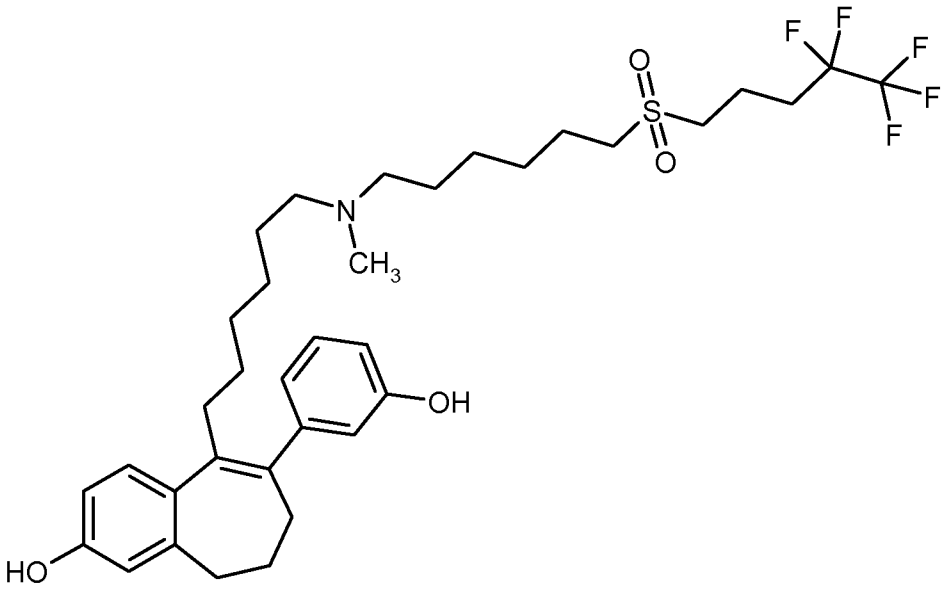


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 272 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 230 mg (58% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.27 (m, 6H), 1.30-1.60 (m, 8H), 1.80 (mc, 2H), 2.06-2.10 (m, 4H), 2.11-2.44 (m, 13H), 2.56 (mc, 2H), 2.61-2.84 (m, 4H), 6.66-6.78 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 19

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

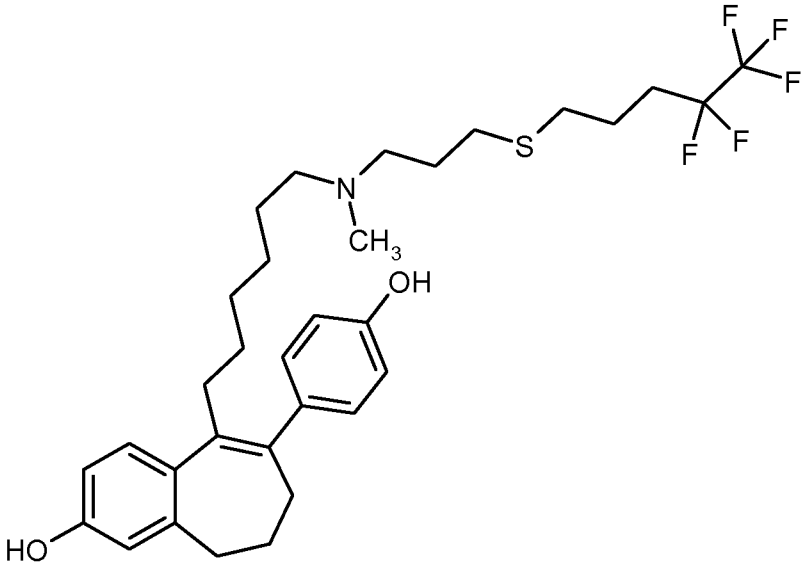


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 286 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 300 mg (74% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.03-1.29 (m, 6H), 1.44 (mc, 2H), 1.49-1.61 (m, 4H), 1.72 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.03-2.40 (m, 11H), 2.42-2.74 (m, 8H), 2.98-3.12 (m, 4H), 6.70-6.78 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 20

8-(4-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



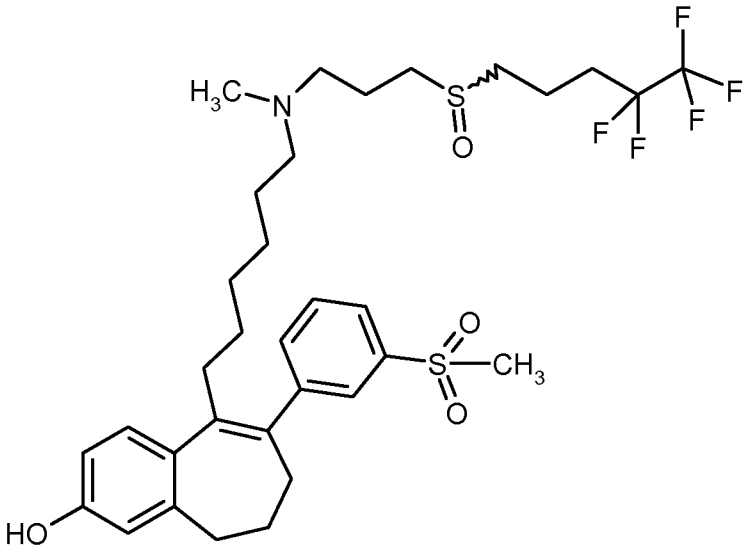
500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 479 mg (1.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-

1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Der Feststoff wurde mit Diisopropylether digeriert. Es fielen 348 mg (48% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.01-1.38 (m, 8H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.97-2.33 (m, 11H), 2.35-2.40 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.59 (t, 4H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.74 (dt, 2H), 7.03 (dt, 2H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 21

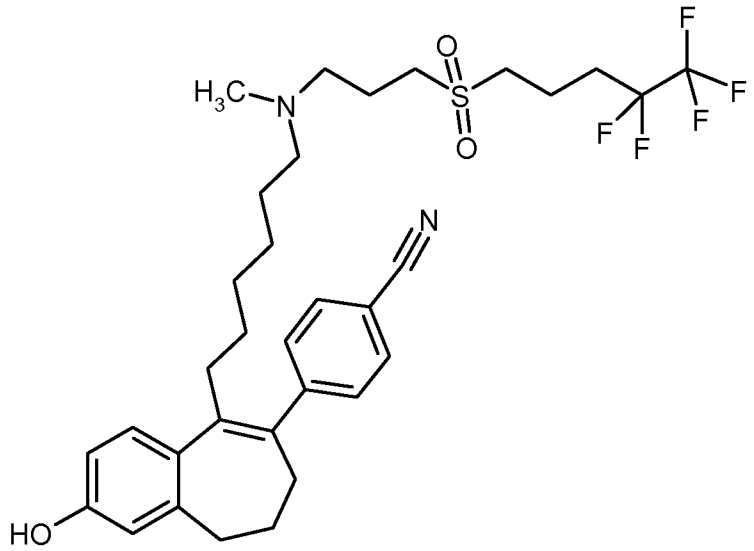
8-(3-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



Eine Mischung aus 163 mg *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin und 198 mg 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol, 44 mg Natriumcarbonat und 34 mg Kaliumiodid in 5 ml DMF wurde 4 h bei 85°C gerührt. Danach wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Es wurden 161 mg der Titelverbindung erhalten. $C_{33}H_{44}F_5NO_4S_2$ (677.84). 1H-NMR (400 MHz, Chloroform-d, ausgewählte Signale): δ 1.0 – 1.4 (m, 8H), 3.1 (s), 6.8 – 6.9 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.5 – 7.7 (m, 2H), 7.8 – 7.9 (m, 2H). LC-MS (ESIpos) gefundene Masse: 677.00.

Beispiel 22

4-{3-Hydroxy-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl}benzonitril

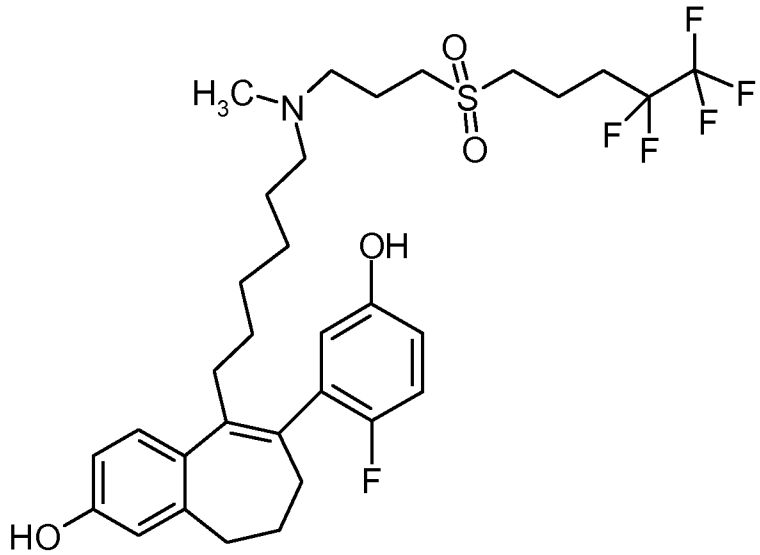


100 mg 4-[9-(6-Bromhexyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl]benzonitril (Rohprodukt) wurden mit 84 mg *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin analog umgesetzt. Nach Reinigung per präparativer HPLC erhielt man 85 mg der Titelverbindung.

$C_{33}H_{41}F_5N_2O_3S$ (640.76). MS (ESIpos) mass found: 640.28. 1H-NMR (ausgewählte Signale, 300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66 -1.80 (m, 2H), 2.03 (s), 2.10 (t, 2H), 2.99 – 3.10 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.59 – 6.67 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 23

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

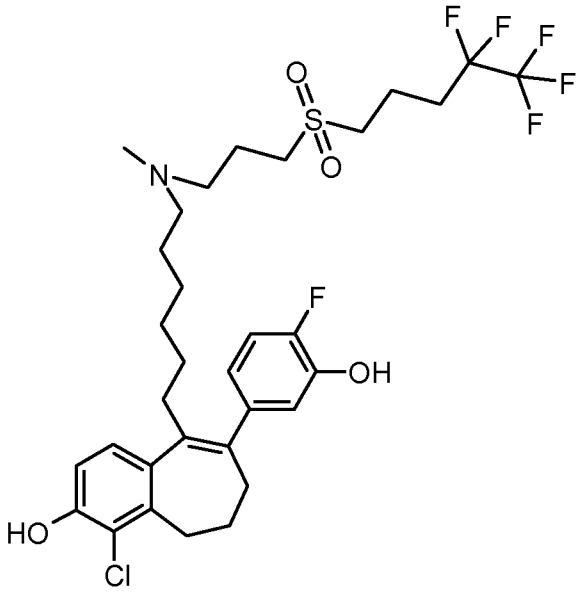


100 mg 9-(6-Bromhexyl)-8-(2-fluor-5-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 96 mg *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin analog zur allgemeinen Vorschrift 11 und nachfolgender HPLC Aufreinigung (Säule XBridge (Firma Waters, C18 5µm 30 x 100mm, Acetonitril / Wasser + 0,1% Ammoniak) und

Gefriertrocknung zu 50 mg der Titelverbindung umgesetzt. $C_{32}H_{41}F_6NO_4S$. MS (ESIpos) gefundene Masse: 649.27. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93 – 1.29 (m, 8H), 1.67 – 1.76 (m, 2H), 1.83 – 1.93 (m, 4H), 1.95 – 2.05 (5H), 2.09 (t, 2H), 2.19 – 2.44 (m), 3.01 – 3.07 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.53 – 6.57 (m, 1H), 6.59 – 6.65 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 9.29 (s).

Beispiel 24

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

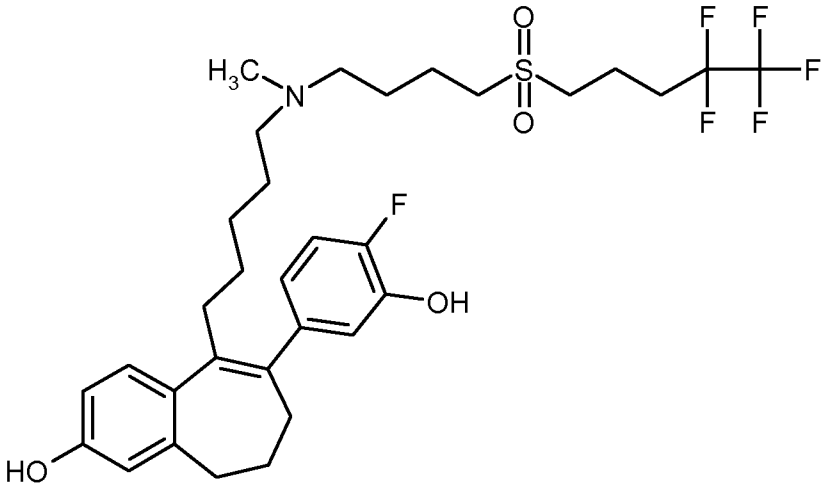


170 mg 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

wurden mit 130 mg *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin analog zur allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Nach Reinigung durch präparative HPLC erhielt man 30 mg der Titelverbindung. $C_{32}H_{40}ClF_6NO_4S$ (684.19). MS ESI(pos) gefundene Masse: 683.23. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.94 – 1.26 (m, 8H), 1.66 – 1.78 (m, 2H), 1.81 – 2.01 (m), 2.02 (s), 2.11 (t, 2H), 2.24 – 2.41 (m), 2.99 – 3.08 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.55 – 6.63 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 – 7.13 (m, 2H), 9.8 – 10.2 (breites s.).

Beispiel 25

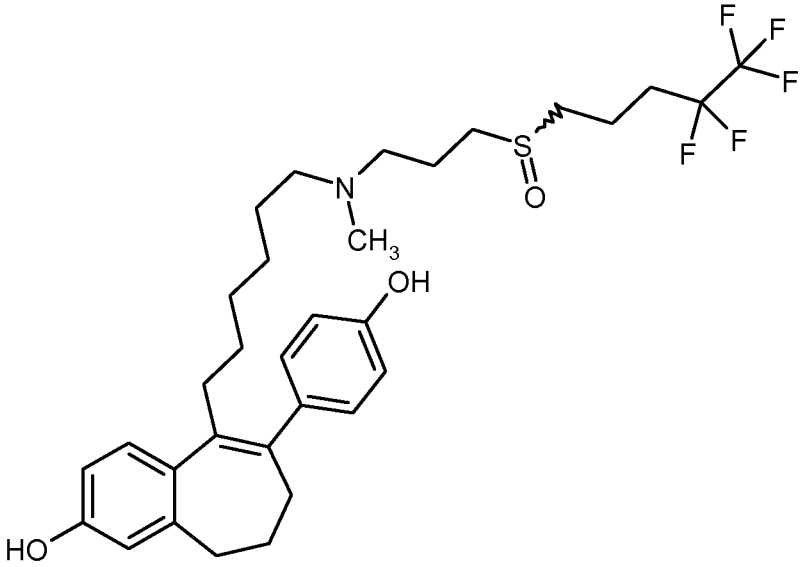
8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol



106 mg (0.25 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95 mg (0.30 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin analog zur allgemeinen Vorschrift 11 umgesetzt. Nach Reinigung durch präparative HPLC erhielt man 72 mg (44% der Theorie) der Titelverbindung. $C_{32}H_{41}F_6NO_4S$ (649.74). MS ESI(pos) gefundene Masse: 649.27. 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0.96 - 1.26 (m, 6H), 1.43 (quin, 2H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 1.81 - 2.06 (9H, enthält Singulett bei 2.02 ppm), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.25 - 2.44 (m), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 6.55 - 6.64 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.95 - 7.18 (m, 2H), 8.17 (s).

Beispiel 26

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



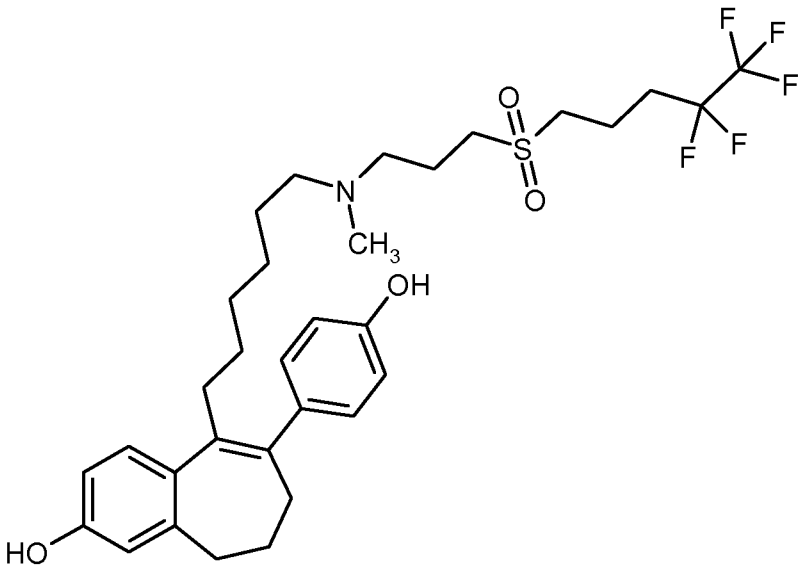
500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 508 mg (1.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde

über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 613 mg (83% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.01-1.40 (m, 8H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 6H), 2.20-2.43 (m, 9H), 2.47-2.63 (m, 4H), 2.70-2.96 (m, 4H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.74 (dt, 2H), 7.03 (dt, 2H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 27

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

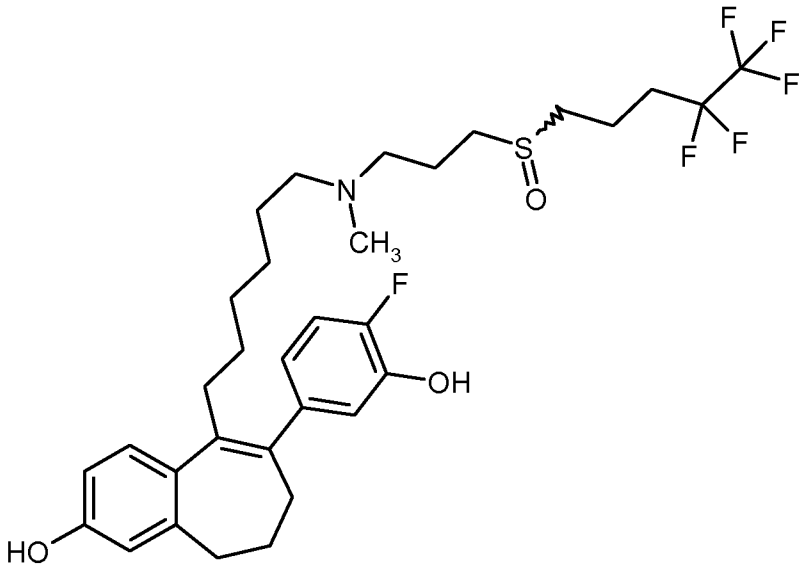


500 mg (1.20 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 537 mg (1.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 489 mg (64% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.92 (mc, 2H), 1.99-2.13 (m, 6H), 2.16-2.43 (m, 9H), 2.46 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.10 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.75 (dt, 2H), 7.03 (dt, 2H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 28

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

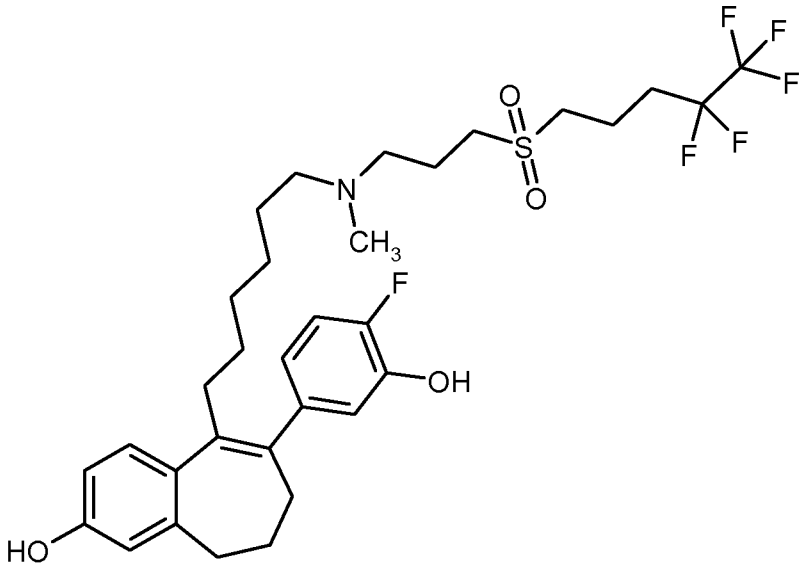


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 227 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 184 mg (50% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.01-1.36 (m, 8H), 2.00 (mc, 2H), 2.04-2.12 (m, 4H), 2.13-2.37 (m, 11H), 2.50 (mc, 2H), 2.59 (mc, 2H), 2.73-2.88 (m, 4H), 6.66 (ddd, 1H), 6.70. (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 29

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

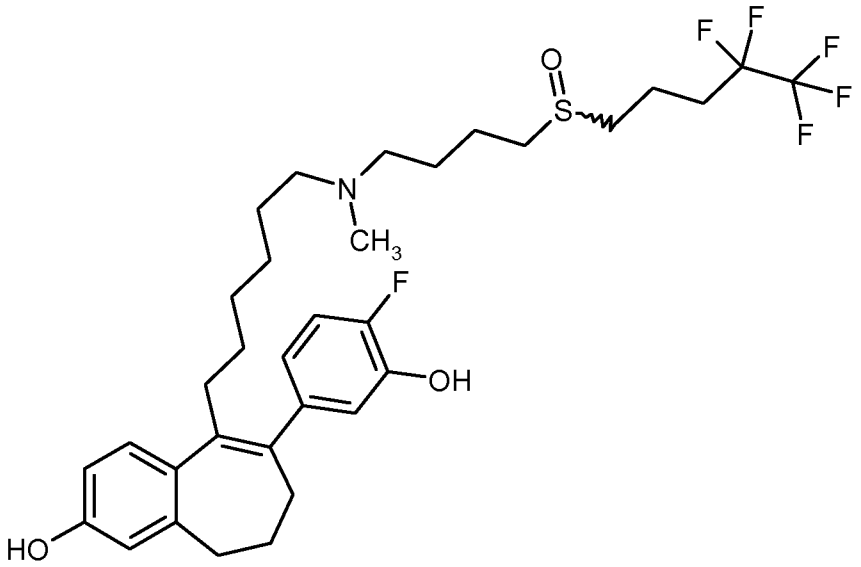


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 240 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 170 mg (45% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.02-1.11 (m, 2H), 1.13-1.28 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 6H), 2.15-2.35 (m, 11H), 2.51 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.06-3.13 (m, 4H), 6.66-6.75 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 30

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

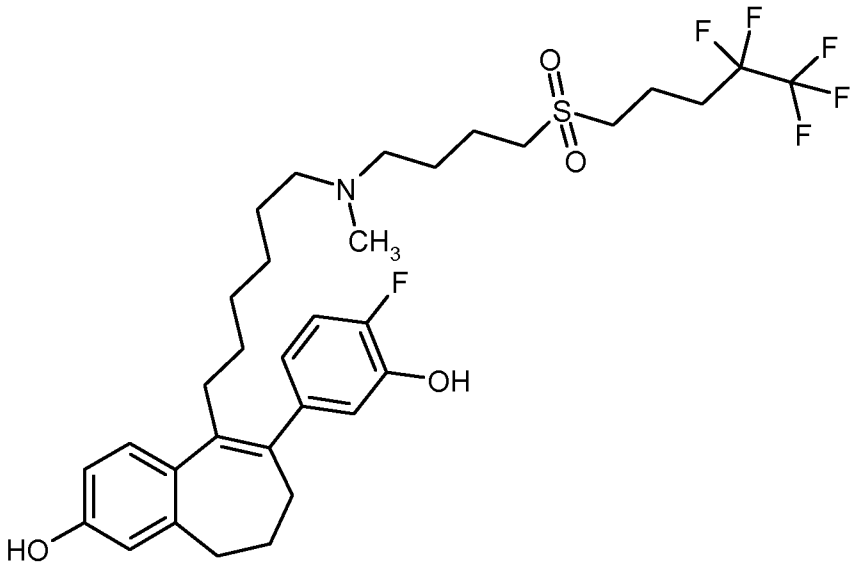


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 239 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 3 gereinigt. Es fielen 162 mg (43% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.03-1.38 (m, 8H), 1.60-1.89 (m, 4H), 2.03-2.34 (m, 15H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.59 (mc, 2H), 2.67-2.88 (m, 4H), 6.66 (ddd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 31

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

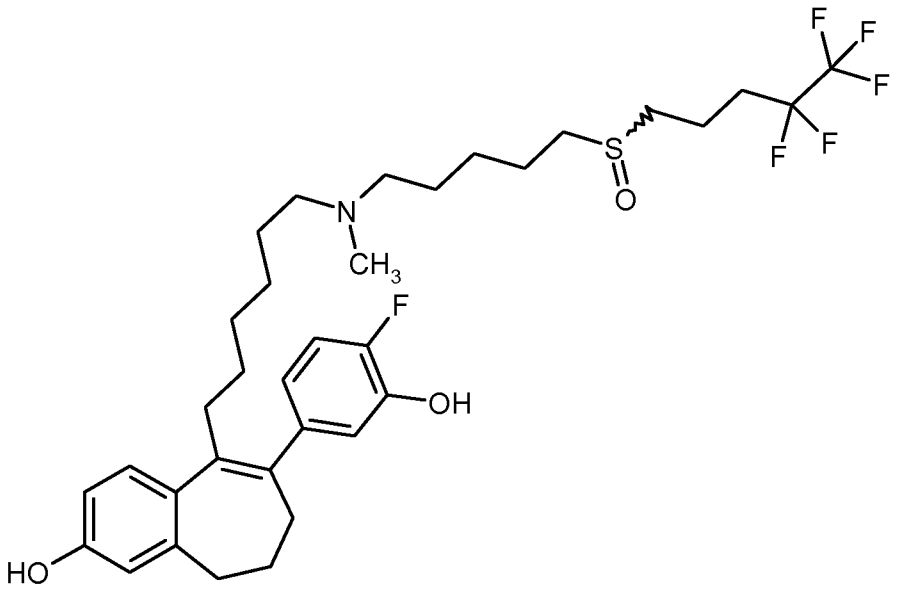


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 251 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 141 mg (57% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.11 (m, 2H) 1.15-1.30 (m, 4H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.15-2.34 (m, 11H), 2.43 (mc, 2H), 2.59 (mc, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 6.64-6.70 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 32

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

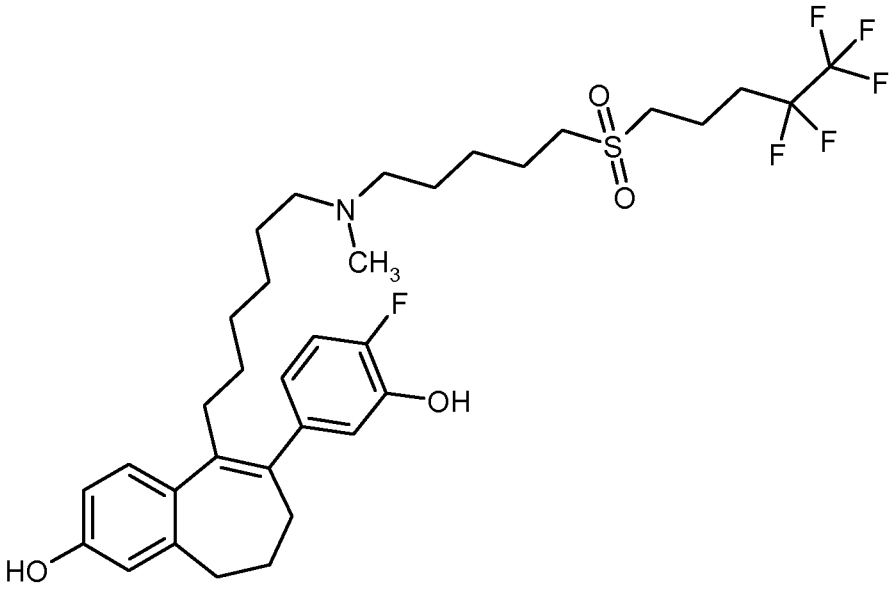


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 250 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 213 mg (56% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.29 (m, 6H), 1.32-1.65 (m, 6H), 1.85 (mc, 2H), 2.03-2.11 (m, 4H), 2.12-2.33 (m, 11H), 2.39 (mc, 2H), 2.58 (mc, 2H), 2.64-2.84 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 33

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

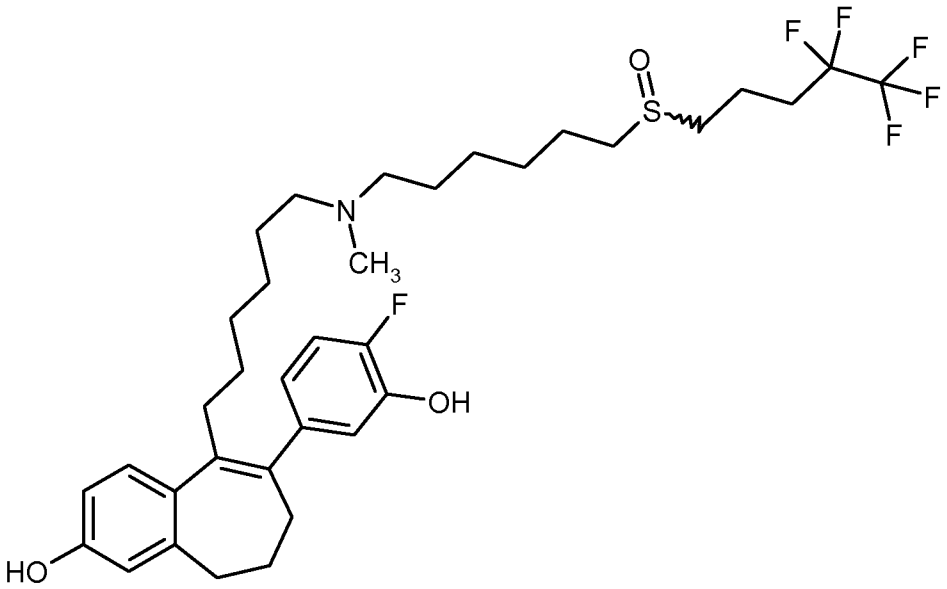


250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 263 mg(0.81 mmol) *N*-Methyl-5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]pentan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 201 mg (51% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.11 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 4H), 1.36-1.56 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.01-2.11 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 11H), 2.45 (mc, 2H), 2.57 (mc, 2H), 2.99-3.09 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.15 d, 1H).

Beispiel 34

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

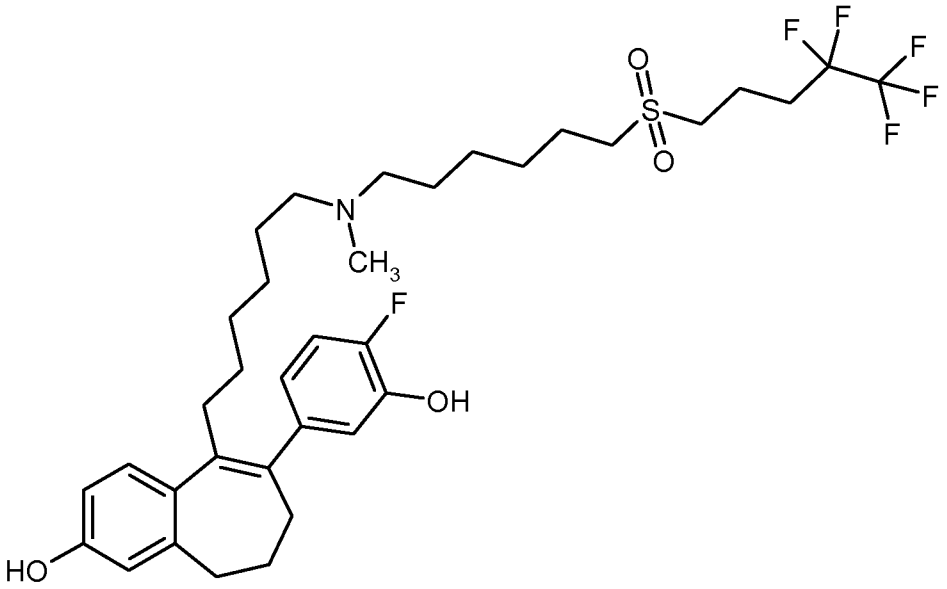


250 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 261 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 232 mg (59% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.26 (m, 6H), 1.31-1.64 (m, 8H), 1.81 (mc, 2H), 1.99-2.09 (m, 4H), 2.11-2.33 (m, 11H), 2.44 (mc, 2H), 2.55 (mc, 2H), 2.63-2.83 (m, 4H), 6.61 (ddd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H).

Beispiel 35

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



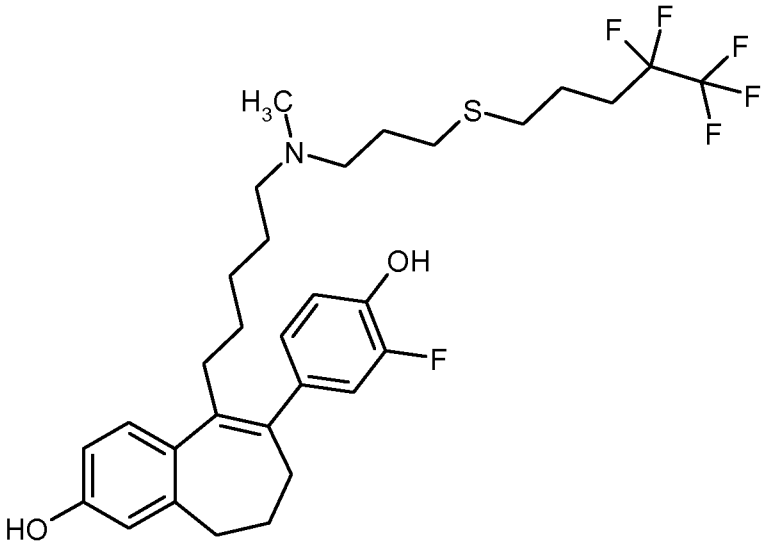
250 mg (0.58 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 274 mg (0.81 mmol) *N*-Methyl-6-[(4,4,5,5,5-

pentafluorpentyl)sulfonyl]hexan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 2 gereinigt. Es fielen 321 mg (80% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.00-1.11 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 4H), 1.33-1.56 (m, 6H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.88 (mc, 2H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.14-2.34 (m, 11H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.58 (mc, 2H), 2.97-3.07 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H).

Beispiel 36

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

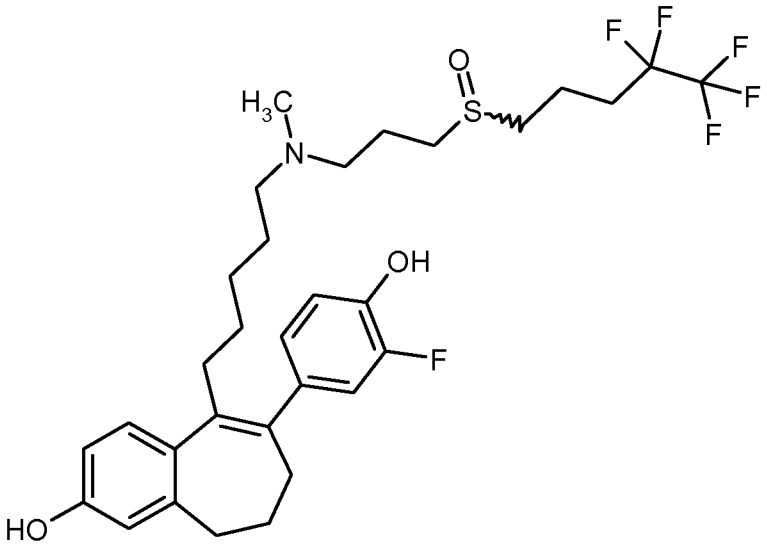


500 mg (1.19 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 459 mg (1.73 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether ausgerührt. Es fielen 378 mg (53% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.07-1.38 (m, 6H), 1.70-1.93 (m, 4H), 2.02-2.33 (m, 13H), 2.37 (mc, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.56-2.65 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 37

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

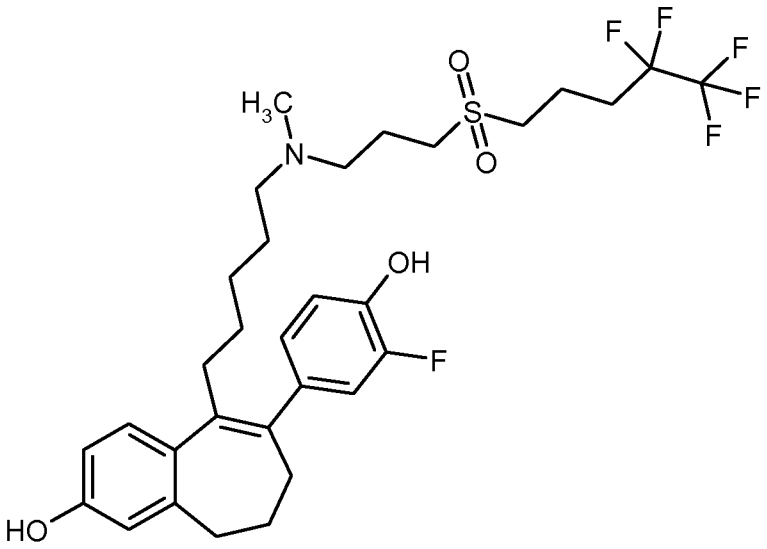


270 mg (0.64 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 273 mg (0.97 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 292 mg (73% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.08-1.35 (m, 6H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 6H), 2.18-2.43 (m, 9H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.71-2.94 (m, 4H), 6.63 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 7.11 (d, 1H).

Beispiel 38

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



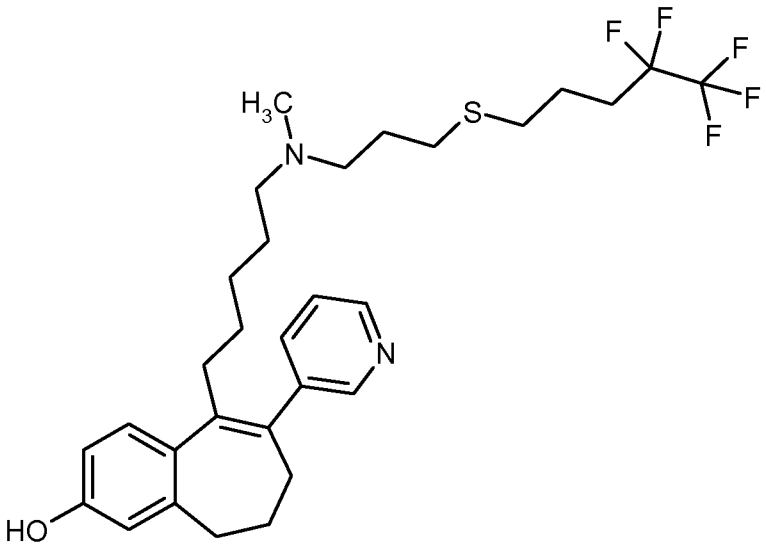
500 mg (1.19 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 532 mg (1.79 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde

über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 477 mg (63% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.05-1.14 (m, 2H), 1.16-1.30 (m, 4H), 1.95 (mc, 2H), 2.03-2.42 (m, 17H), 2.60 (t, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 39

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

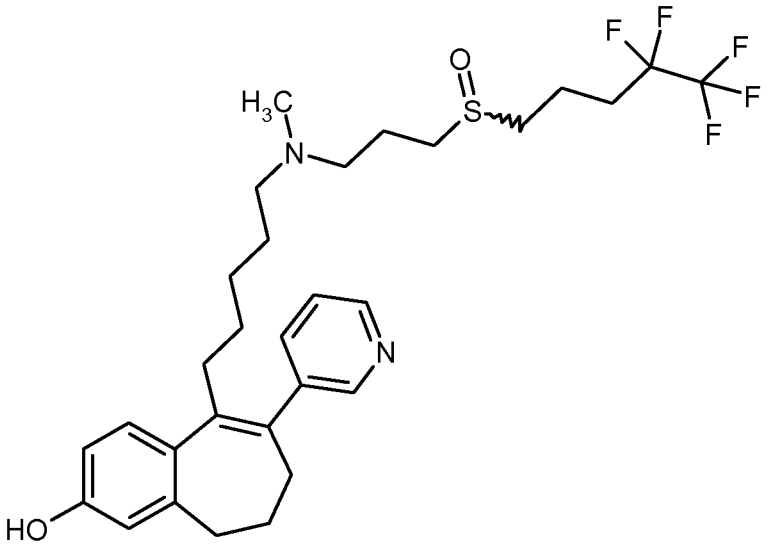


320 mg (0.83 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 308 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 310 mg (66% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.08-1.15 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.34 (mc, 2H), 1.77 (mc, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.07-2.32 (m, 11H), 2.36 (mc, 2H), 2.47 (mc, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H).

Beispiel 40

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

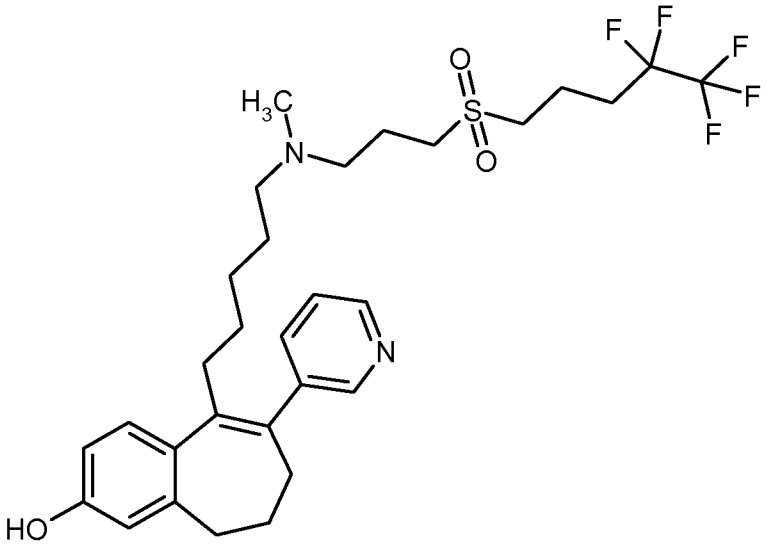


320 mg (0.83 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 326 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 240 mg (49% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.07 (mc, 2H), 1.19-1.31 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.09-2.31 (m, 11H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 3H), 2.72-2.84 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 41

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



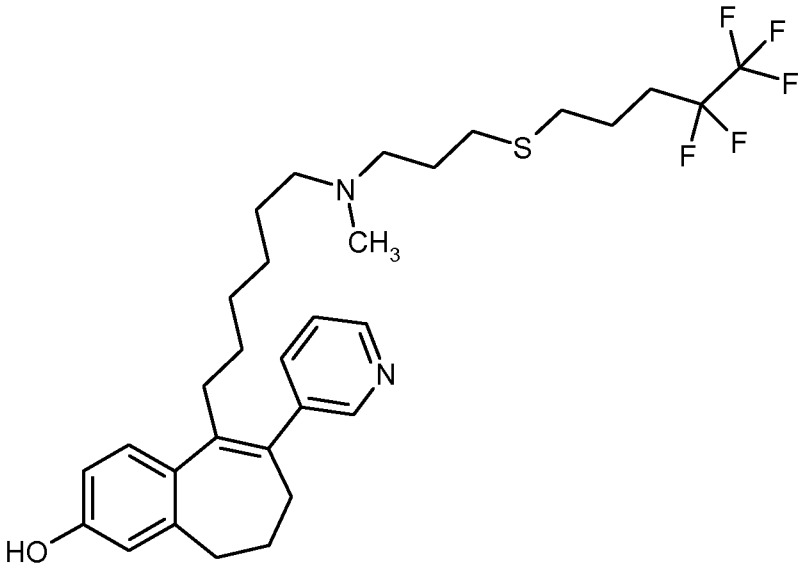
320 mg (0.83 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 345 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-

amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 310 mg (62% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.06-1.13 (m, 2H), 1.19-1.30 (m, 4H), 1.96 (mc, 2H), 2.08-2.32 (m, 13H), 2.37 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 42

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

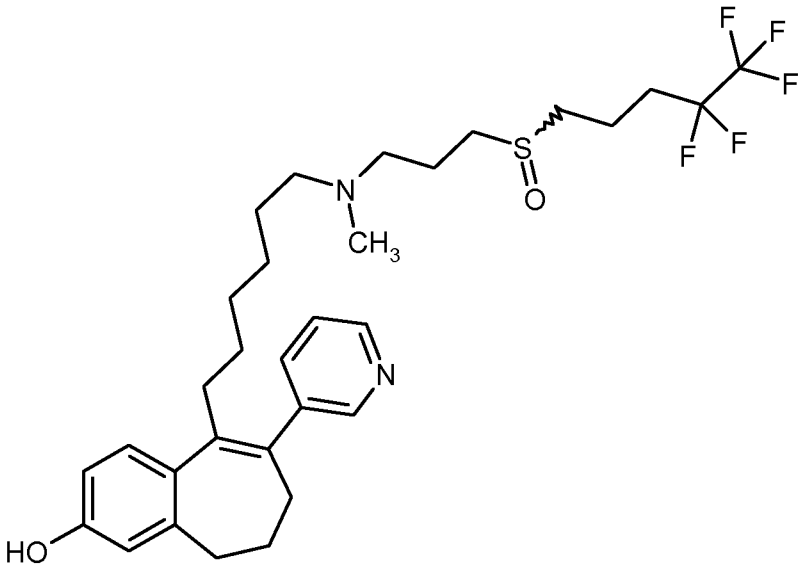


331 mg (0.83 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 308 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 300 mg (62% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.04-1.16 (m, 4H), 1.16-1.27 (m, 2H), 1.39 (mc, 2H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.06-2.23 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 4H), 2.51-2.66 (m, 8H), 6.74-6.79 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H).

Beispiel 43

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

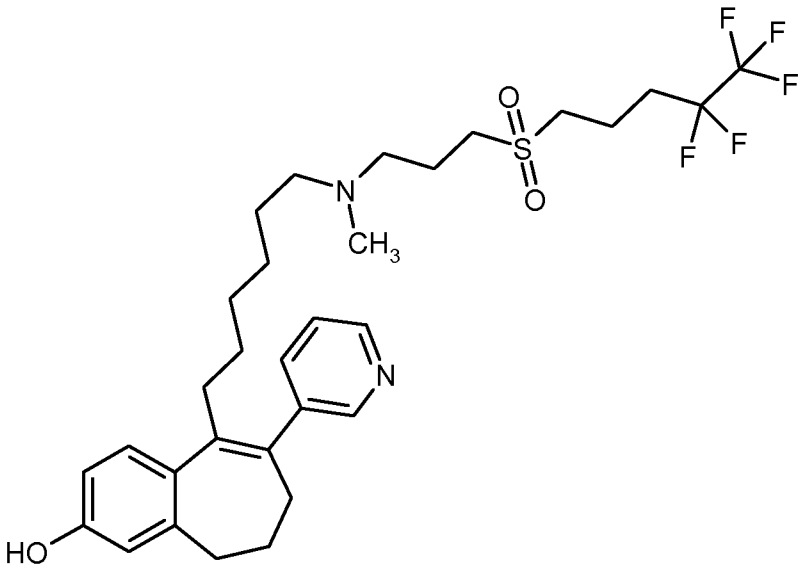


331 mg (0.83 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 326 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 92.5:7.5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 330 mg (66% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.04-1.15 (m, 4H), 1.17-1.29 (m, 4H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.05-2.50 (m, 17H), 2.63 (mc, 2H), 2.76-2.86 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.78 dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 44

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



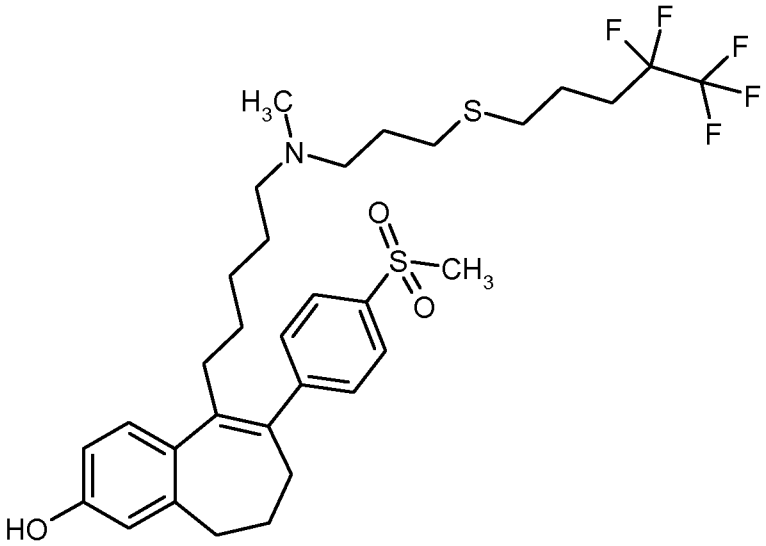
331 mg (0.83 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 345 mg (1.16 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-

amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 92.5:7.5) gereinigt. Es fielen 340 mg (67% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.03-1.16 (m, 4H), 1.16-1.34 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.07-2.40 (m, 15H), 2.48 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.07 (mc, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.77 dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

Beispiel 45

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

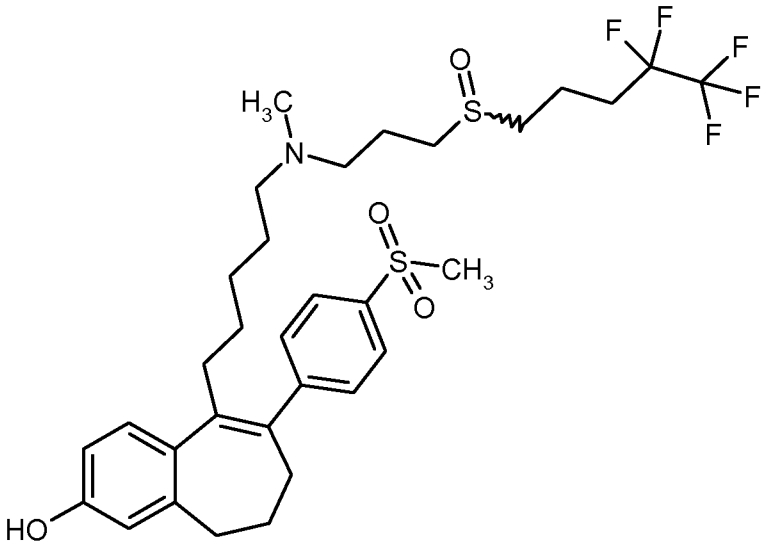


300 mg (0.65 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 258 mg (0.97 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5 und 90:10) gereinigt. Es fielen 258 mg (60% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.05-1.16 (m, 2H), 1.17-1.35 (m, 4H), 1.72 (mc, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.07-2.26 (m, 11H), 2.30-2.44 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.92 (dt, 2H).

Beispiel 46

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

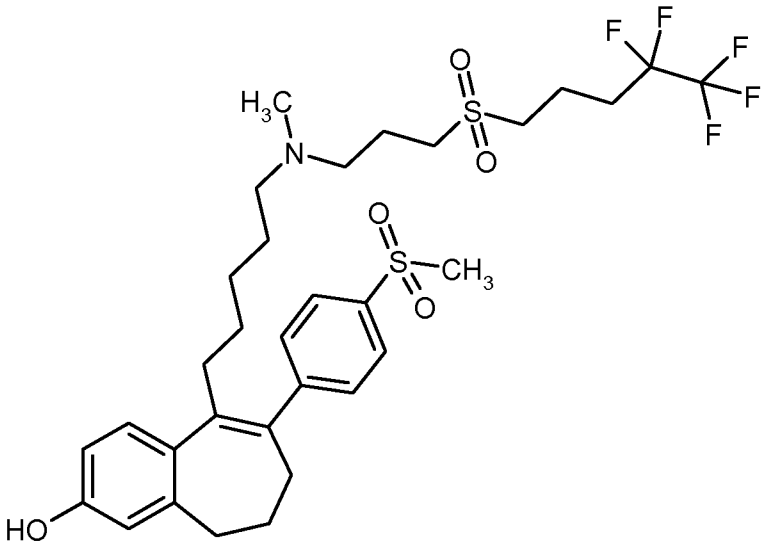


300 mg (0.65 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 273 mg (0.97 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 346 mg (81% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.04-1.11 (m, 2H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.31 (m, 13H), 2.35 (t, 2H), 2.41 (mc, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (mc, 2H), 7.92 (mc, 2H).

Beispiel 47

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

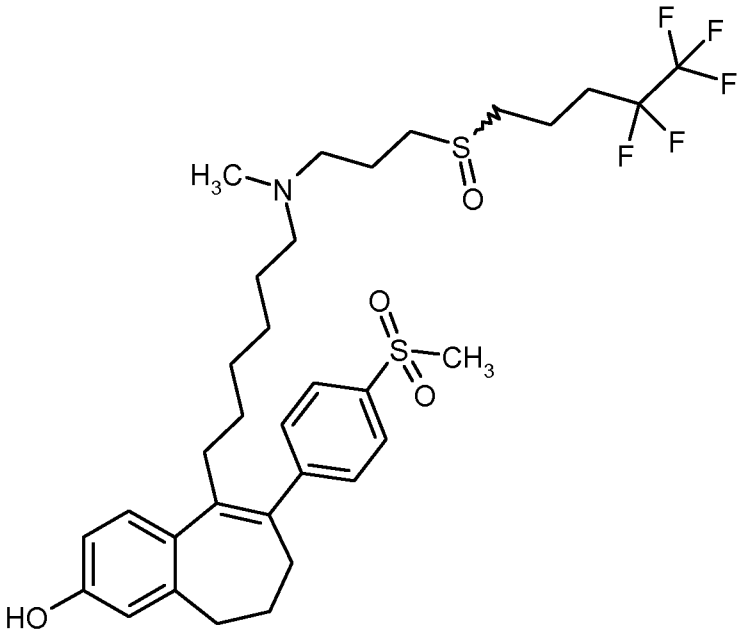


500 mg (1.08 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 481 mg (1.62 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 257 mg (35% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 4H), 1.93 (mc, 2H), 2.07-2.41 (m, 17H), 2.65 (t, 2H), 2.98-3.09 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (dt, 2H), 7.93 (dt, 2H).

Beispiel 48

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

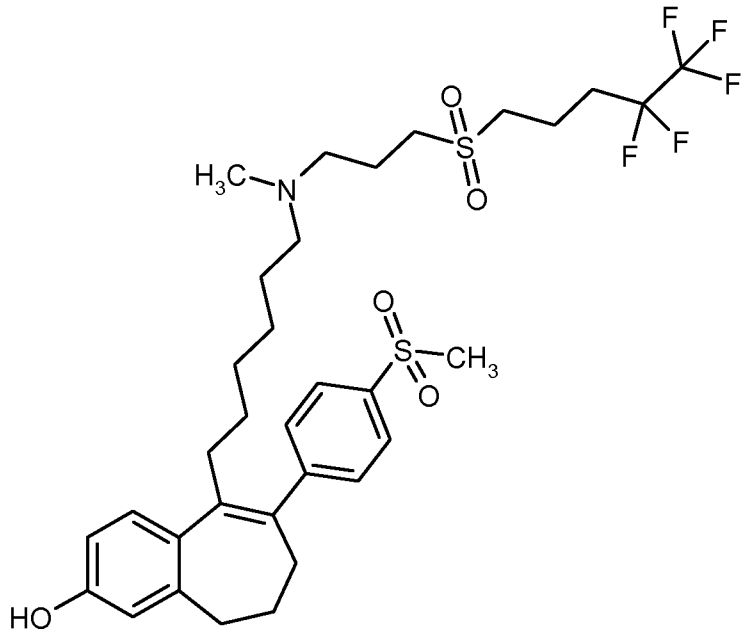


135 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 111.3 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan -> Dichlormethan-Methanol 90:10) gereinigt. Es fielen 190 mg (99% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.05-1.14 (m, 4H), 1.18-1.27 (m, 4H), 1.93 (mc, 2H), 2.08-2.31 (m, 13H), 2.35 (t, 2H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.63 (mc, 2H), 2.71-2.87 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.78 dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.92 (dt, 2H).

Beispiel 49

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

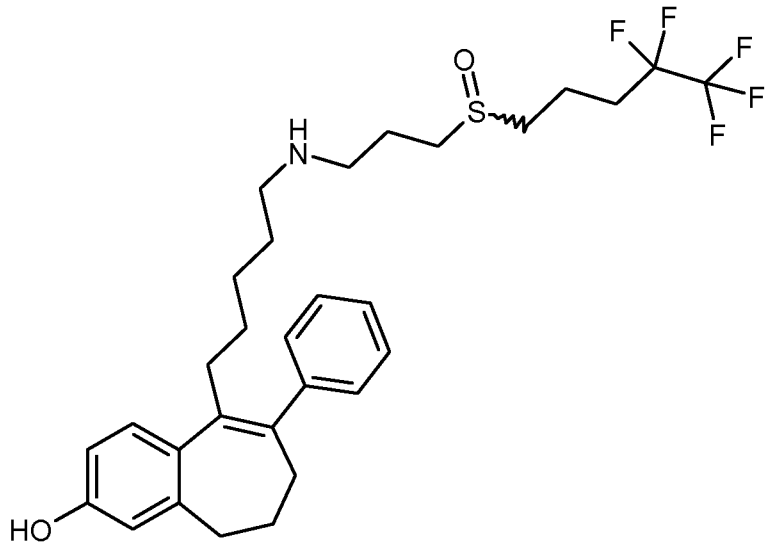


135 mg (0.28 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-mesylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 117.7 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan -> Dichlormethan-Methanol 95:5) gereinigt. Es fielen 100 mg (51% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H), 1.97 (mc, 2H), 2.08-2.37 (m, 15H), 2.42 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.44 (dt, 2H), 7.93 (dt, 2H).

Beispiel 50

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

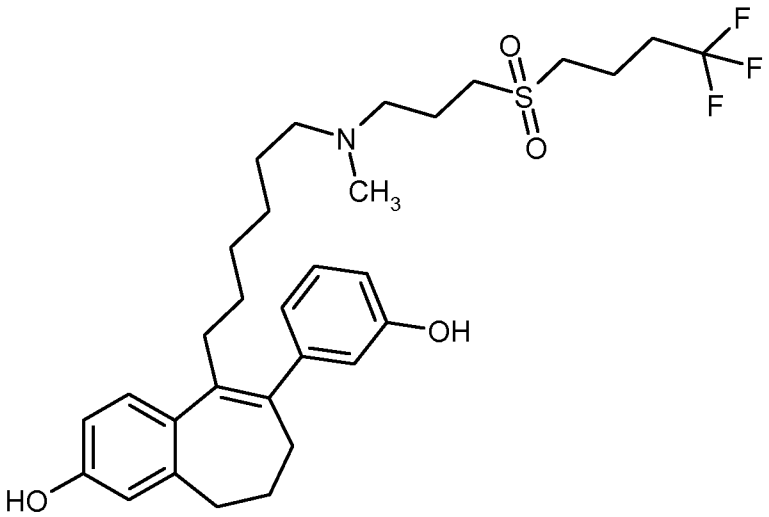


300 mg (0.78 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 291 mg (1.09 mmol) 3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es fielen 280 mg (63% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.02-1.18 (m, 4H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.77 (mc, 2H), 1.91 (mc, 2H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.28-2.46 (m, 6H), 2.56 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.65-2.82 (m, 3H), 2.82-2.88 (m, 1H), 6.62-6.69 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 9.30 (s, 1H).

Beispiel 51

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

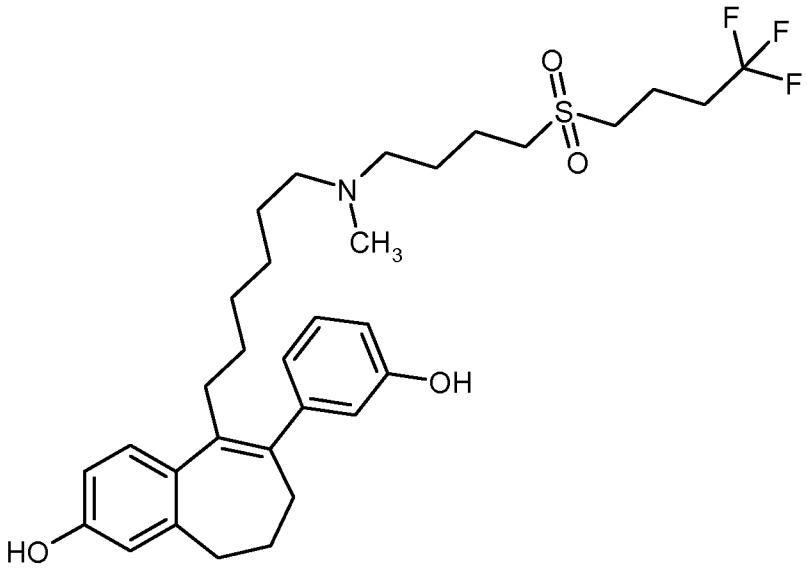


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 167 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 160 mg (57% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.06-1.17 (m, 4H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.35 (mc, 2H), 2.01-2.11 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (mc, 2H), 2.28-2.38 (m, 4H), 2.51 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.04-3.09 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 6.71-6.78 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 52

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

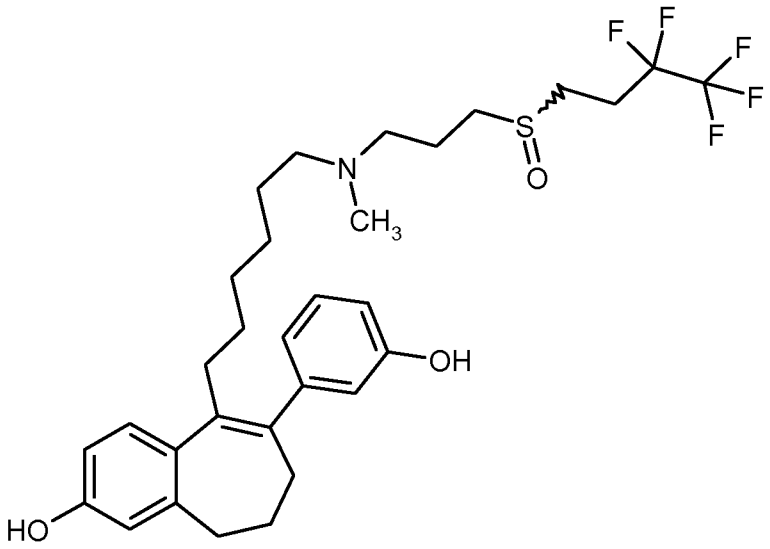


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 176.1 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 und Chiralpak IA (5µ, 250 x 20 mm, 20 ml/min. Laufmittel: n-Hexan mit 0.1% Diethylamin-Ethanol 80:20) gereinigt. Es fielen 45 mg (16% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.08-1.27 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.70 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.04-2.11 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 9H), 2.43 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.02-3.07 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.73-6.77 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 53

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



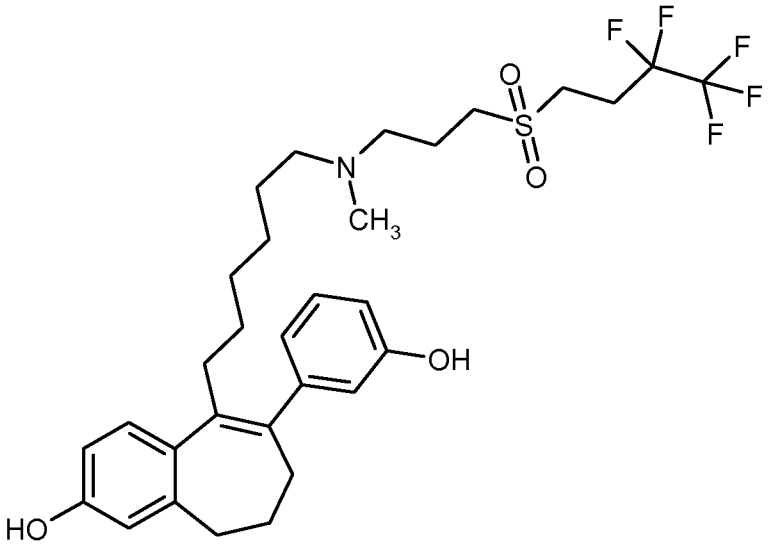
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 180 mg *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 120 mg (41% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.17 (m, 4H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.31 (mc, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 4H), 2.17-2.27 (m, 5H), 2.38 (mc, 2H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.71-6.78 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 54

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

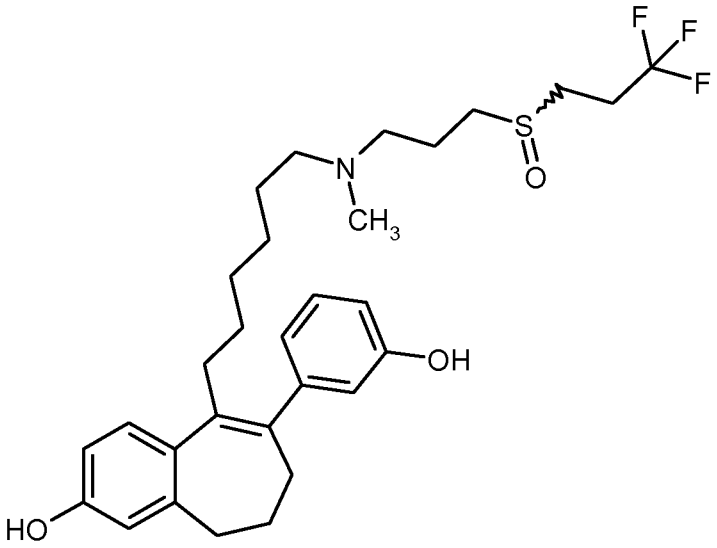


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 191 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 und Chiralpak IA (5µ, 250 x 20 mm, 20 ml/min. Laufmittel: n-Hexan mit 0.1% Diethylamin-Ethanol 80:20) gereinigt. Es fielen 90 mg (30% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.07-1.19 (m, 4H), 1.23 (mc, 2H), 1.34 (mc, 2H), 2.02-2.13 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.58-2.69 (m, 4H), 3.15 (mc, 2H), 3.23 (mc, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.72-6.77 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 55

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

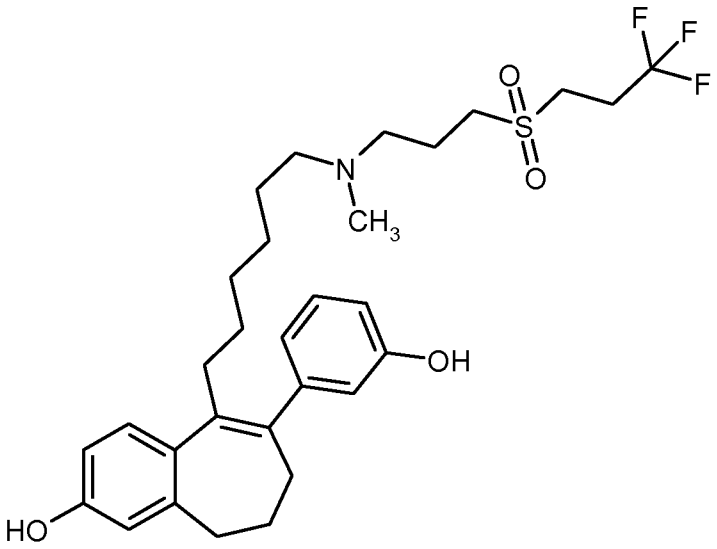


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 146 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 175 mg (66% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.16 (m, 4H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 5H), 2.37 (mc, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2-85-2.96 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.71-6.77 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 56

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



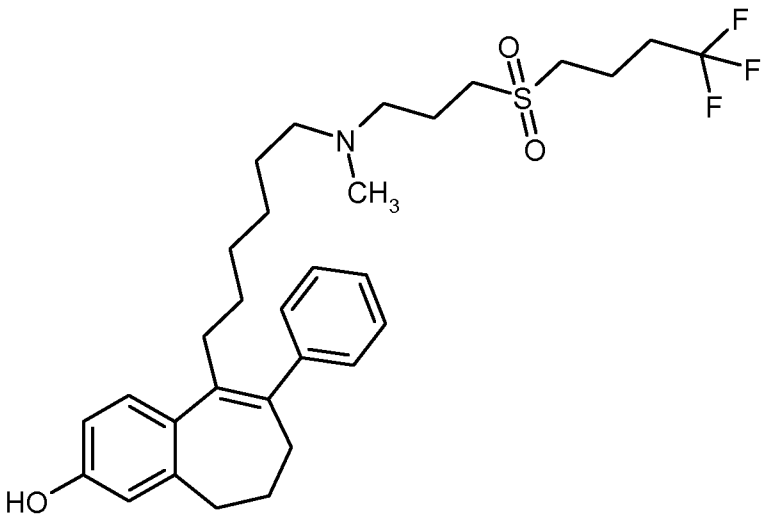
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 157 mg (0.67 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 1 gereinigt. Es fielen 120 mg (44% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.07-1.18 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.31-1.37 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.24 (mc, 2H), 2.37 (mc, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.21 (mc, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.72-6.77 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (t, 1H).

Beispiel 57

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

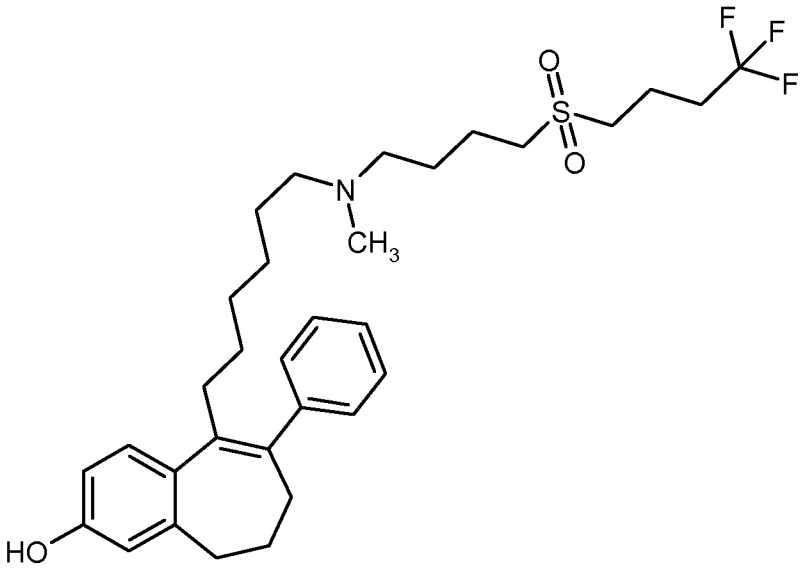


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 185.8 mg (0.75 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 5 und HPLC-Methode 6 gereinigt. Es fielen 77 mg (22% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.94 (mc, 2H), 2.09-2.20 (m, 11H), 2.27-2.41 (m, 6H), 2.64 (mc, 2H), 3.00-3.05 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.33-7.34 (m, 2H).

Beispiel 58

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

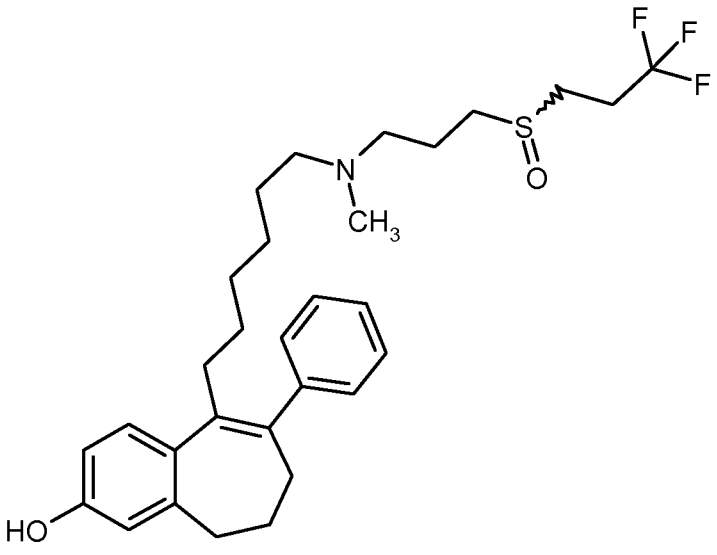


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 229 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 5 und Chiralpak IB (5µ, 150 x 20 mm, 25 ml/min, Laufmittel: Hexan mit 0.1% Diethylamin-Ethanol 90:10) gereinigt. Es fielen 67.8 mg (19% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.07-1.14 (m, 4H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.61 (mc, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.09-2.24 (m, 11H), 2.28-2.40 (m, 6H), 2.63 (mc, 2H), 2.99-3.05 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 59

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

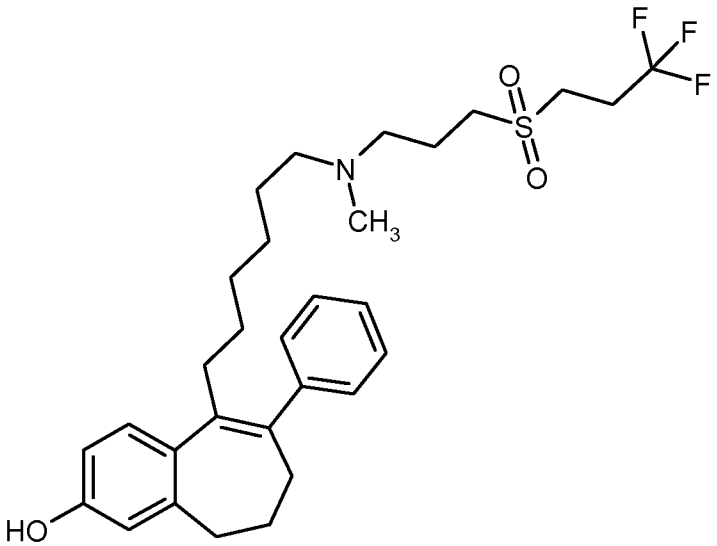


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 190.4 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4 und HPLC-Methode 9 gereinigt. Es fielen 148 mg (44% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.06-1.13 (m, 4H), 1.17-1.26 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 9H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 4H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 60

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

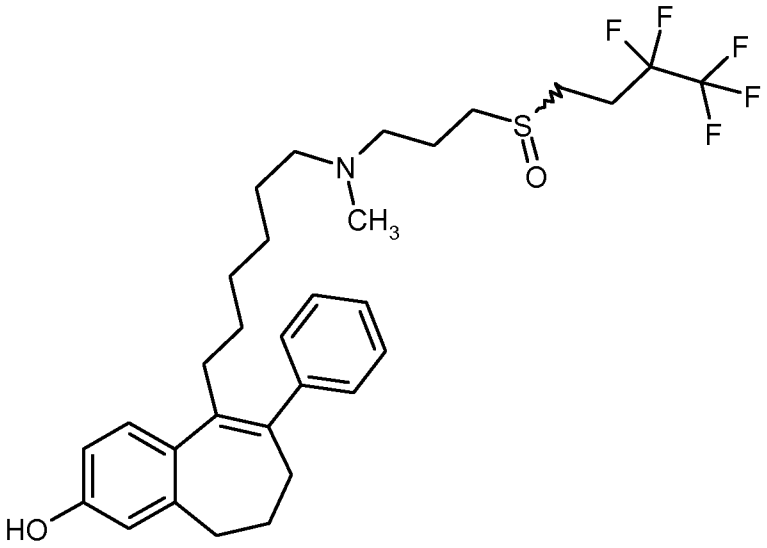


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 204 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4 gereinigt. Es fielen 160 mg (46% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.14 (m, 4H), 1.16-1.23 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 2.00 (mc, 2H), 2.07-2.14 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.60-2.72 (m, 4H), 3.09 (mc, 2H), 3.18 (mc, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 61

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

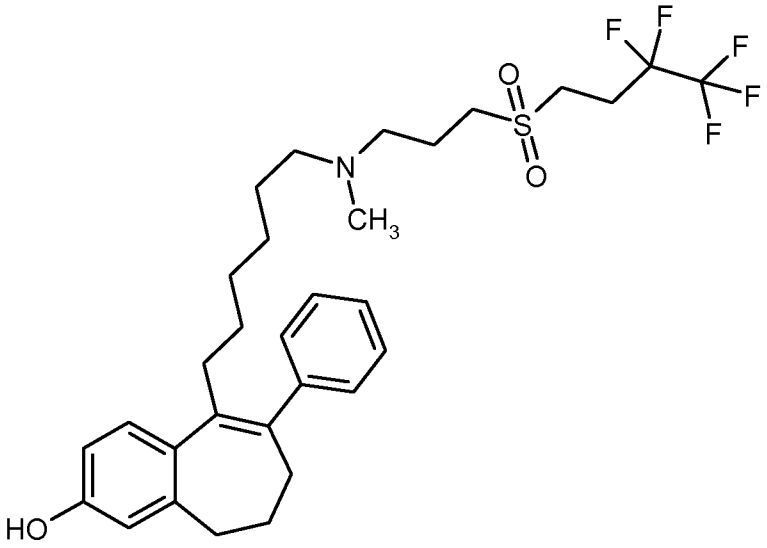


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 187.4 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4 gereinigt. Es fielen 103 mg (35% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05 (mc, 2H), 1.14 (mc, 2H), 1.19-1.33 (m, 4H), 2.05-2.19 (m, 6H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 5H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.69-3.04 (m, 6H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 62

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

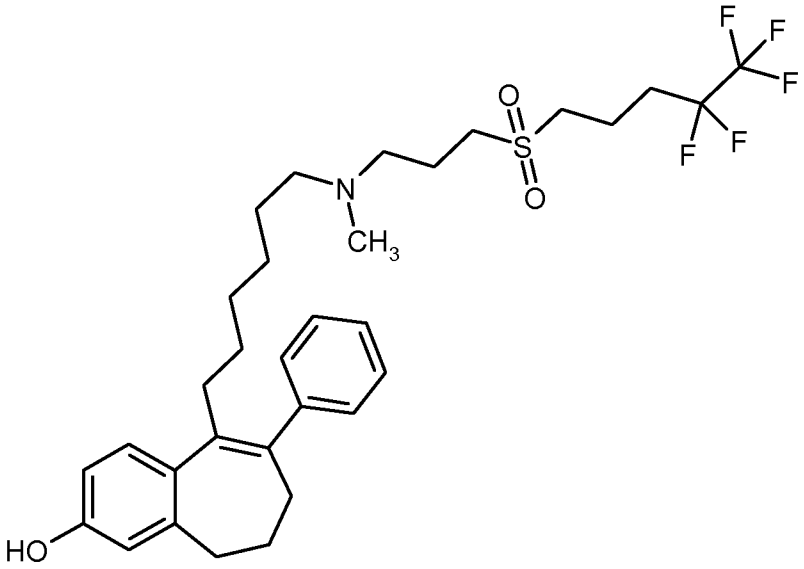


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 199 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 4 gereinigt. Es fielen 85 mg (28% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.21 (mc, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 6H), 2.26-2.32 (m, 5H), 2.39 (t, 2H), 2.58-2.69 (m, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.24 (mc, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 63

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

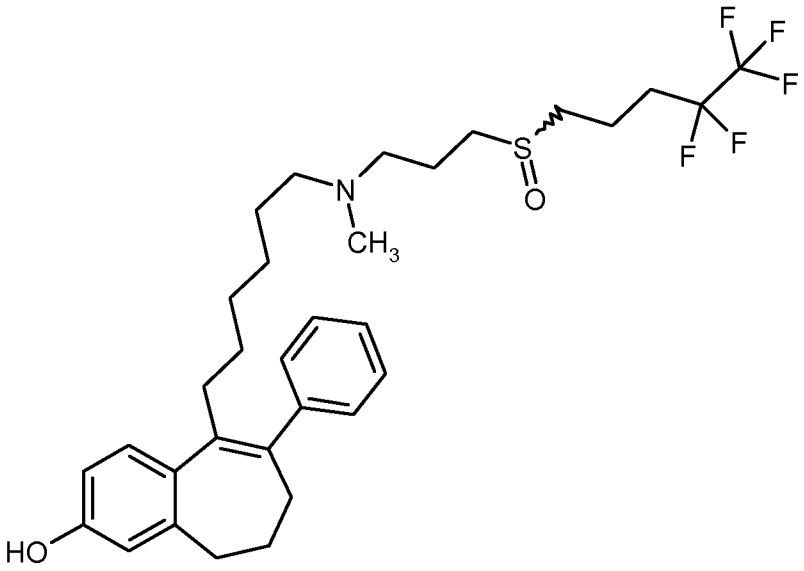


240 mg (0.60 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 250 mg (0.84 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 9 gereinigt. Es fielen 188 mg (51% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.29 (m, 4H), 1.95 (mc, 2H), 2.08-2.15 (m, 7H), 2.15-2.32 (m, 6H), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 64

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

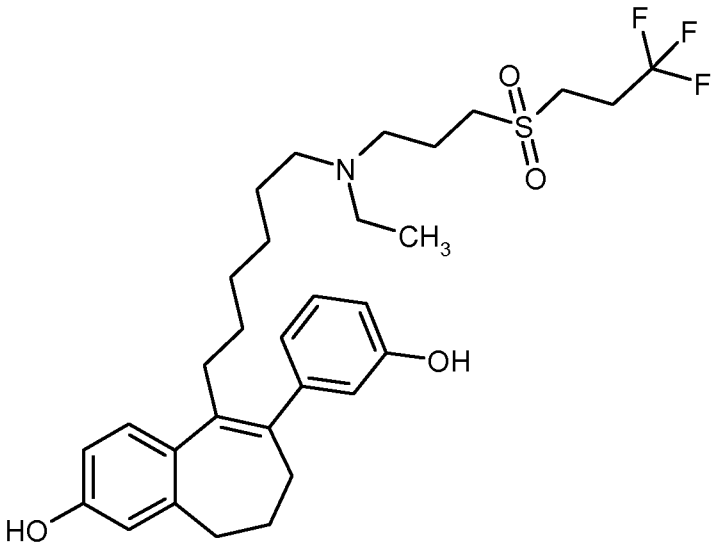


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 247 mg (0.88 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 6 gereinigt. Es fielen 193 mg (51% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d$_1$): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.15-1.26 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 13H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.69-2.85 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H).

Beispiel 65

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



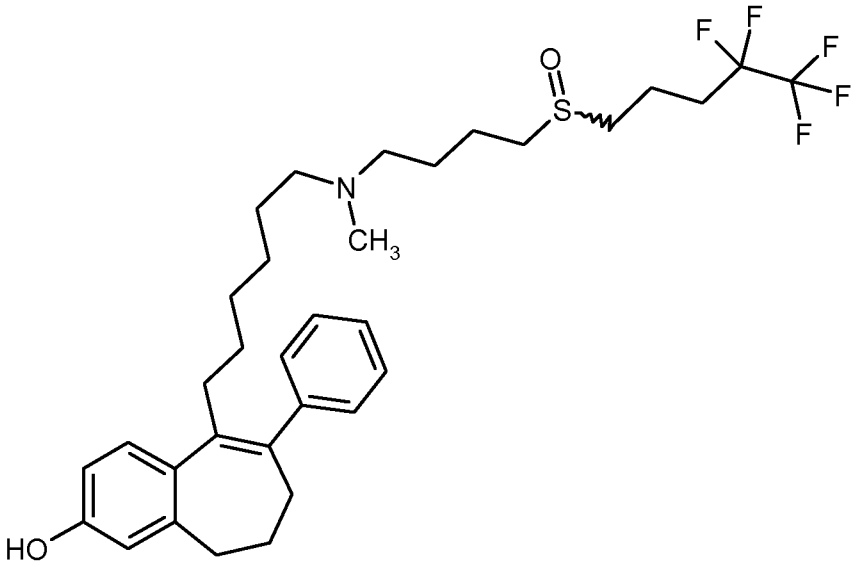
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 166.7 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 10 gereinigt. Es fielen 100 mg (36% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.17 (m, 7H), 1.21 (mc, 2H), 1.42 (mc, 2H), 2.04-2.16 (m, 6H), 2.37 (t, 2H), 2.50 (mc, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.65-2.82 (m, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.23 (mc, 2H) 6.70 (d, 1H), 6.71-6.76 (m, 3H), 6.79 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 66

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

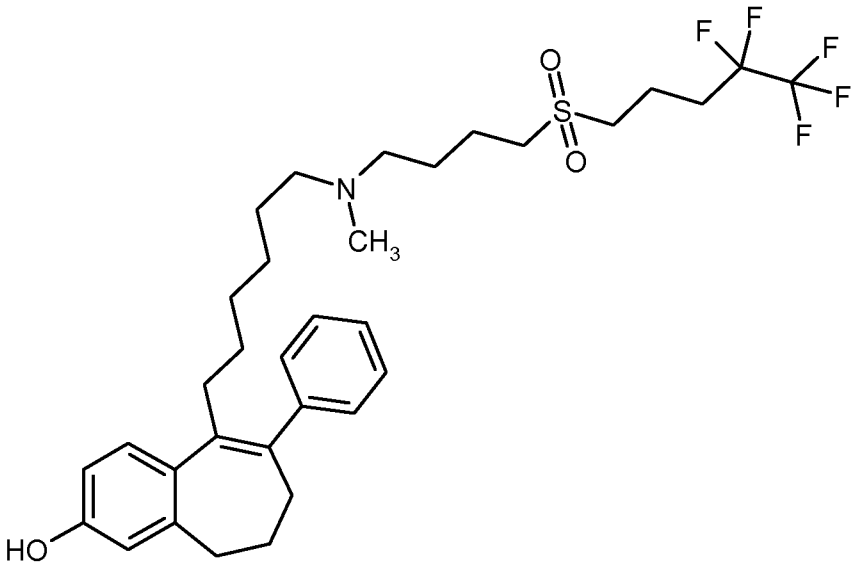


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 207 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 254 mg (78% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.12 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 4H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 4H), 2.08-2.32 (m, 8H), 2.39 (t, 2H), 2.46-2.55 (m, 5H), 2.59-2.69 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H).

Beispiel 67

9-[6-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

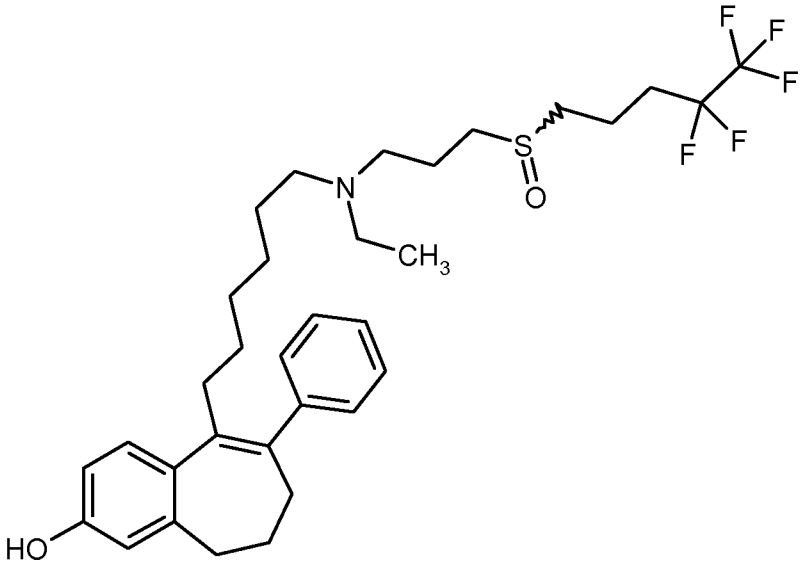


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.70 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 231 mg (73% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.14 (m, 4H), 1.16-1.24 (m, 2H), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.73 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.06-2.14 (m, 4H), 2-15-2.32 (m, 4H), 2.33-2.41 (m, 7H), 2.55 (t, 2H), 2.62 (mc, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 68

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



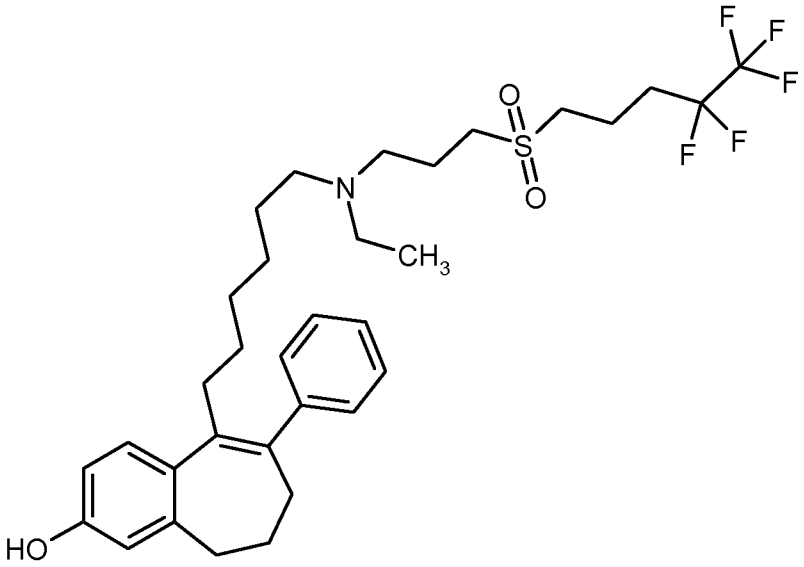
200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 207 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 121 mg (38% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.07 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 5H), 1.21-1.30 (m, 4H), 2.07-2.32 (m, 10H), 2.37-2.45 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 69

9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

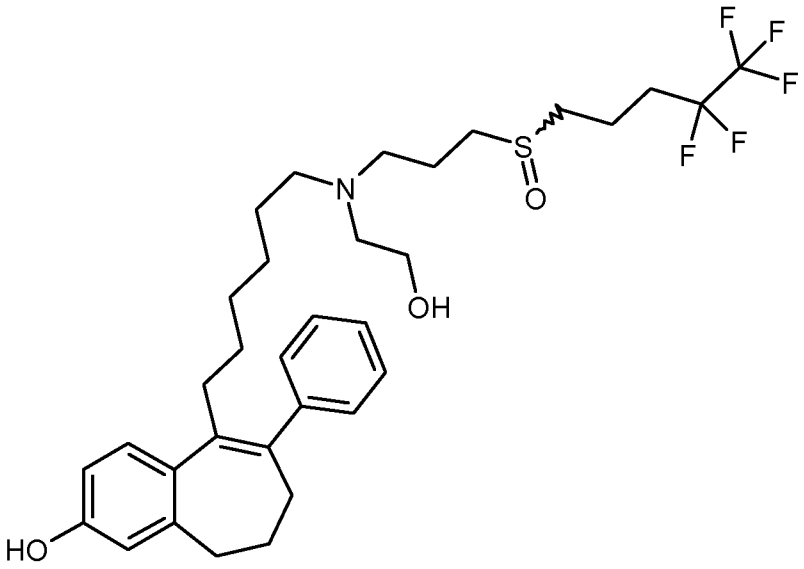


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 141 mg (45% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 0.95 (t, 3H), 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.25 (m, 4H), 1.91 (mc, 2H), 2.08-2.32 (m, 10H), 2.37 (t, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.64 (mc, 2H), 3.01-3.07 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 70

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

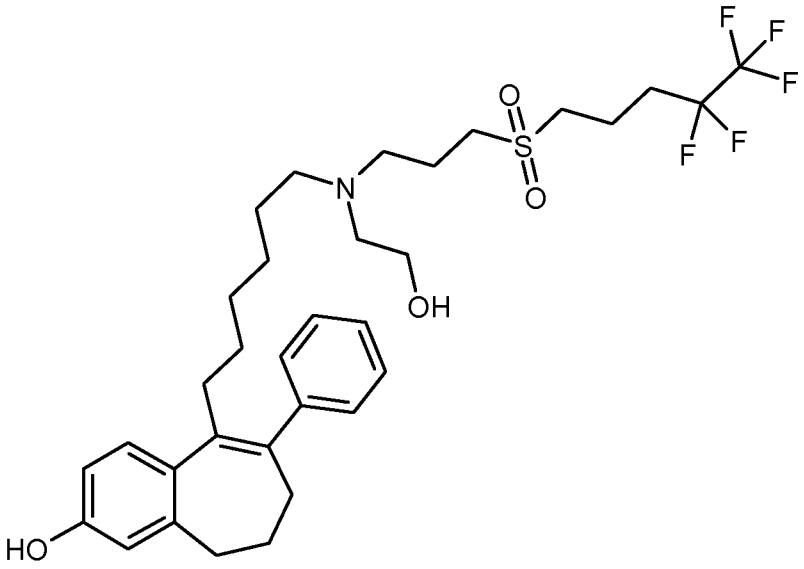


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 90.6 mg (28% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.08 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 4H), 2.03-2.32 (m, 10H), 2.36-2.42 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 7H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 71

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

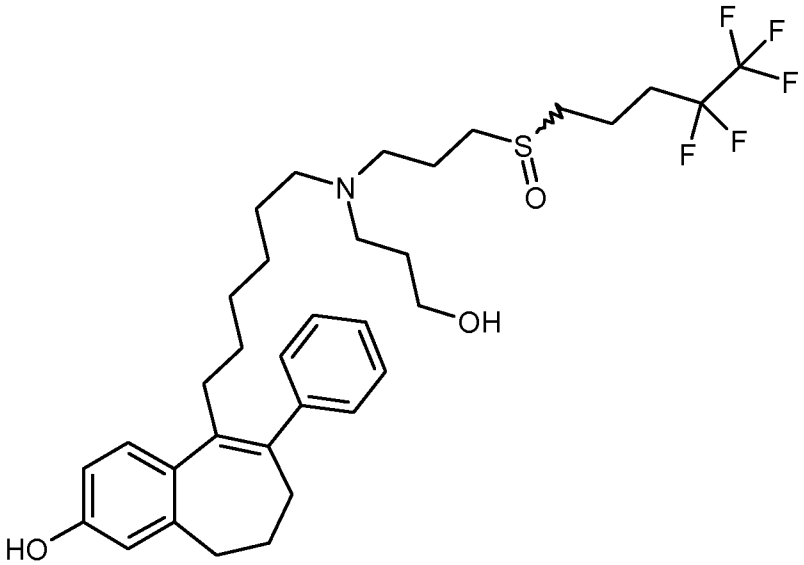


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 229.5 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 95.8 mg (29% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.15 (m, 4H), 1.16-1.31 (m, 4H), 2.03-2.46 (m, 14H), 2.64 (mc, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.03-3.12 (m, 4H), 3.65 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 72

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

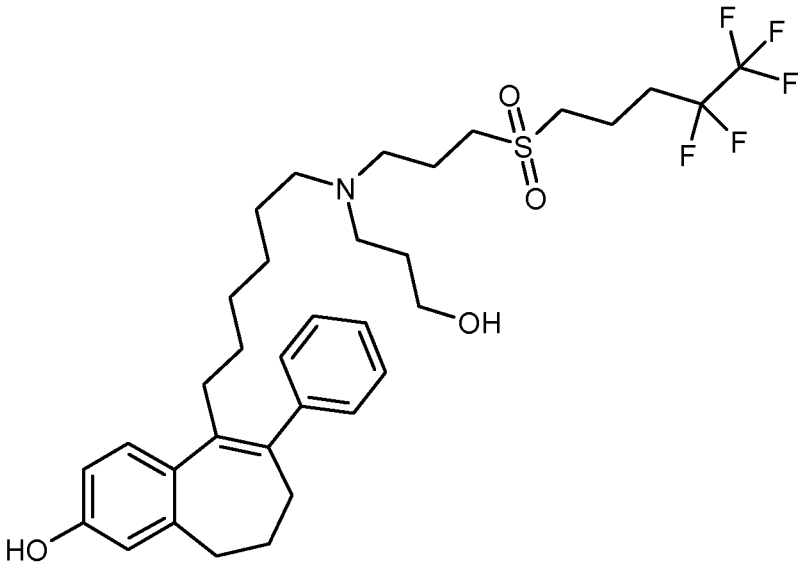


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 218.3 mg (0.67 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 147.5 mg (45% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.03-1.18 (m, 4H), 1.19-1.28 (m, 4H), 1.77 (mc, 2H), 2.05-2.32 (m, 10H), 2.36-2.45 (m, 4H), 2.63 (mc, 2H), 2.72-2.90 (m, 8H), 3.74 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 73

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

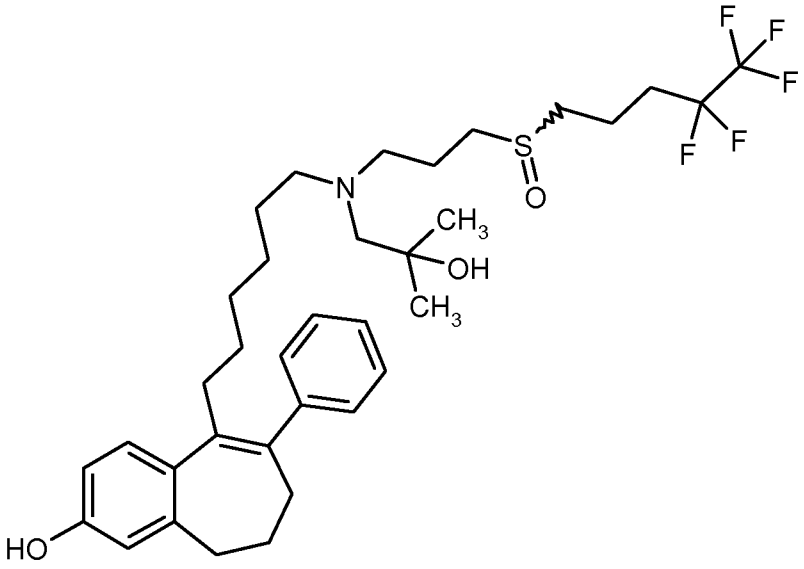


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 239.3 mg (0.70 mmol) 3-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 137.4 mg (42% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.70 (mc, 2H), 2.01-2.42 (m, 14H), 2.58-2.71 (m, 6H), 3.04 (mc, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 74

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}
-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

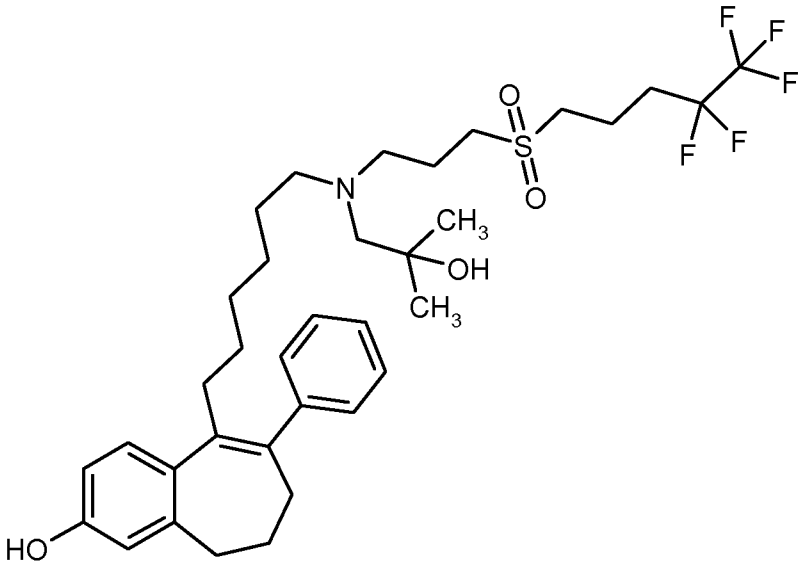


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 305.9 mg (0.90mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 88.4 mg (27% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.15 (m, 4H), 1.16-1.26 (m, 10H), 2.02 (mc, 2H), 2.08-2.32 (m, 8H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 5H), 2.84-2.90 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H).

Beispiel 75

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

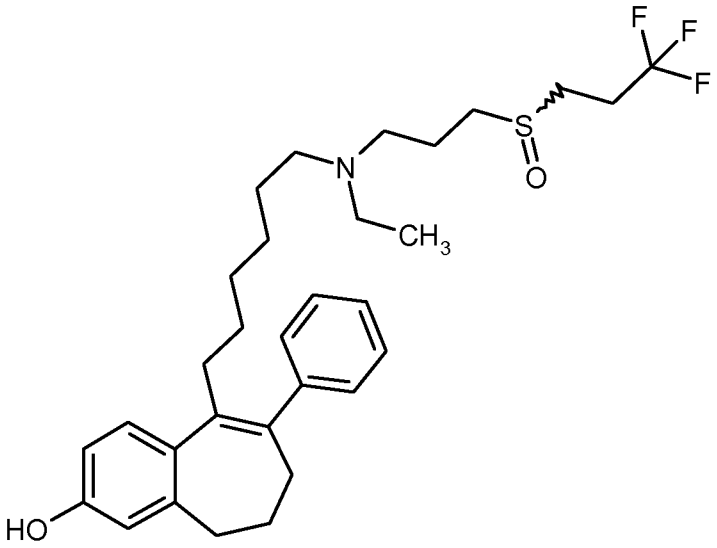


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 213.6 mg (0.60mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 42.6 mg (12% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.30 (m, 14H), 1.96 (mc, 2H), 2.08-2.43 (m, 14H), 2.59-2.68 (m, 4H), 2.98-3.09 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 76

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

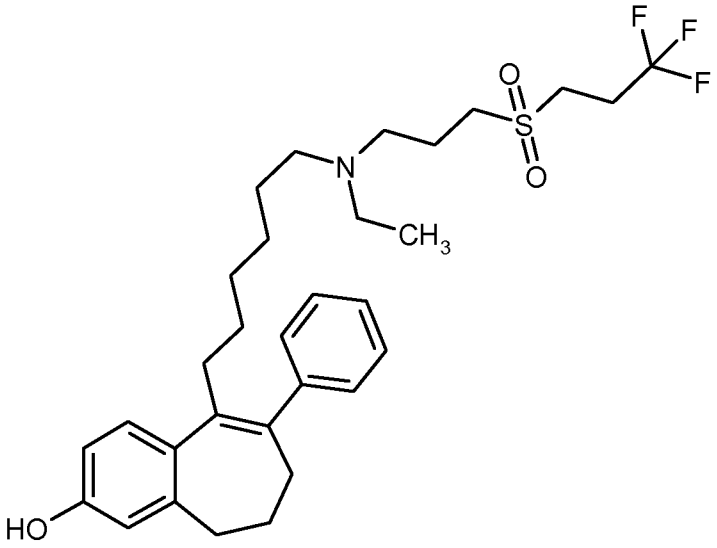


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 162.1 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 176 mg (63% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.00-1.18 (m, 7H), 1.19-1.34 (m, 4H), 2.04-2.22 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.45 (mc, 2H), 2.57-2.70 (m, 4H), 2.76-3.01 (m, 8H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 77

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

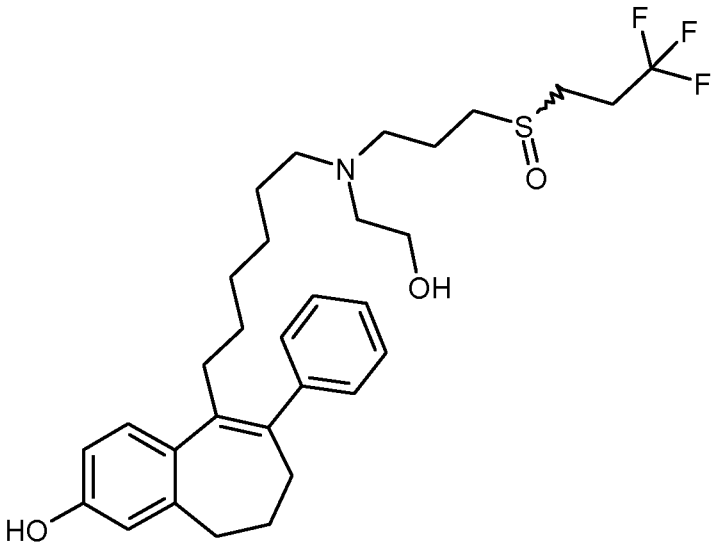


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 173.4 mg (0.70 mmol) *N*-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 185 mg (65% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.00-1.36 (m, 11H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.22 (mc, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.53 (mc, 2H), 2.60-2.76 (m, 4H), 2.88 (q, 2H), 2.93 (mc, 2H), 3.18-3.29 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H).

Beispiel 78

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

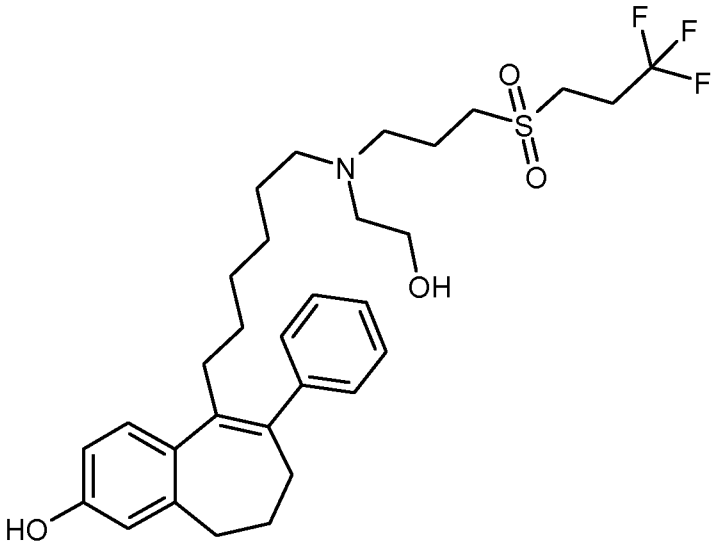


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 173.4 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 176 mg (61% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.35 (m, 8H), 2.06-2.25 (m, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.51 (mc, 2H), 2.59-2.71 (m, 4H), 2.78-3.01 (m, 8H), 3.76 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 79

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

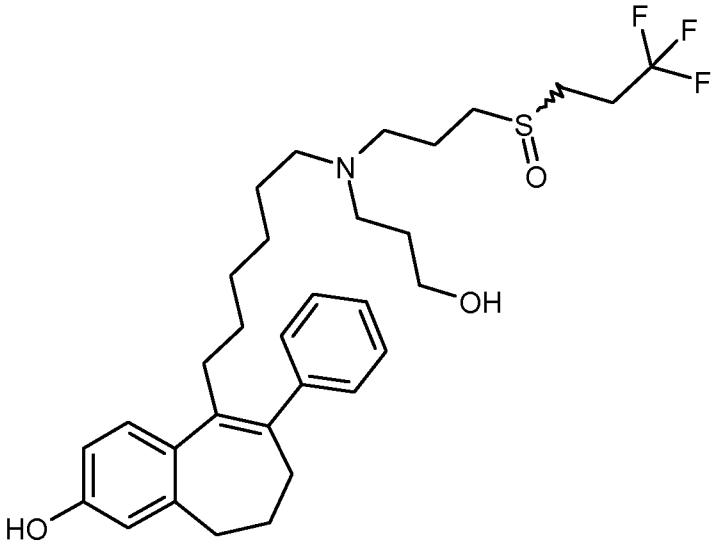


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 184.6 mg (0.70 mmol) 2-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 136.5 mg (47% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.35 (m, 8H), 2.06-2.19 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.51 (mc, 2H), 2.58-2.76 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.24 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 80

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

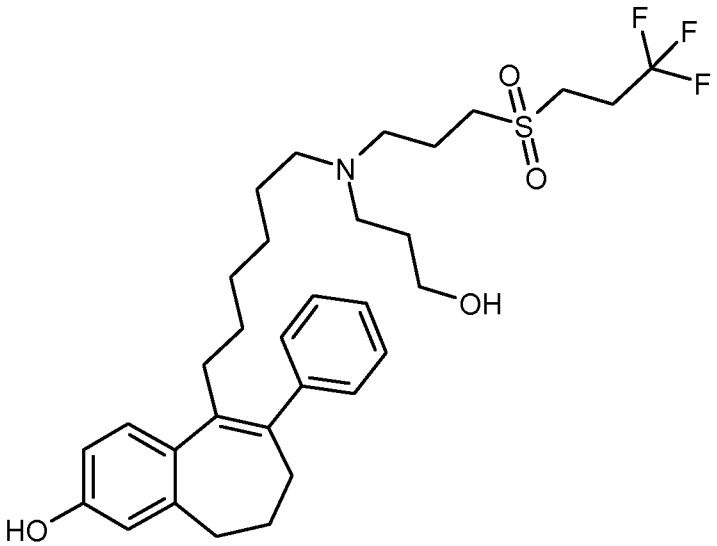


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 183.2 mg (0.70 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 135.6 mg (46% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.16 (m, 4H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.72 (mc, 2H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.30-2.42 (m, 4H), 2.56-2.83 (m, 10H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 81

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

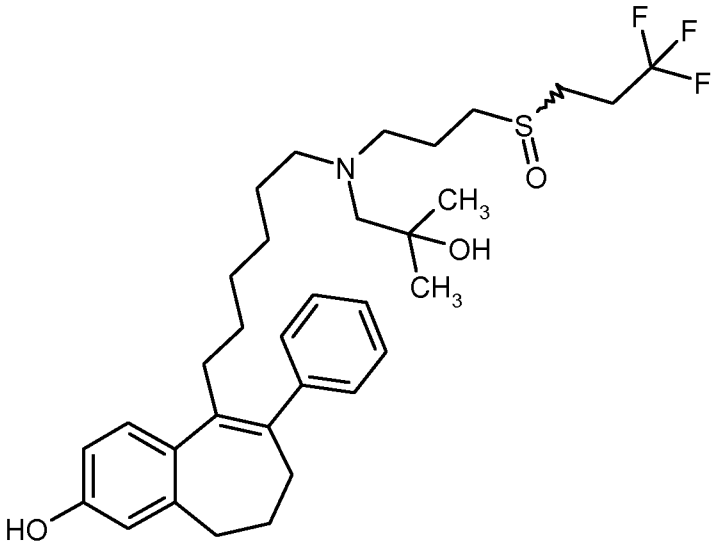


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 194.4 mg (0.70 mmol) 3-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 115 mg (39% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.17 (m, 4H), 1.18-1.32 (m, 4H), 1.77 (mc, 2H), 2.06-2.20 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.45 (mc, 2H), 2.58-2.86 (m, 8H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (mc, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

Beispiel 82

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

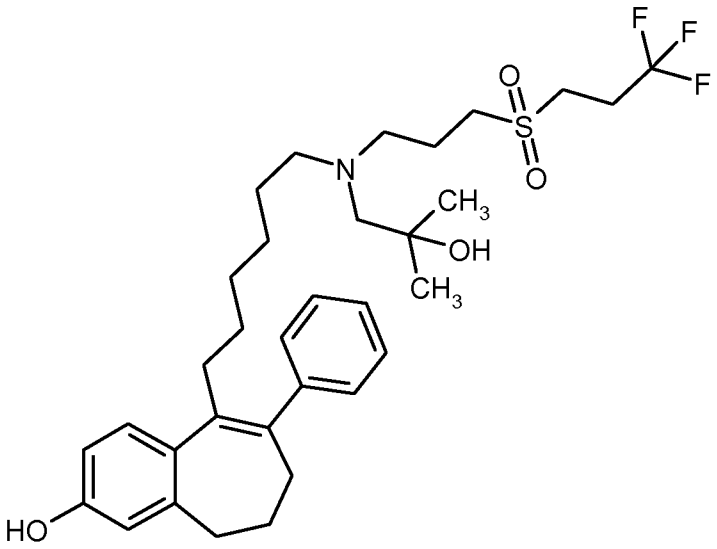


250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 241.3 mg (0.88 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 43.8 mg (12% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.02-1.13 (m, 4H), 1.15-1.29 (m, 4H), 1.99 (mc, 2H), 2.06-2.17 (m, 4H), 2.34-2.47 (m, 6H), 2.58-2.85 (m, 8H), 2.89-2.95 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H).

Beispiel 83

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



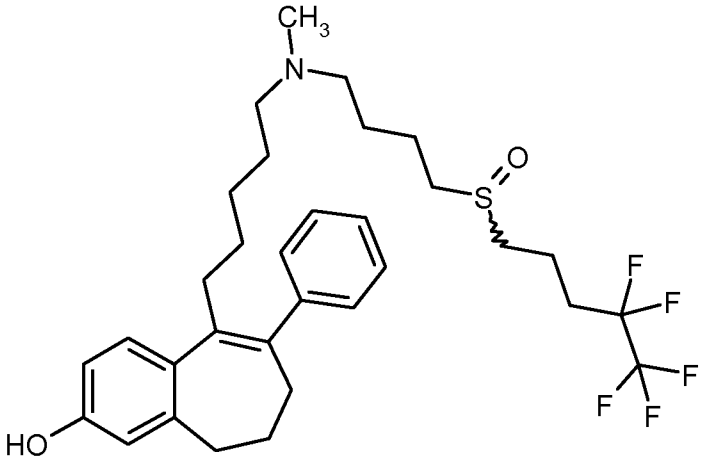
250 mg (0.63 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 255.3 mg (0.88 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-

2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 60.4 mg (16% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.17-1.36 (m, 10H), 2.05-2.17 (m, 6H), 2.38 (t, 2H), 2.49-2.56 (m, 4H), 2.60-2.76 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

Beispiel 84

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

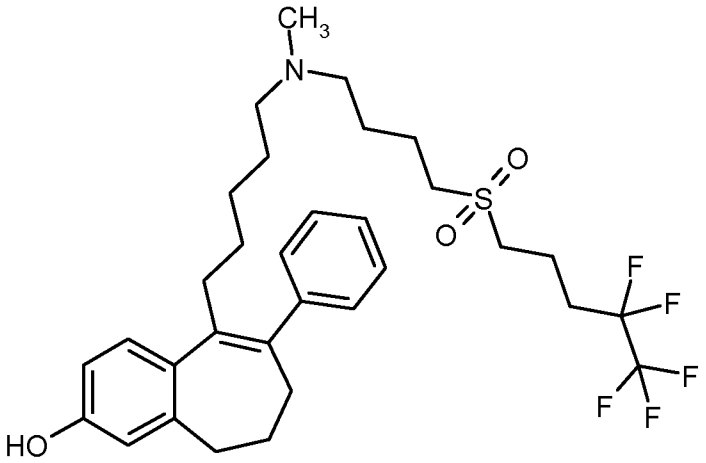


210.8 mg (0.55 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 226.2 mg (0.77 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 287 mg (87% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.07-1.15 (m, 2H), 1.20-1.29 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.69-1.92 (m, 4H), 2.07-2.32 (m, 8H), 2.37-2.51 (m, 7H), 2.59-2.88 (m, 8H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

Beispiel 85

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

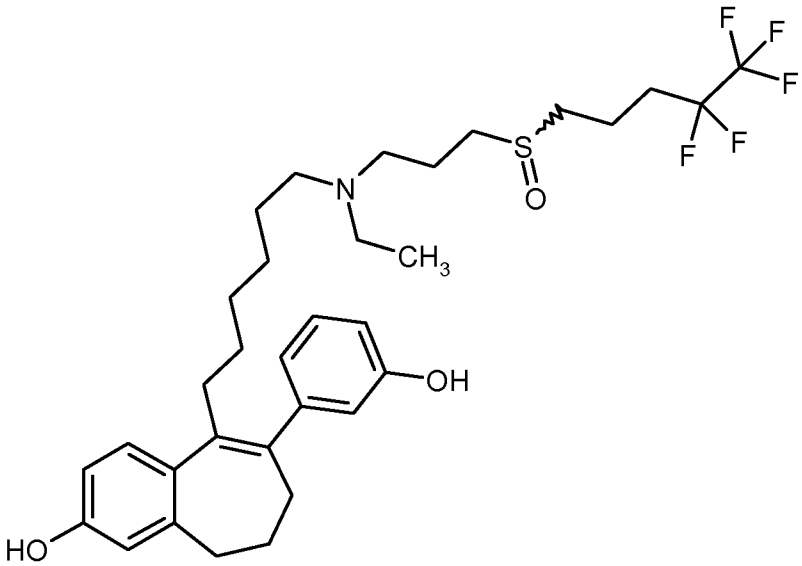


200 mg (0.52 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 226.2 mg (0.73 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 299.6 mg (94% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.07-1.14 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 4H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.55 (mc, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

Beispiel 86

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



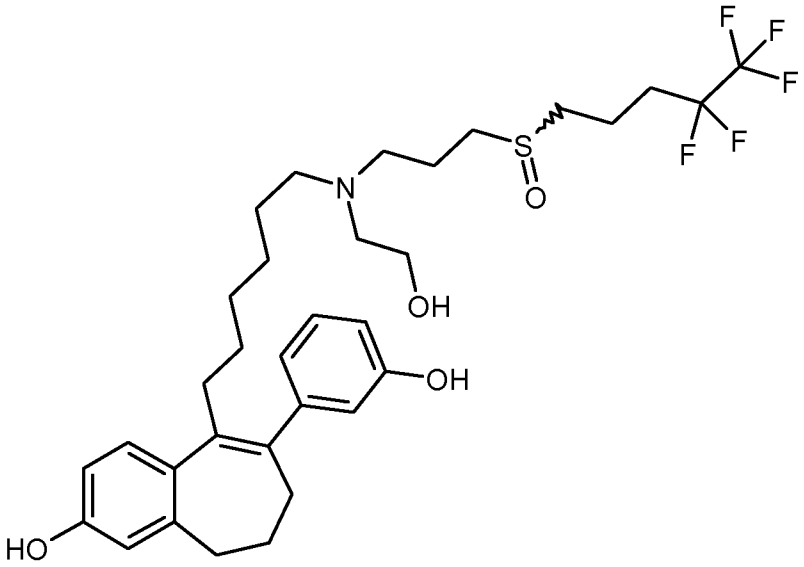
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 199.1 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 164.2 mg (54% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.26 (m, 9H), 1.44-1.53 (m, 2H), 2.05-2.34 (m, 10H), 2.40 (t, 2H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.75-3.05 (m, 8H), 6.67-6.76 (m, 4H), 6.82 (t-br., 1H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Beispiel 87

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



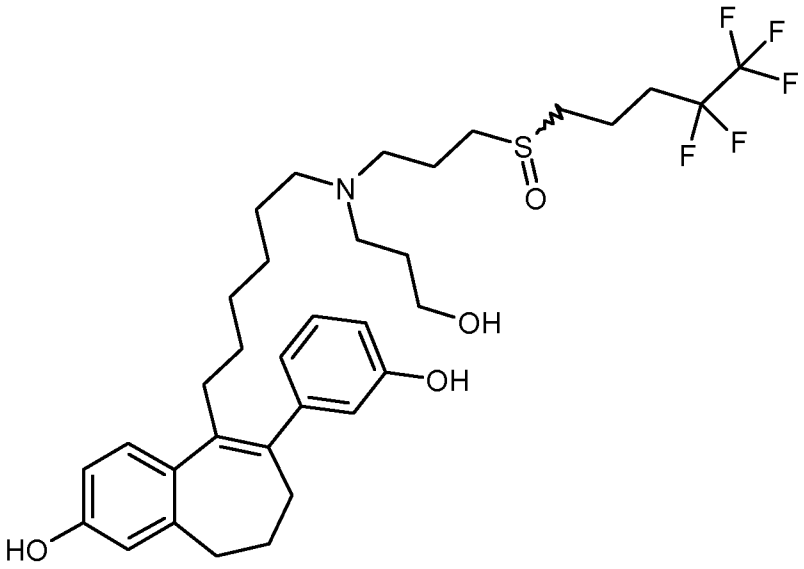
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 209.9 mg (0.67 mmol) 2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol

entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 165.2 mg (53% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.17 (m, 4H), 1.18-1.30 (m, 4H), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.05-2.34 (m, 10H), 2.41 (t, 2H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 8H), 3.76 (t, 2H), 6.69-6.76 (m, 4H), 6.78 (s-br., 1H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Beispiel 88

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

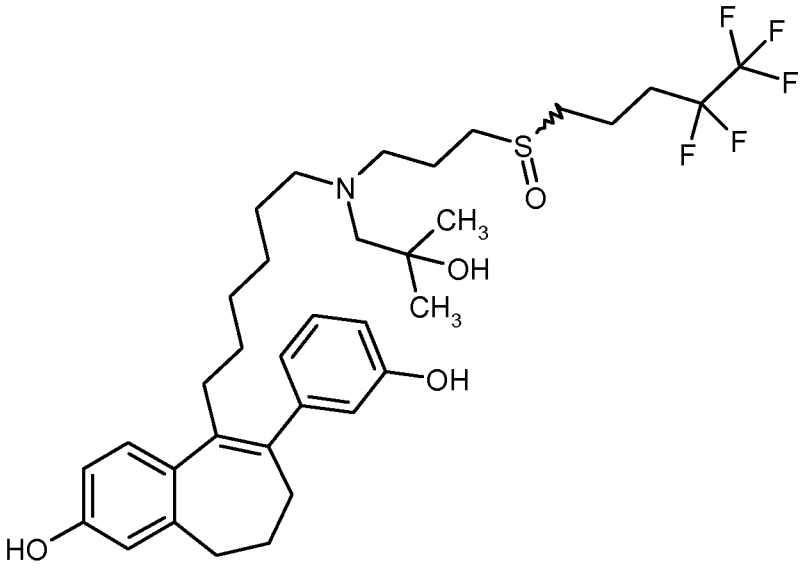


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 209.9 mg (0.65 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 169 mg (53% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.29 (m, 6H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.04-2.33 (m, 10H), 2.40 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.66 (mc, 2H), 2.74-2.90 (m, 4H), 2.92-3.07 (m, 4H), 3.79 (t, 2H), 6.67-6.77 (m, 4H), 6.80 (s-br., 1H), 7.13-7.22 (m, 2H).

Beispiel 89

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

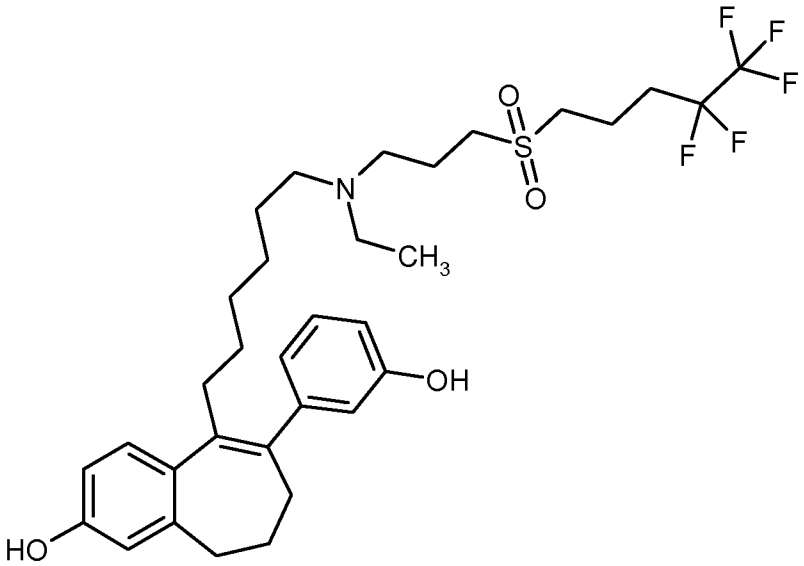


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 228.8 mg (0.67 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol
entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 54 mg (17% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.07 (m, 2H), 1.12 (mc, 2H), 1.18-1.24 (m, 8H), 1.35 (mc, 2H), 2.02-2.32 (m,10H), 2.41 (mc, 2H), 2.46-2.57 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.70-2.90 (m, 6H), 6.70-6.76 (m, 4H), 6.77 (t, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H).

Beispiel 90

9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

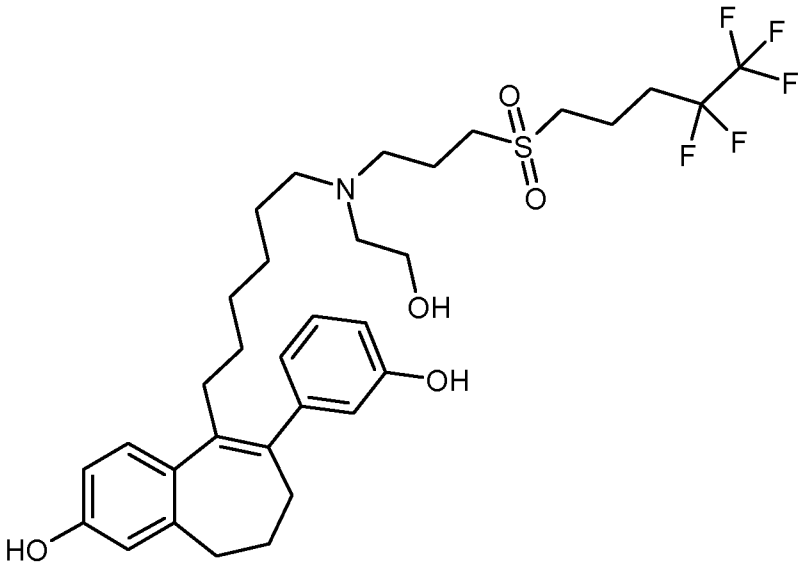


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 209.9 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 153 mg (49% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 0.98-1.30 (m, 9H), 1.57 (mc, 2H), 2.02-2.14 (m, 4H), 2.15-2.41 (m, 8H), 2.57 (t, 2H), 2.77 (mc, 2H), 3.04-3.23 (m, 8H), 6.66-6.76 (m, 4H), 6.82 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H).

Beispiel 91

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

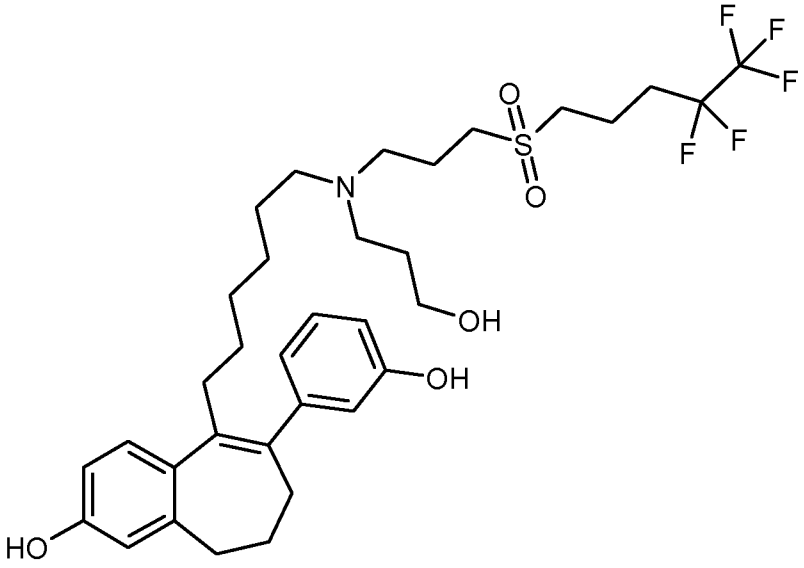


140 mg (0.34 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 154.5 mg (0.47 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 63.9 mg (29% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.99-1.09 (m, 4H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.73 (mc, 2H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.36-2.43 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 3.09 (mc, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.61-6.67 (m, 5H), 7.10-7.15 (m, 2H), 9.28 (s-br., 1H), 9.31 (s-br., 1H).

Beispiel 92

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

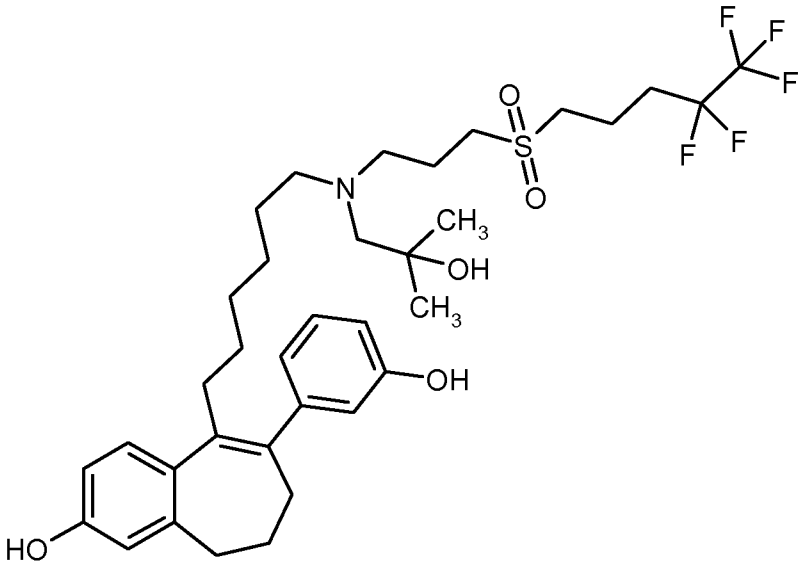


140 mg (0.34 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 161.1 mg (0.47 mmol) 3-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 82.9 mg (36% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98-1.16 (m, 6H), 1.21 (mc, 2H), 1.48 (mc, 2H), 1.74 (mc, 2H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.30-2.46 (m, 8H), 2.53 (mc, 2H), 3.08 (mc, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.60-6.67 (m, 5H), 7.07-7.16 (m, 2H), 9.30 (s-br., 2H).

Beispiel 93

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

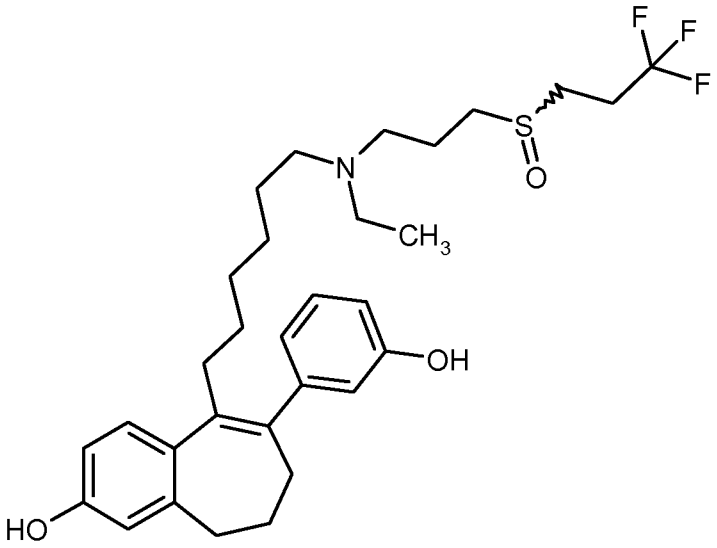


100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.7 mg (0.29 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol
entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 14 mg (8% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.31 (m, 12H), 1.42 (mc, 2H), 2.04-2.42 (m, 12H), 2.56-2.69 (m, 6H), 2.91 (t, 2H), 3.10 (mc, 4H), 6.70-6.78 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 94

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

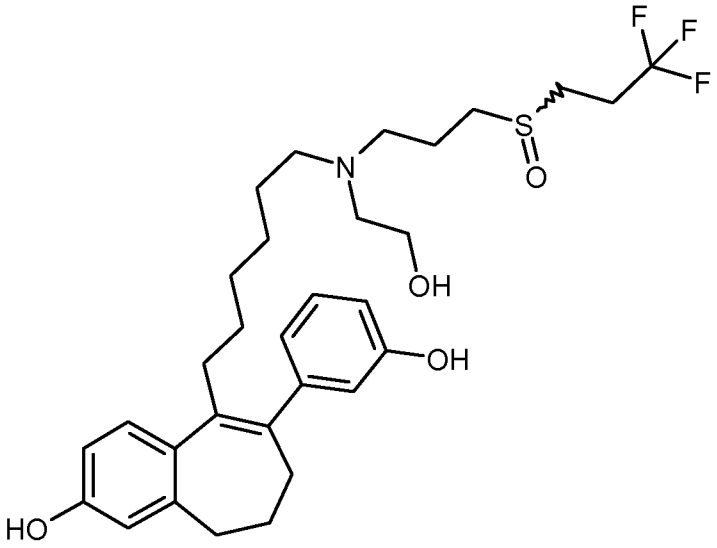


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 155.9 mg (0.67 mmol) *N*-Ethyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 8, HPLC-Methode 7 und HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 128 mg (47% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.90 (t, 3H), 1.00-1.16 (m, 6H), 1.21 (mc, 2H), 1.70 (mc, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.37-2.44 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 3H), 2.75-2.84 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 6.61-6.67 (m, 5H), 7.10-7.16 (m, 2H).

Beispiel 95

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



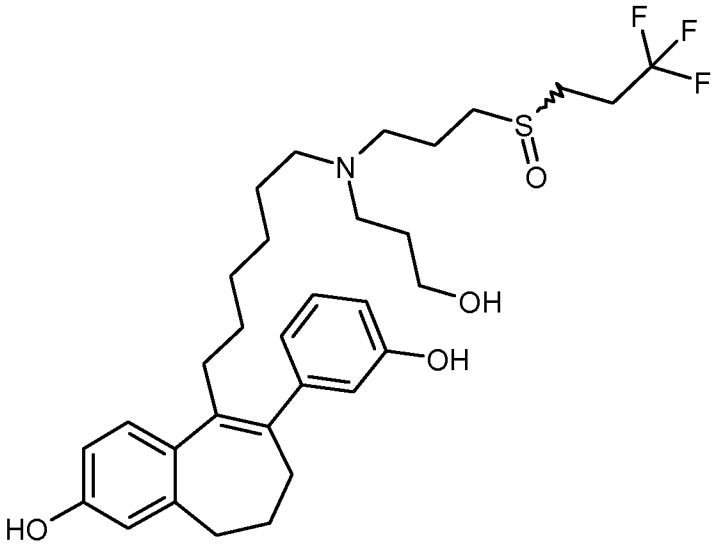
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 166.7 mg (0.67 mmol) 2-({3-[(*RS*)-(3,3,3-

Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 136 mg (49% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.99-1.16 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.59-2.73 (m, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.38 (t, 2H), 4.27 (s-br., 1H), 6.60-6.67 (m, 5H), 7.10-7.16 (m, 2H), 9.28 (s-br., 1H), 9.32 (s-br., 1H).

Beispiel 96

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

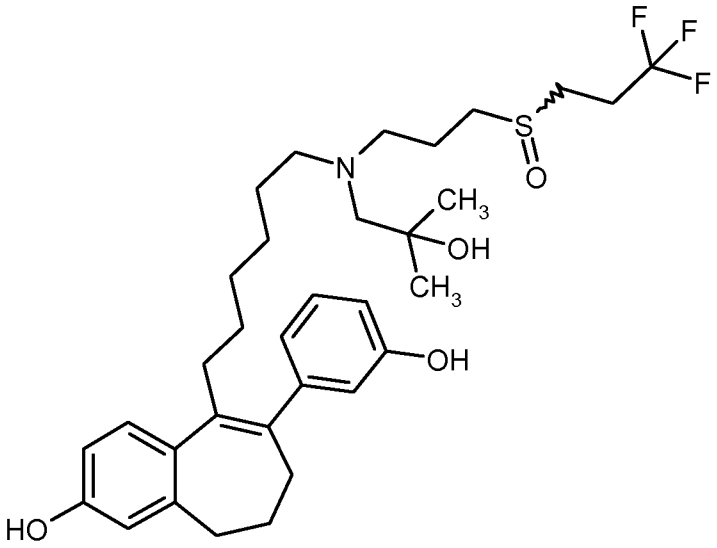


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 176.1 mg (0.67 mmol) 3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 130 mg (45% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.91-1.24 (m, 8H), 1.44 (mc, 2H), 1.67 (mc, 2H), 1.86-2.04 (m, 4H), 2.16-2.42 (m, 8H), 2.54-2.84 (m, 5H), 2.98 (ddd, 1H), 3.35 (t, 2H), 6.56-6.64 (m, 5H), 7.05-7.14 (m, 2H).

Beispiel 97

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



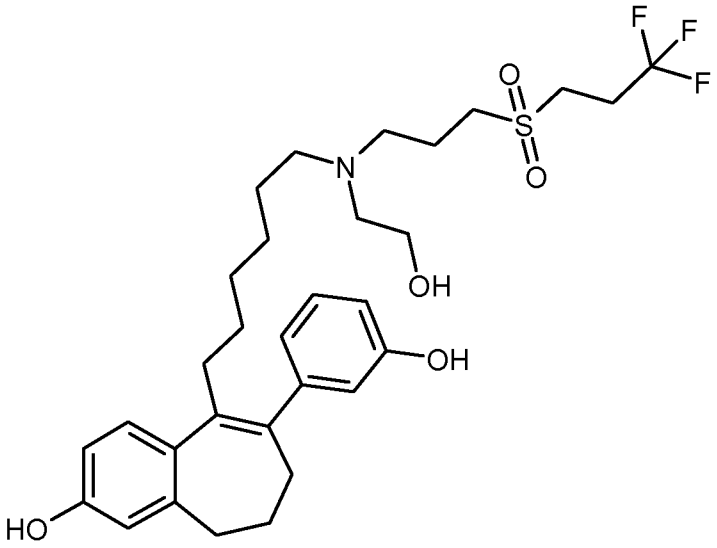
200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 185.6 mg (0.67 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 43 mg (15% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.01-1.07 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 8H), 1.30-1.37 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.59-2.70 (m, 4H), 2.72-2.81 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

Beispiel 98

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

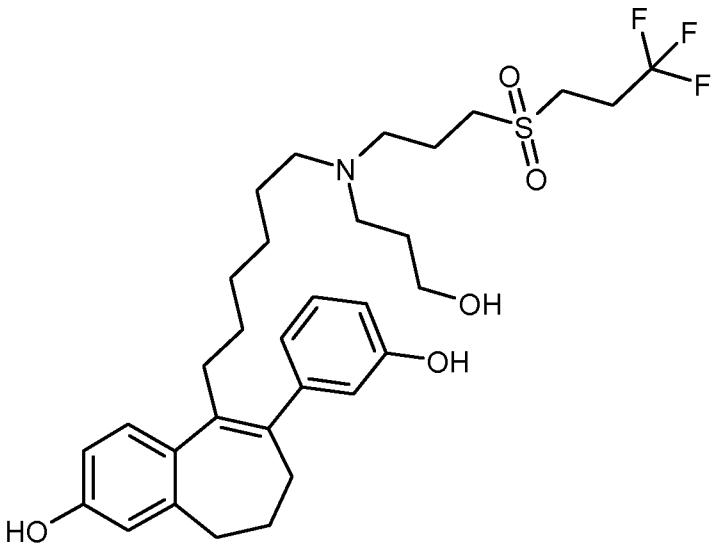


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 177.5 mg (0.67 mmol) 2-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 136 mg (49% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98-1.16 (m, 6H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.58-2.73 (m, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.00 (ddd, 1H), 3.38 (t, 2H), 4.27 (s-br., 1H), 6.60-6.67 (m, 5H), 7.09-7.16 (m, 2H), 9.28 (s-br., 1H), 9.32 (s-br., 1H).

Beispiel 99

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

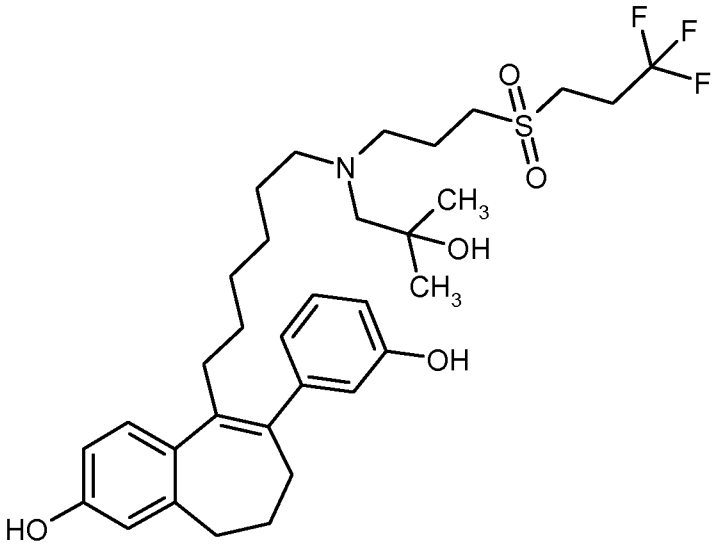


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 186.9 mg (0.67 mmol) 3-({3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-1-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 134 mg (45% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.92-1.25 (m, 8H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.16-2.43 (m, 8H), 2.59-2.78 (m, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.32-3.40 (m, 4H), 6.56-6.66 (m, 5H), 7.04-7.15 (m, 2H).

Beispiel 100

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

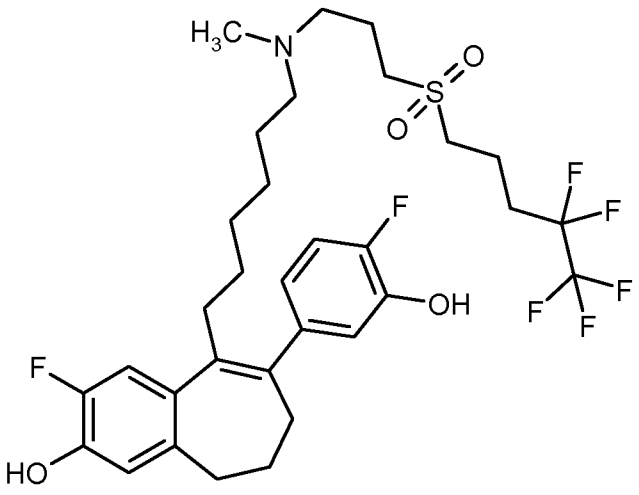


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 196.4 mg (0.67 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Anschließend wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 20.7 mg (7% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (600 MHz, Cloroform-d_1): δ = 1.05-1.32 (m, 14H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 4H), 2.36-2.44 (m, 6H), 2.60-2.74 (m, 6H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.70-6.77 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H).

Beispiel 101

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



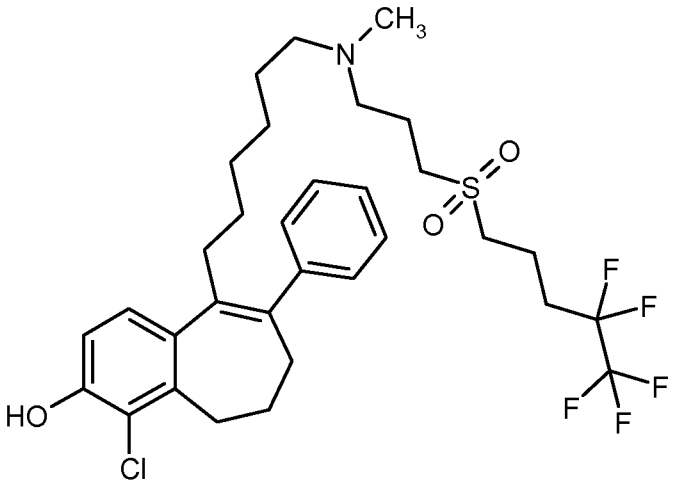
130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 119.9 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-

pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 20 mg (10% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.26 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 8H), 2.40-2.58 (m, 7H), 2.77 (t, 2H), 3.10-3.21 (m, 4H), 6.63 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H).

Beispiel 102

4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

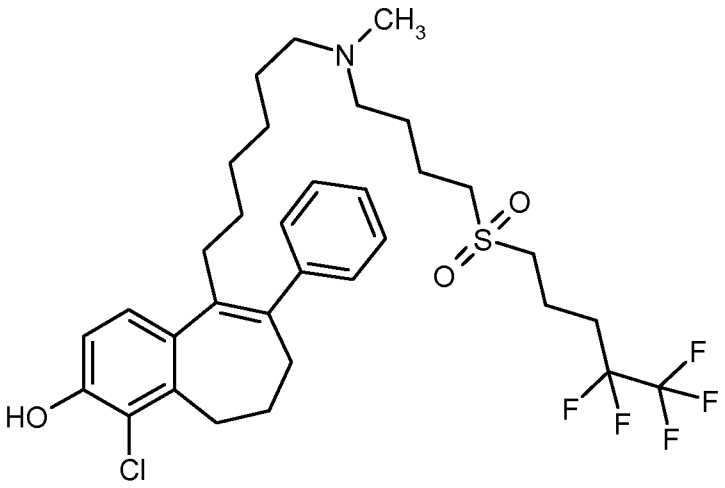


340 mg (0.78 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 326.2 mg (1.10 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es fielen 271 mg (53% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.92-1.25 (m, 8H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 9H), 2.11 (t, 2H), 2.25-2.40 (m, 6H), 2.79 (mc, 2H), 3.04 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 2H).

Beispiel 103

4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

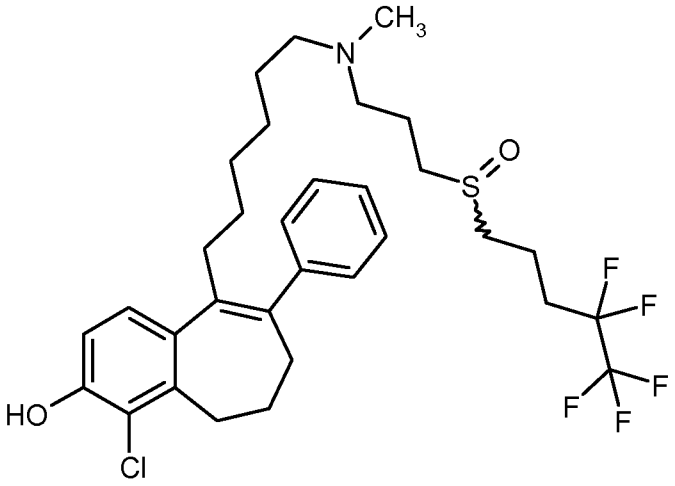


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 200.9 mg (0.65 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es fielen 168.5 mg (55% d. Th.) Produkt an.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.07-1.26 (m, 6H), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.05-2.35 (m, 8H), 2.39 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (mc, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.02-3.10 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

Beispiel 104

4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:

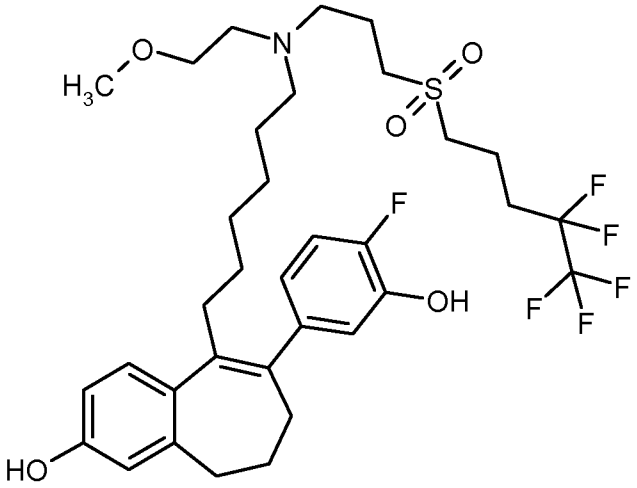


200 mg (0.46 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 181.6 mg (0.65 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es wurden 242.7 mg (83% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.05-1.29 (m, 6H), 1.31-1.43 (m, 2H), 2.02-2.33 (m, 10H), 2.34-2.42 (m, 5H), 2.46 (mc, 2H), 2.65-2.97 (m, 8H), 6.94 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

Beispiel 105

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

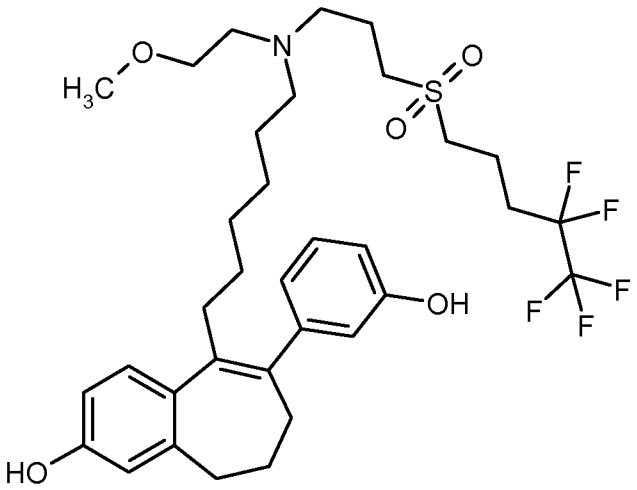


100 mg (0.231 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.5 mg (0.277 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es wurden 13.4 mg (8% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.99-1.23 (m, 6H), 1.38 (mc, 2H), 2.00-2.38 (m, 12H), 2.48-2.61 (m, 4H), 2.78-2.89 (m, 4H), 3.12 (mc, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 6.65 (ddd, 1H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Beispiel 106

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

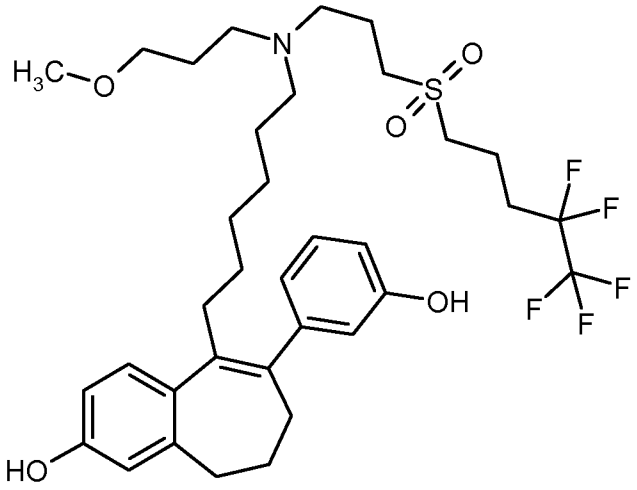


100 mg (0.241 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98.6 mg (0.289 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin
entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 28 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.98-1.23 (m, 6H), 1.41 (mc, 2H), 2.01-2.40 (m, 12H), 2.51-2.65 (m, 4H), 2.92 (mc, 4H), 3.07-3.16 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 6.68-6.75 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 107

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

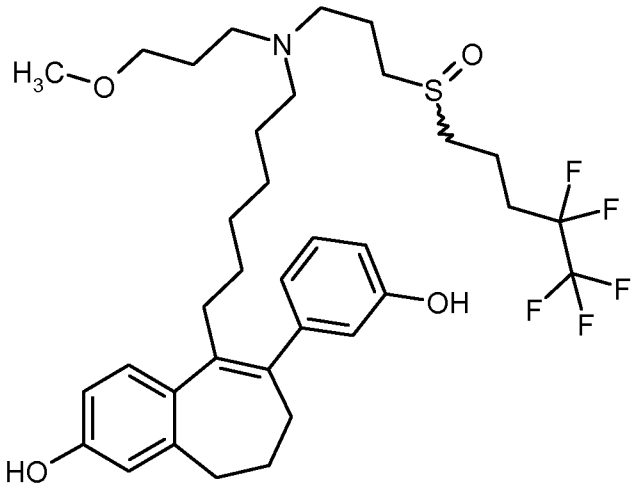


100 mg (0.241 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.7 mg (0.289 mmol) 3-Methoxy-*N*-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}propan-1-amin
entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 51 mg (30% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.96-1.23 (m, 6H), 1.48 (mc, 2H), 1.86 (mc, 2H), 2.02-2.42 (m, 12H), 2.56 (mc, 2H), 2.66 (mc, 2H), 2.94 (mc, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 6.68-6.75 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (t, 1H).

Beispiel 108

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol:



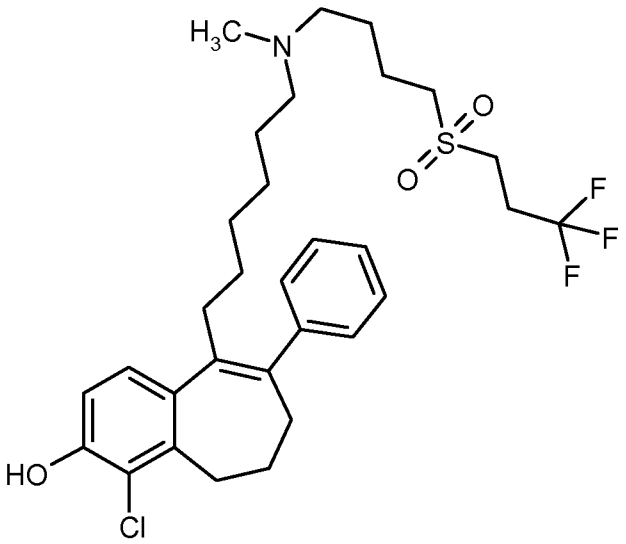
150 mg (0.36 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 147.1 mg (0.43 mmol) 3-Methoxy-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt.

Es wurde mittels HPLC-Methode 11 gereinigt. Es wurden 50 mg (20% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.96-1.35 (m, 8H), 1.71 (mc, 2H), 1.88-2.44 (m, 14H), 2.51-2.67 (m, 6H), 2.69-2.90 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 6.67-6.79 (m, 5H), 7.11-7.22 (m, 2H).

Beispiel 109

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

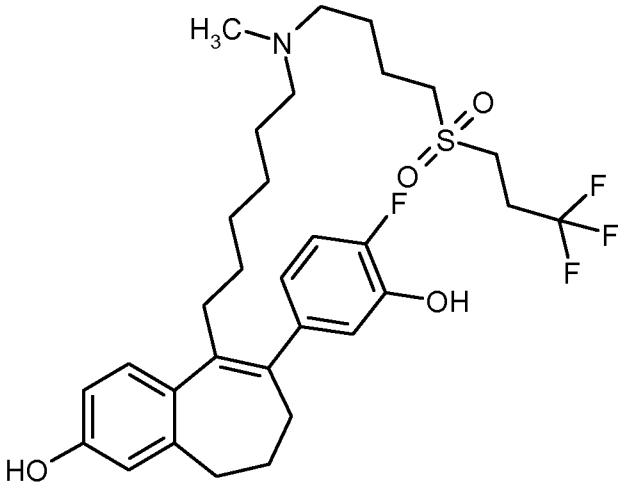


150 mg (0.35 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-chlor-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.6 mg (0.41 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 75 mg (36% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.05-1.26 (m, 6H), 1.43 (mc, 2H), 1.81 (quin, 2H), 1.93 (quin, 2H), 2.03-2.17 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (mc, 2H), 2.60-2.74 (m, 4H), 2.89 (mc, 2H), 3.11 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H).

Beispiel 110

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

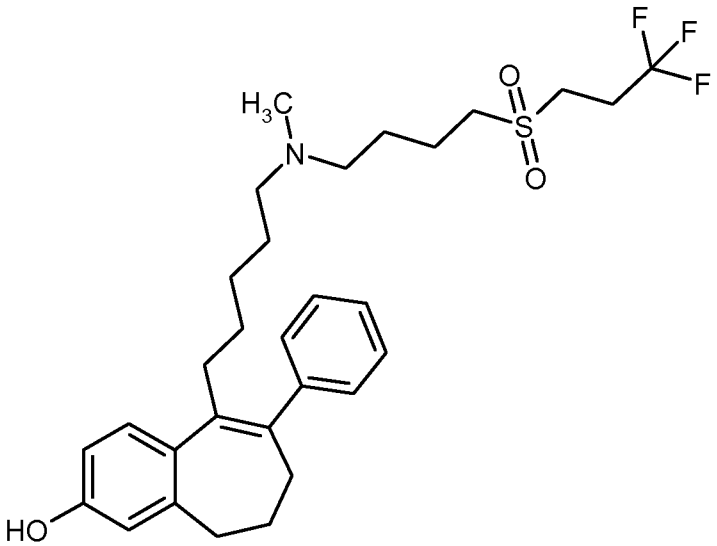


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 89.0 mg (0.36 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 82 mg (46% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.08-1.27 (m, 6H), 1.48 (mc, 2H), 1.74-1.91 (m, 4H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 2.55-2.81 (m, 9H), 2.91 (mc, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 6.60-6.69 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H).

Beispiel 111

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

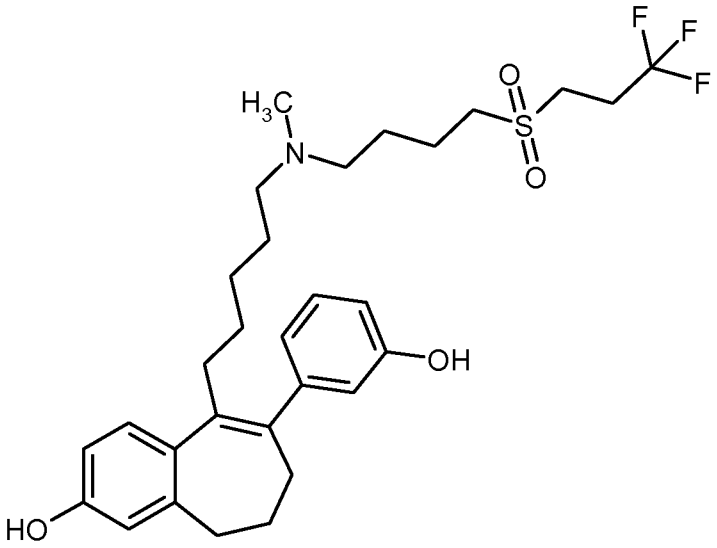


130 mg (0.34 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100.1 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 115 mg (62% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.10 (quin, 2H), 1.22 (quin, 2H), 1.39 (mc, 2H), 1.75 (quin, 2H), 1.88 (quin, 2H), 2.04-2.16 (m, 4H), 2.33-2.49 (m, 7H), 2.54-2.73 (m, 6H), 3.07 (mc, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 6.69-6.76 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 112

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

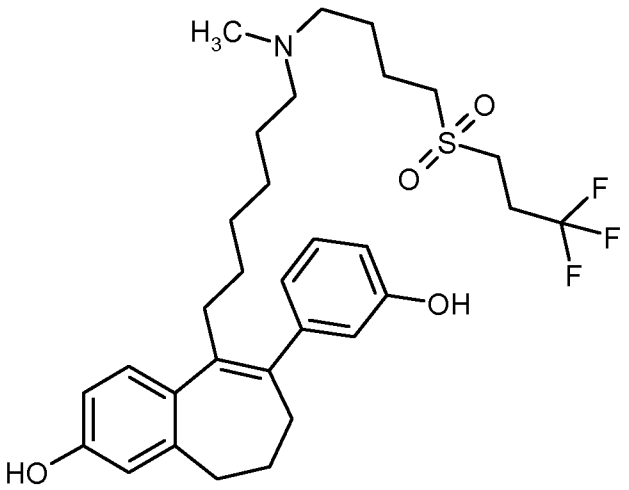


130 mg (0.32 mmol) 9-(5-Brompentyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 96.1 mg (0.39 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 100 mg (54% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d$_4$): δ = 1.14-1.32 (m, 4H), 1.46 (mc, 2H), 1.74-1.90 (m, 4H), 2.00-2.15 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.63-2.84 (m, 7H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 6.63-6.71 (m, 5H), 7.11-7.18 (m, 2H).

Beispiel 113

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

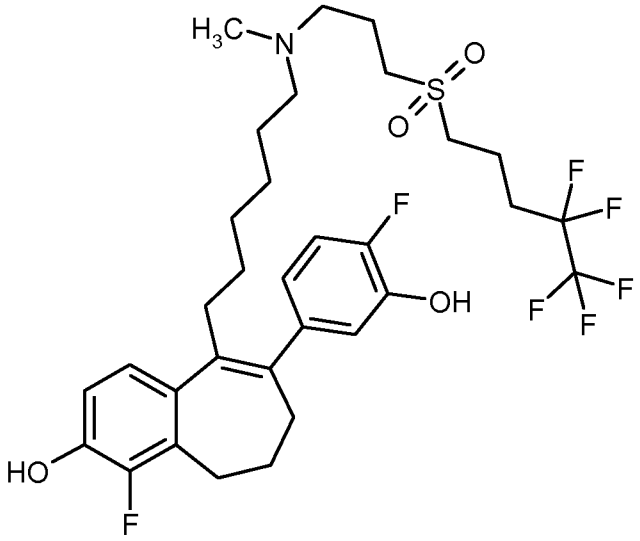


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 92.9 mg (0.38 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 120 mg (66% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 1.09-1.28 (m, 6H), 1.49 (mc, 2H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.00-2.14 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.64-2.77 (m, 5H), 2.82 (mc, 2H), 2.96 (mc, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.36 (mc, 2H), 6.63-6.69 (m, 5H), 7.10-7.17 (m, 2H).

Beispiel 114

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

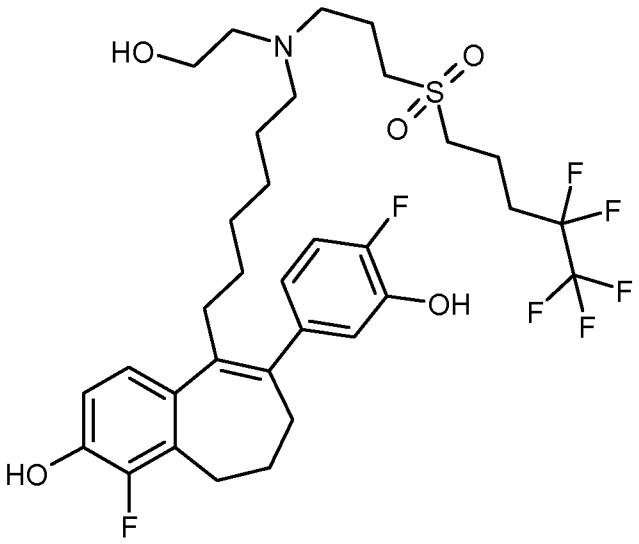


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.8 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 24.4 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.28 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 2.01-2.38 (m, 12H), 2.39-2.49 (m, 5H), 2.70 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.10-3.20 (m, 4H), 6.65 (ddd, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

Beispiel 115

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

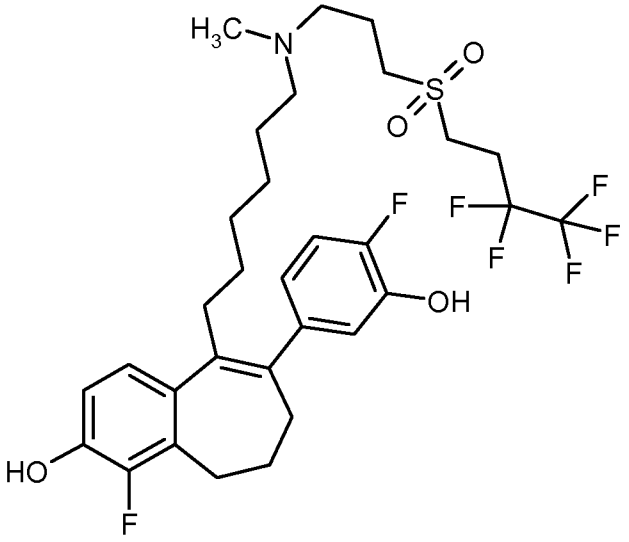


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 113.1 mg (0.35 mmol) 2-({3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethanol entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 3.5 mg (2% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.01-1.27 (m, 6H), 1.35 (m, 2H), 1.98-2.39 (m, 12H), 2.45 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 6H), 3.04-3.15 (m, 4H), 3.65 (t, 2H), 6.67 (ddd, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H).

Beispiel 116

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

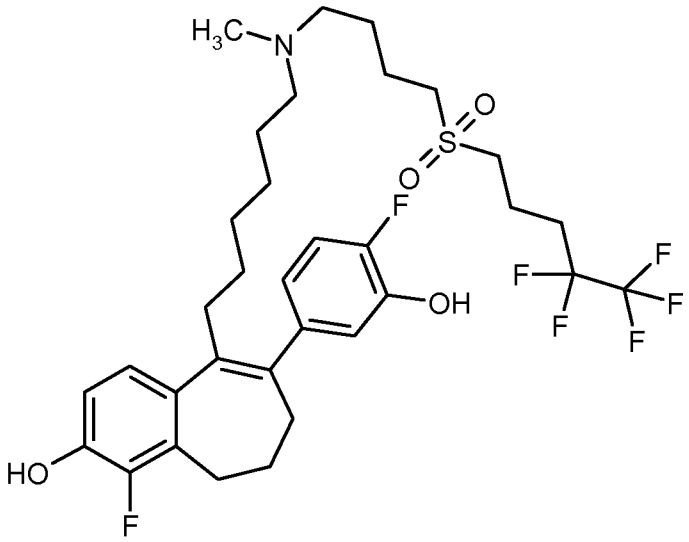


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.9 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.2 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.28 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 4H), 2.20-2.36 (m, 4H), 2.45-2.56 (m, 5H), 2.57-2.76 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 3.21-3.34 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

Beispiel 117

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

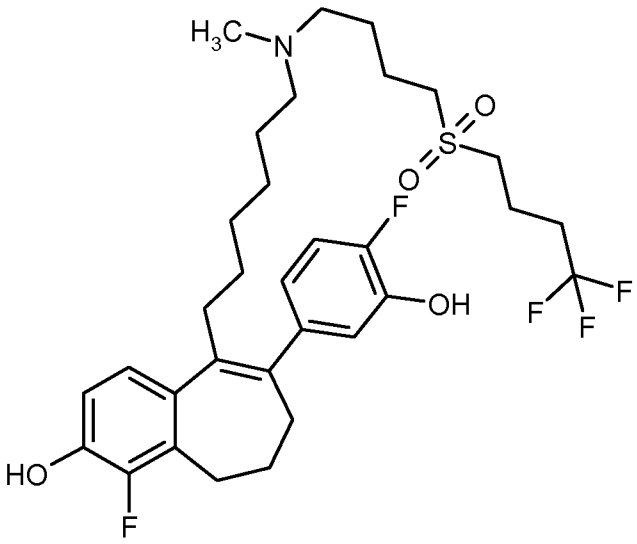


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 107.6 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.3 mg (13% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.99-1.28 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.79-2.12 (m, 8H), 2.14-2.38 (m, 6H), 2.43-2.56 (m, 5H), 2.63-2.77 (m, 4H), 3.08-3.16 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

Beispiel 118

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

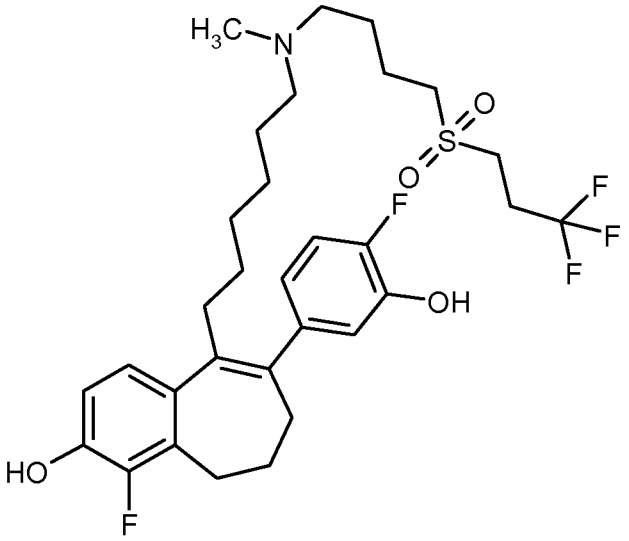


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90.3 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 41.9 mg (23% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.06 (m, 2H), 1.13-1.26 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.12 (t, 4H), 6.60 (ddd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

Beispiel 119

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



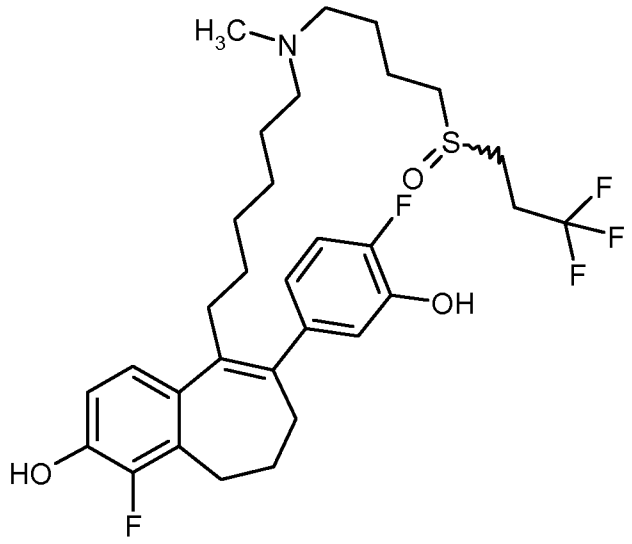
130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 85.5 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(3,3,3-

trifluorpropyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.7 mg (14% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.06 (m, 2H), 1.14-1.27 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.87-2.14 (m, 8H), 2.32 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 6.62 (ddd, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

Beispiel 120

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

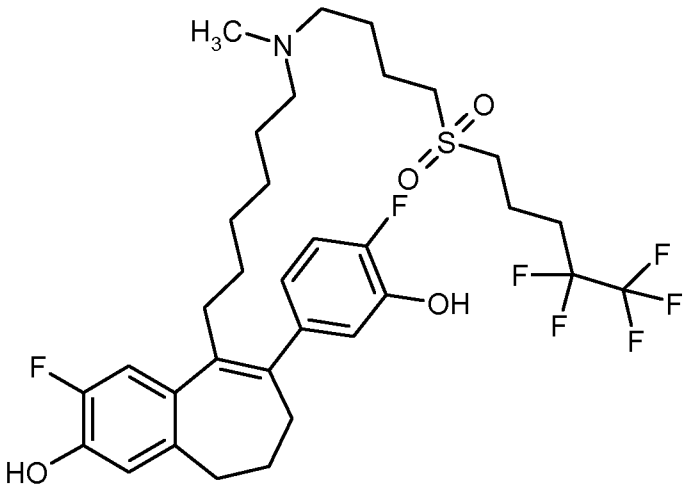


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 79.9 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 59.8 mg (35% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.06 (m, 2H), 1.12-1.26 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.32 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.58-2.99 (m, 10H), 6.60 (ddd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H).

Beispiel 121

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

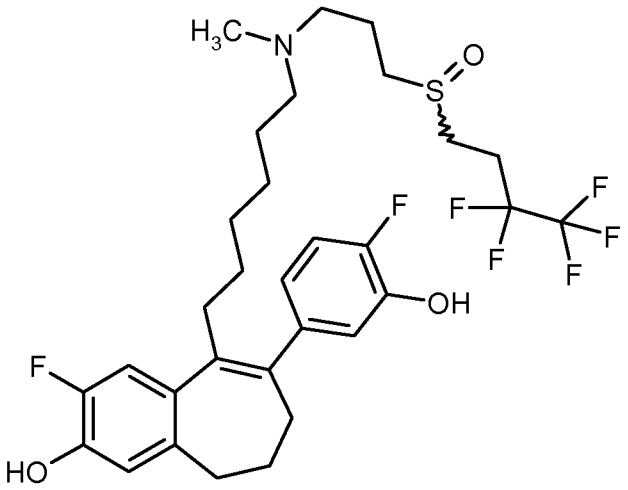


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.37 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 44.8 mg (25% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.21 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.80-2.12 (m, 8H), 2.14-2.38 (m, 6H), 2.42-2.60 (m, 7H), 2.76 (m, 2H), 3.12 (t, 4H), 6.60 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H).

Beispiel 122

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

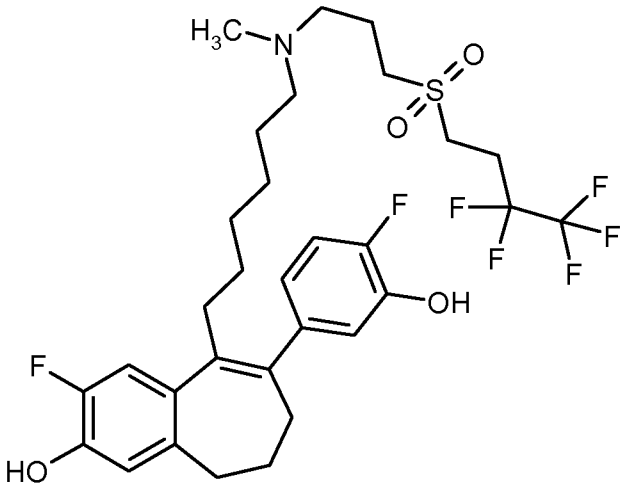


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 85.3 mg (0.32 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 20.3 mg (12% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.99-1.26 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 5H), 2.48-2.75 (m, 6H), 2.82-3.07 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94-7.06 (m, 2H).

Beispiel 123

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

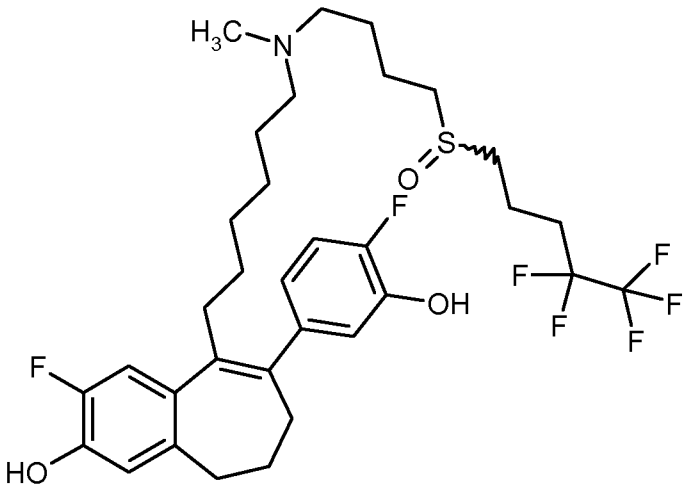


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90.4 mg (0.32 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 43.5 mg (25% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.98-1.22 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 4H), 2.18-2.31 (m, 4H), 2.44-2.75 (m, 9H), 2.86 (t, 2H), 3.20-3.33 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H).

Beispiel 124

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

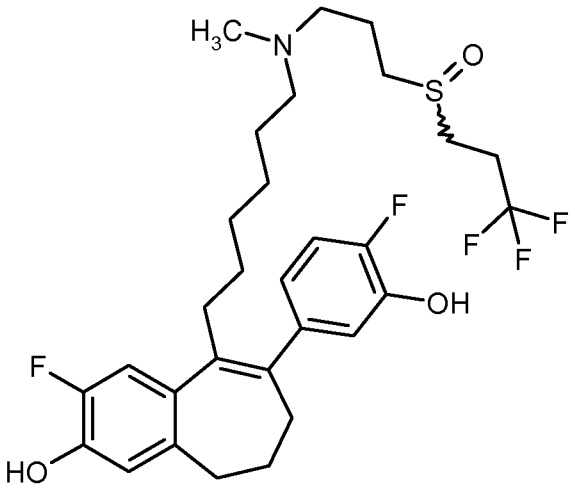


120 mg (0.27 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.2 mg (0.32 mmol) *N*-Methyl-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 50.3 mg (28% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.99-1.23 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 4H), 2.11-2.35 (m, 6H), 2.41-2.58 (m, 7H), 2.61-2.90 (m, 6H), 6.59 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H).

Beispiel 125

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

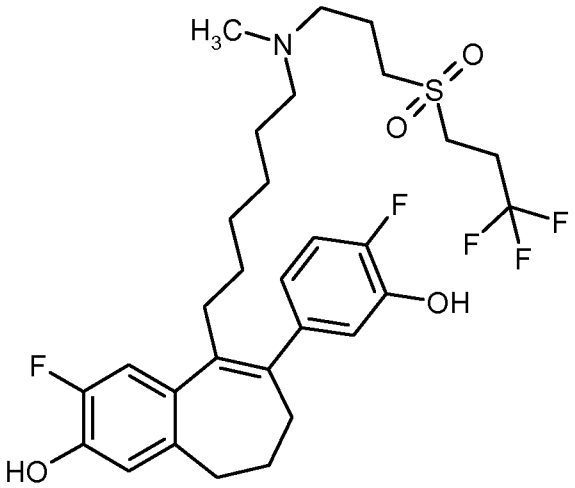


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 75.1 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 25.7 mg (15% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.29 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 6H), 2.23-2.41 (m, 7H), 2.52-2.72 (m, 6H), 2.82-2.98 (m, 4H), 6.63 (ddd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H).

Beispiel 126

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

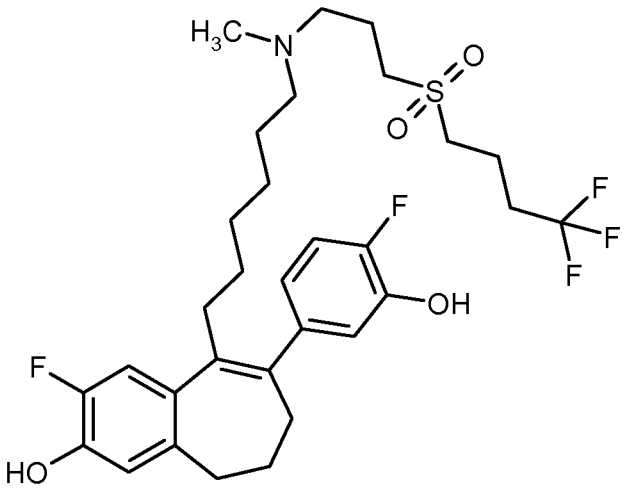


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 80.6 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 36.2 mg (21% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.98-1.27 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.15-2.32 (m, 4H), 2.38-2.60 (m, 7H), 2.62-2.84 (m, 4H), 3.17-3.31 (m, 4H), 6.64 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H).

Beispiel 127

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

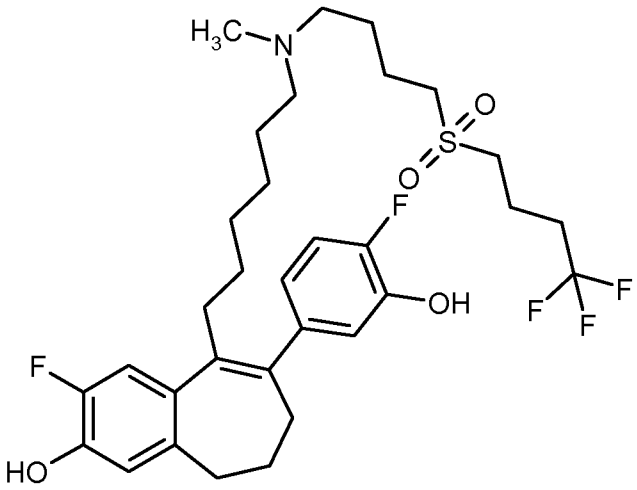


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 85.5 mg (0.35 mmol) *N*-Methyl-3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 31.8 mg (18% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.98-1.26 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.98-2.41 (m, 12H), 2.43-2.58 (m, 7H), 2.80 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 4H), 6.62 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94-7.06 (m, 2H).

Beispiel 128

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



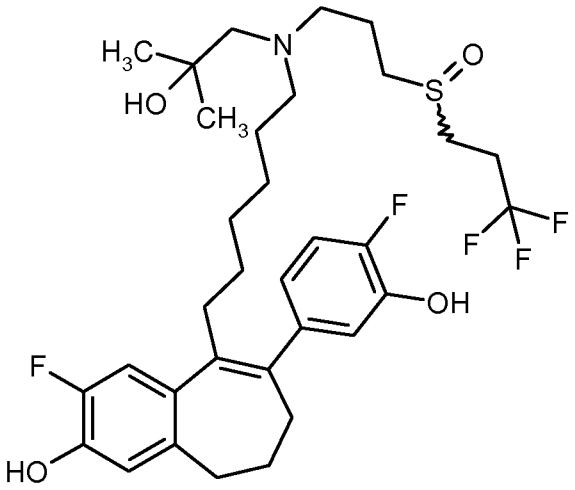
140 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.3 mg (0.37 mmol) *N*-Methyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC (XBridge C18, 5µ, 100 x 30 mm, 50 ml/min, Laufmittel: Wasser mit 0.1% Ameisensäure-Acetonitril 90:10, 0-1 Minute; 90:10 -> 1:99, 1-7.5 Minuten; 1:99, 7.5-10 Minuten) gereinigt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, einmal mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 12.4 mg (6% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.35 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.70-1.99 (m, 4H), 2.00-2.41 (m, 15H), 2.45-2.58 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 4H), 6.63 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H).

Beispiel 129

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

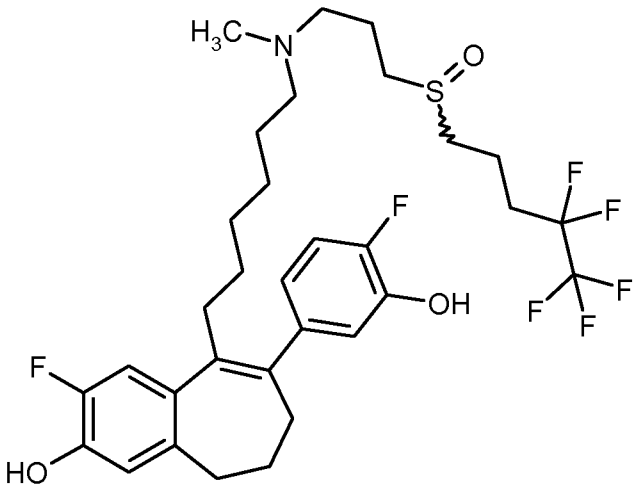


150 mg (0.33 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 128.1 mg (0.47 mmol) 2-Methyl-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)propan-2-ol entsprechend der Vorschrift 11 in 40 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 4.6 mg (2% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 1.00-1.37 (m, 14H), 1.90-2.16 (m, 6H), 2.29-2.47 (m, 6H), 2.53-2.97 (m, 10H), 6.63 (ddd, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 2H).

Beispiel 130

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

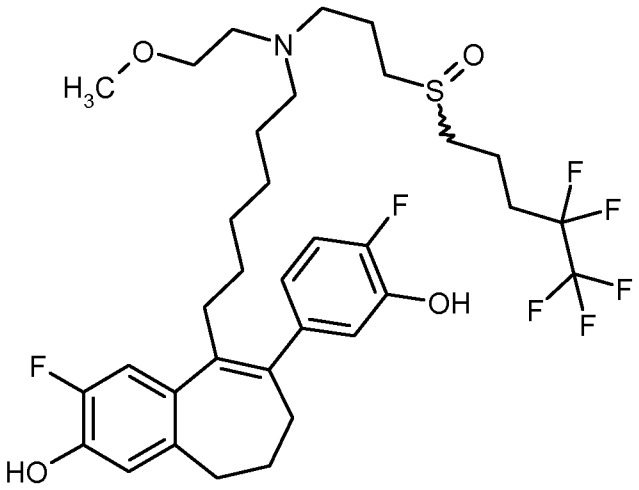


130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 111.0 mg (0.40 mmol) *N*-Methyl-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 53 mg (28% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.99-1.25 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.97-2.35 (m, 12H), 2.37-2.56 (m, 7H), 2.68-2.91 (m, 6H), 6.60 (ddd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H).

Beispiel 131

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

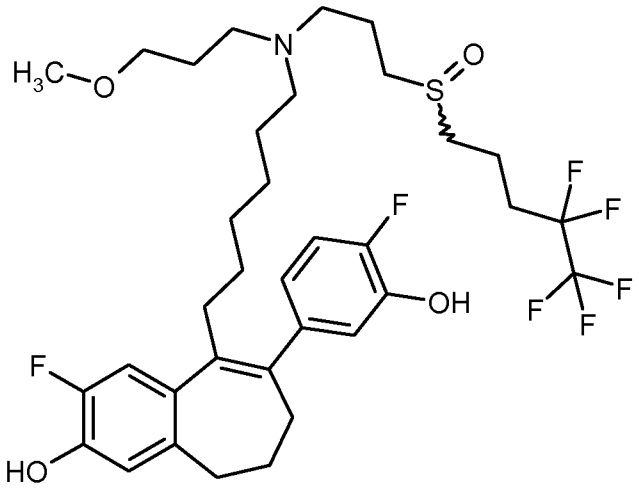


150 mg (0.33 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 129.7 mg (0.40 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 in 40 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 3.7 mg (2% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.98-1.27 (m, 6H), 1.35 (m, 2H), 1.92-2.37 (m, 12H), 2.47 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.68-2.92 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 6.61 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H).

Beispiel 132

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



150 mg (0.33 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 135.3 mg (0.40 mmol) 3-Methoxy-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}propan-1-amin entsprechend der Vorschrift 11 in 40 Stunden umgesetzt. Es wurde mittels HPLC-Methode 12 gereinigt. Es wurden 15 mg (6% d. Th.) Produkt isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, Chloroform-d_1): δ = 0.98-1.25 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.96-2.38 (m, 12H), 2.43-2.59 (m, 4H), 2.67-2.91 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 6.60 (ddd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H).

Biologische Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

ER	Estrogen Receptor
E2	17ß-Estradiol
SERM	Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Selective Estrogen Receptor Modulator)
d	Tag
OVX	Ovariektomierte Tiere

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vitro*

Beispiel 133 (Effekt auf die Stabilität des ERα proteins):

Neben der Inhibition der transkriptionellen Aktivität des ERs beeinflussen Antiestrogene das Expressionsniveau des ER in den Zielgeweben über eine Stimulation des proteolytischen Abbaus des ERs. Im Vergleich mit einem ER-E2 Komplex hat der ER gebunden im Komplex mit dem reinen Antiestrogen Fulvestrant eine substantiell kürzere Halbwertszeit. Im Gegenzug dazu wird die ER-Stabilität durch das SERM Tamoxifen verstärkt, so dass es insgesamt zu einer ER-Stabilisierung kommt. In der Summe ist davon auszugehen, dass die Fähigkeit reiner Antiestrogene und bestimmter SERMs die ER-Degradation zu induzieren, signifikant zur Gesamtwirkung der Verbindungen beiträgt. Verbindungen, die eine destabilisierende Eigenschaft zeigen, aber gleichzeitig die gewünschten gewebespezifischen agonistischen Qualitäten wie z.B. Knochenprotektion zeigen, sollten insgesamt ein überlegenes pharmakologischen Profil vorweisen, da sie ein geringeres Nebenwirkungspotential wie z.B. die Stimulation des Endometriums haben.

Der Effekt der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen auf die Stabilität des ERs wurde in T47D-Brustkrebszellen analysiert (siehe Tabelle 1, Spalte ER-Destabilisierung normiert [%]). Diese Zellen exprimieren den ER in funktioneller Form. Die Zellen werden für 24 Stunden mit den beanspruchten Verbindungen in einer Konzentration von 1 µM inkubiert. Nach Lyse der Zellen wurde der Gehalt an ER Protein mittels Elisa bestimmt. Als Vergleich diente die Behandlung mit dem vollständigen Destabilisator Fulverstrant (0% ER), dem Stabilisator Tamoxifen (100%ER) sowie dem Kontrollmedium (ca 30% ER). Verbindungen mit einem ER-Gehalt von kleiner 30% werden als destablisierend eingestuft.

Wie beschrieben wurden die beanspruchten pharmakologischen Substanzen auf ihre Wirkung auf die Stabilität des ERα Proteins hin untersucht (siehe Tabelle 1). Über den Großteil des beanspruchten Strukturbereichs zeigen die pharmakologischen Substanzen eine destabilisierende Wirkung auf den ERα-Gehalt (verbleibender relativer ERα-Gehalt von kleiner oder gleich 30%).

Tabelle 1

Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]	Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]	Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]
1	6	45	4	89	0
2	4	46	5	90	6
3	4	47	4	91	
4	7	48	6	92	0
5	14	49	1	93	
6	0	50	0	94	62
7	-1	51	26	95	
8	1	52	10	96	31
9	0	53	25	97	13
10		54	25	98	32
11		55	72	99	
12	0	56	86	100	30
13	-1	57	18	101	2
14	6	58	8	102	10
15	3	59	69	103	0
16	9	60	81	104	5
17	6	61	23	105	
18	13	62	16	106	
19	15	63	0	107	
20	4	64	0	108	3
21	10	65	116	109	14
22	3	66		110	5
23	6	67	4	111	23
24	18	68	2	112	21
25	-3	69	4	113	8
26	1	70	1	114	4
27	2	71		115	
28	4	72	1	116	10
29	2	73		117	3
30	1	74	-2	118	2
31	2	75		119	9
32	4	76	65	120	8
33	6	77		121	4
34	6	78		122	16
35	11	79		123	16
36	5	80		124	5
37	0	81		125	59
38	3	82	13	126	24
39	5	83	13	127	20
40	8	84	2	128	6
41	6	85	1	129	20
42	7	86	6	130	6
43	4	87	0	131	0
44	3	88	2	132	5

Beispiel 134 (Antiestrogene Wirkung in MVLN Zellen):

Die antiestrogene Wirkung der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen wurde in sogenannten MVLN Zellen in vitro durchgeführt. Bei MVLN Zellen handelt es sich um Derivate der dem Fachmann bekannten hormonresponsiven MCF7-Brustkrebszellen. Diese MVLN-Zellen exprimieren neben dem funktionellen Estrogenrezeptor (ER) ein Reporterkonstrukt, welches unter ER-Aktivierung Luziferase exprimiert. Die Bestimmung der Aktivität der induzierten Luziferase erlaubt einen direkten Schluss auf die estrogene Eigenschaften von Substanzen. Um die antiestrogenen Eigenschaften von den pharmakologischen Verbindungen zu untersuchen, wurden diese in Gegenwart von Estrogen auf ihr Potenzial untersucht, das durch Estradiol induzierte Luziferasesignal zu inhibieren.

Die beanspruchten pharmakologieschen Testsubstanzen wurden wie beschrieben in MVLN-Zellen auf ihr antiestrogenes Potenzial hin untersucht (siehe Tabelle 2). Über den gesamten Strukturbereich zeigen diese Verbindungen eine hohe Potenz (IC_{50} Werte kleiner als 0.3 µM) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare IC_{50}-Werte für die Inhibition der Estradiol-induzierten Luciferaseaktivität.

Tabelle 2

Bsp.	Antiestrogene Wirkung in vitro: MVLN Transaktivierung Antagonismus IC50 (nM)	Bsp.	Antiestrogene Wirkung in vitro: MVLN Transaktivierung Antagonismus IC50 (nM)
1	37	67	3
2	8	68	5
3	15	69	6
4	3	70	2
5	5	71	13
6	4	72	4
7	5	73	17
8	8	74	3
9	8	75	14
10	2	76	23
11	4	77	61
12	2	78	11
13	3	79	9
14	2	80	9
15	3	81	39
16	2	82	9
17	4	83	7
18	2	84	31
19	5	85	40
20	2	86	1
21	5	87	1
22	17	88	1
23	2	89	2
24	13	90	2
25	24	91	3
26	1	92	1
27	1	93	1

28	2	94	9
29	3	95	7
30	2	96	5
31	3	97	2
32	3	98	3
33	6	99	8
34	5	100	3
35	11	101	3
36	3	102	32
37	1	103	26
38	2	104	25
39	146	105	2
40	27	106	1
41	110	107	3
42	7	108	2
43	8	109	87
44	7	110	5
45	65	111	250
46	14	112	45
47	34	113	2
48		114	20
49	3	115	12
50	7	116	34
51	2	117	11
52	1	118	9
53	2	119	7
54	2	120	5
55	2	121	7
56	3	122	6
57	5	123	11
58	3	124	6
59	10	125	16
60	26	126	32
61	9	127	6
62	12	128	5
63	9	129	4
64	5	130	5
65	6	131	2
66	5	132	5

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Endometriose kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden. Der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Uterus wurde im Uteruswachstumstest (estrogene Wirkung) und im Antiuteruswachstumstest (antiestrogene Wirkung), beide in der Ratte durchgeführt, untersucht.

Beispiel 135 (Antiuteruswachstumstest an der adulten Ratte)

Der Uterus estrogensubstituierter Ratten kann als Testmodell genutzt werden, um eine direkte Wirkung von Substanzen mit antiestrogenen Eigenschaften nachzuweisen. Der Parameter der Estrogenwirkung ist das bei Ratten durch Estradiol induzierte

Uteruswachstum, welches durch gleichzeitige Gabe einer Substanz mit antiestrogener Wirkung gehemmt wird.

Die Versuchstiere (n=5-6 Tiere/Gruppe) wurden vor Versuchsbeginn ovariektomiert, um den Einfluss endogener Estrogene auszuschließen. Nach einer Phase von 6 bis 10 Tagen werden die Testsubstanzen s.c. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (d1-d3) in Kombination mit einer Substitutionsdosis 1.5 µg/kg/Tag 17β-Estradiol behandelt. Als Positivkontrolle dient 17β-Estradiol alleine, als Negativkontrolle die Vehikel-Gruppe. Am Tag 4 (d4) werden die Tiere getötet, Uteri und Vaginae werden herauspräpariert und gewogen. Die Organgewichte werden auf mg/100 g Körpergewicht umgerechnet, dann der Mittelwert und die Standardabweichung für jede Dosierung berechnet. Die Hemmung des durch 17β-Estradiol induzierten Uterus- bzw. Vaginalwachstums wird als Hemmung in % angegeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen zum großen Teil eine deutlich ausgeprägte Hemmung des durch 17β-Estradiol induzierten Uteruswachstums auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit hinsichtlich ihrer Wirkung am Uterus den Verbindungen des Standes der Technik im Sinne vorliegender Erfindung dahingehend überlegen, dass sie an diesem Organ geringere oder gar keine 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 3 und Tabelle 4).

Tabelle 3

Beispiel	antiestrogene Aktivität in vivo in % bei einer Dosis von 0.3 mg/kg (Ratte)
2	51
6	22
7	31
13	79
19	38
21	37
23	77
24	14
27	80
29	61
37	59
38	57
44	32
49	72
51	62
56	33

58	88
64	85
102	24

Tabelle 4

Beispiel	antiestrogene Aktivität in vivo in % bei einer Dosis von 1 mg/kg (Ratte)
1	65
2	94
3	64
6	64
46	31

Beispiel 136 (Stimulation der ovariellen Estrogensynthese):

Der klinische Einsatz sowohl reiner Antiestrogene als auch von verschiedensten SERMs zur Behandlung von prämenopausalen Frauen ist eingeschränkt durch ihre Eigenschaft, die Ovarien durch Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadale Achse (HPG-Achse) zu stimulieren, was zur Steigerung der peripheren Estradiolspiegel führt (Palomba, S., Orio, F., Jr., Morelli, M., Russo, T., Pellicano, M., Zupi, E., Lombardi, G., Nappi, C., Panici, P. L., and Zullo, F. (2002). Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab *87*, 3603-3608). Diese Stimulation der HPG-Achse ist mit einer Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke und einer Penetration des Gehirns assoziiert. Um die ovarstimulierenden Eigenschaften der beanspruchten pharmakologischen Verbindungen zu untersuchen, wurden hormonell intakte adulte Ratten über einen Zeitraum von 10 Tagen täglich mit den Substanzen behandelt. Studienendpunkt ist der Quotient aus peripheren Estradiolwerten nach und vor der Behandlung.

Im Vergleich zu reinen Antiestrogenen und den klassischen SERMs wie Raloxifen oder Bazedoxifen zeigen die ausgewählten beanspruchten pharmakologischen Verbindung eine 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	Stimulation der ovariellen Estrogensynthese: Faktor bei Dosis 3 mg/kg Ratte

2	1.8
38	1.7
27	2.4
29	1.1
7	1.8
Raloxifen Hydrochlorid	3.1

Beispiel 137 (Bioverfügbarkeit in der Ratte)

Die Bestimmung der Bioverfügbarkeit nach intragastraler Applikation von Prüfsubstanzen wurde in weiblichen wachen Ratten mit einem Körpergewicht von minimal 0.2 kg bis maximal 0.25 kg durchgeführt. Hierzu wurden die Prüfsubstanzen sowohl für die intravenöse, als auch für die intragastrale Applikation in gelöster Form appliziert, wobei verträgliche Lösungsvermittler wie PEG400 und/oder Ethanol in verträglicher Menge verwendet wurden.

a) Intravenöse Applikation:

Die Prüfsubstanzen wurden bei einer Dosis von 0.5 - 1 mg/kg als Kurzzeitinfusion mit einer Dauer von 15 Minuten appliziert. Dabei wurden zu den Zeitpunkten 2 min, 8 min, 15 min (Infusion) und 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h nach Ende der Infusion ca. 150 µL Blutproben über einen Katheter aus der Vena jugularis entnommen. Die Blutproben wurden mit Lithium-Heparin als Antikoagulanz versetzt und bis zur weiteren Aufarbeitung gekühlt aufbewahrt. Nach dem Zentrifugieren der Proben für 15 min bei 3000 Upm wurde ein Aliquot von 100 µL dem Überstand (Plasma) entnommen und durch Zugabe von 400 µL kaltem Acetonitril oder Methanol (absolut) gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach wiederum für 15 min bei 3000 UpM zentrifugiert, bevor 150 µL des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion.

Berechnung der PK Parameter (via PK Berechnungssoftware, z.B. WinNonLin®): CL_{plasma}: Gesamtplasma-Clearance der Prüfsubstanz (in L*kg/h); CL_{blood}: Gesamtblut-Clearance der Prüfsubstanz (in L*kg/h), wobei ($CL_{blood} = CL_{plasma}*C_p/C_b$); V_{ss}: Apparentes Verteilungsvolumen im steady state (in L/kg); $t_{1/2}$: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale $t_{1/2}$, in h); AUC_{norm}: Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die körpergewichtsnormalisierte Dosis (in kg*L/h); $AUC_{(0\text{-}tn)norm}$: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die körpergewichtsnormalisierte Dosis (in

kg*L/h); C_{max}: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in µg/L); $C_{max,norm}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die körpergewichtsnormalisierte 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 Antikoagulanz 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 Acetonitril oder Methanol (absolut) gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach für 15 min bei 3000 UpM zentrifugiert bevor 150 µL des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion

Berechnung der PK Parameter (via PK Berechnungssoftware, z.B. WinNonLin®):

AUC_{norm}: Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die körpergewichtsnormalisierte Dosis (in kg*L/h); $AUC_{(0-tn)norm}$: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die körpergewichtsnormalisierte Dosis (in kg*L/h); C_{max}: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in µg/L); $C_{max,norm}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die körpergewichtsnormalisierte Dosis (in kg/L); $t_{1/2}$: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale $t_{1/2}$, in h); $F_{obs\%}$: beobachtete orale Bioverfügbarkeit, $AUC_{(0-tn)norm}$ nach i.g. Gabe geteilt durch $AUC_{(0-tn)norm}$ nach i.v. Gabe. t_{max}: Zeitpunkt, zudem die maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma gemessen wird.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden. Die beanspruchten Verbindungen können als Tablette verabreicht werden. Eine mögliche Zusammensetzung für eine solche Tablette kann wie folgt aussehen:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Rezeptur, Ingredenzien, Substanzmenge und Herrstellungsart können hiervon abweichen.

Die beanspruchten Verbindungen können auch als oral applizierbare Suspension verabreicht werden. Eine mögliche Zusammensetzung für eine solche Tablette kann wie folgt aussehen:

Oral applizierbare Suspension

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Rezeptur, Ingredenzien, Substanzmenge und Herrstellungsart können hiervon abweichen.

Die beanspruchten Verbindungen können ebenso als oral applizierbare Lösung verabreicht werden. Eine mögliche Zusammensetzung für eine solche Tablette kann wie folgt aussehen:

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung

500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

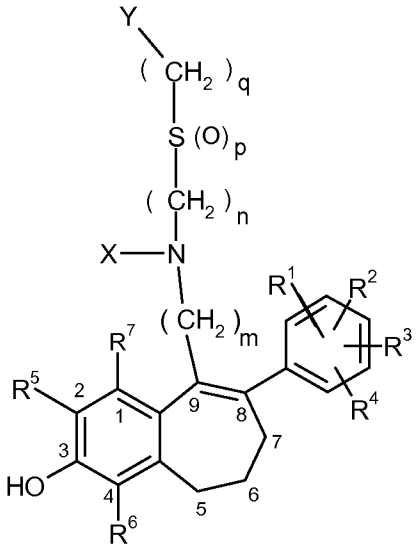
Herstellung

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, Ingredenzien, Substanzmenge und Herrstellungsart können hiervon abweichen.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R^1, R^2 ,R^3 und R^4	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Nitril, Alkylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im Aromaten durch ein N-Atom oder - unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Alkoxy, Nitril oder Alkylsulfonyl stehen - unabhängig voneinander für Fluor,
R^5, R^6 und R^7	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Nitril,
X	für Wasserstoff oder gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, -CN oder Deuterium substituiertes Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkoxyalkyl, C_3-C_6-Alkenyl oder C_3-C_6-Alkinyl,
Y	für ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C_1-C_4-Alkyl oder ein perfluoriertes oder teilfluoriertes C_3-C_8-Cycloalkyl,
m	für 4, 5, 6 oder 7,
n	für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7,
p	für 0, 1 oder 2 und
q	für 1, 2, 3 oder 4 steht,

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

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R^1, R^2, R^3 und R^4	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl oder für den Ersatz einer CH-Gruppe im

	Aromaten durch ein N-Atom oder
	- unter der Bedingung, dass einer oder mehrere der übrigen Substituenten für Hydroxy, Nitril, Methylsulfonyl stehen -
	unabhängig voneinander für Fluor,
R^5 und R^6	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor,
R^7	für Wasserstoff steht,
X	für Wasserstoff oder für ein gegebenenfalls Hydroxy- oder Methoxy-substituiertes C_1-C_4-Alkyl,
Y	für $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CF_2CF_2CF_3$ oder $-CF(CF_3)_2$,
m	für 5 oder 6,
n	für 3, 4, 5 oder 6,
p	für 0, 1 oder 2 und
q	für 2, 3 oder 4 steht,

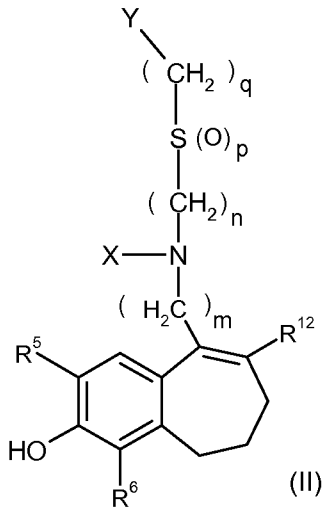
sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin

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

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

4. Verbindungen nach Anspruch 3 der Formel (II)



(II)

worin

R^{12}	für Phenyl, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 3-Fluor-4-hydroxphenyl-, 4-Fluor-3-hydroxyphenyl, 2-Fluor-5-hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyanophenyl oder 3-Pyridyl,
R^5 und R^6	entweder für Wasserstoff oder Fluor, aber nicht gleichzeitig für Fluor oder - wenn R^5 für Wasserstoff steht - R^6 für Chlor,
X	für Methyl, Ethyl, Methoxyethyl, Methoxypropyl, Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 2-Hydroxy-2-methylpropyl,
Y	für $-CF_3$ oder $-C_2F_5$,
m	für 5 oder 6,
n	für 3, 4, 5 oder 6,
p	für 0, 1 oder 2,
q	für 2 oder 3 steht

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

5. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 mit der Bezeichnung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-{3-Hydroxy-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-8-yl}benzonitril

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H* -benzo[7]annulen-3-ol

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

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

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-pyridyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Mesylphenyl)-9-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Mesylphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(3-Hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[6-(Ethyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxyethyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-hydroxypropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-{6-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl){3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Chlor-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Chlor-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

9-[5-(Methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-8-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[5-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)pentyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-hydroxyethyl){3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

4-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{4-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]butyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-hydroxy-2-methylpropyl){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-[6-(methyl{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)hexyl]-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2-methoxyethyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol
2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(3-methoxypropyl){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino]hexyl}-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-3-ol

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Induktion der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden 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 Artritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, 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 einhergehen.

9. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Induktion der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. 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 Artritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, 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 einhergehen.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, insbesondere mit Aromataseinhibitoren, 17beta HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, LHRH-Analoga, LHRH Antagonisten, GnRH-Agonisten und –Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektiven Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgenen, selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagenen, Progesteron-Rezeptor-Antagonisten, oralen Kontrazeptiva, Östrogenen, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2,) Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKBa/ß/γ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1alpha Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Enzündungshemmern (NSAIDs) zur Behandlung der Endometriose.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Induktion der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, der Akne, von

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 Artritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, 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 einhergehen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/074368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C317/28 C07C317/32 C07C323/25 A61P5/32 A61P5/30
A61K31/10
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/161101 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; WINTERMANTEL TIM [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; BOT) 29 December 2011 (2011-12-29) the whole document -----	1-12
A	WO 2009/047343 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; PETERS OLAF [DE]; BOHL) 16 April 2009 (2009-04-16) cited in the application the whole document -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 January 2013	22/01/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Tabanella, Stefania

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/074368

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011161101 A1	29-12-2011	AR 081671 A1	10-10-2012
		DE 102010030538 A1	29-12-2011
		TW 201204347 A	01-02-2012
		UY 33470 A	31-01-2012
		WO 2011161101 A1	29-12-2011
WO 2009047343 A1	16-04-2009	AR 071052 A1	26-05-2010
		CA 2700759 A1	16-04-2009
		EP 2048126 A1	15-04-2009
		EP 2200962 A1	30-06-2010
		JP 2011500538 A	06-01-2011
		TW 200927086 A	01-07-2009
		US 2009099250 A1	16-04-2009
		WO 2009047343 A1	16-04-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/074368

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07C317/28 C07C317/32 C07C323/25 A61P5/32 A61P5/30
A61K31/10
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C A61P A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 2011/161101 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; WINTERMANTEL TIM [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; BOT) 29. Dezember 2011 (2011-12-29) das ganze Dokument -----	1-12
A	WO 2009/047343 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; PETERS OLAF [DE]; BOHL) 16. April 2009 (2009-04-16) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Januar 2013	22/01/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Tabanella, Stefania

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/074368

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011161101 A1	29-12-2011	AR 081671 A1	10-10-2012
		DE 102010030538 A1	29-12-2011
		TW 201204347 A	01-02-2012
		UY 33470 A	31-01-2012
		WO 2011161101 A1	29-12-2011
WO 2009047343 A1	16-04-2009	AR 071052 A1	26-05-2010
		CA 2700759 A1	16-04-2009
		EP 2048126 A1	15-04-2009
		EP 2200962 A1	30-06-2010
		JP 2011500538 A	06-01-2011
		TW 200927086 A	01-07-2009
		US 2009099250 A1	16-04-2009
		WO 2009047343 A1	16-04-2009

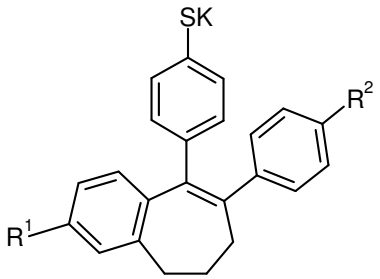
DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5*H*-BENZO[7]ANULENO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN A LOS MISMOS Y SU USO EN LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS

La invención se relaciona con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) y con procesos para su preparación, con su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y con su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de trastornos de sangrado, osteoporosis, endometriosis, miomata, tumores dependientes de homonas, en terapias de reemplazo hormonal y en la anticoncepción.

Los SERM son compuestos que presentan, de manera selectiva de tejidos, una acción antiestrogénica/inhibidora de estrógenos o una acción estrogénica o parcialmente estrogénica, por ejemplo en el caso del útero inhiben la acción de los estrógenos, pero en el caso de los huesos tienen una acción neutra o tipo estrógeno. Como ejemplos de tales compuestos se puede mencionar el tamoxifeno, el raloxifeno y el bazedoxifeno. Los SERM se deben diferenciar de los antiestrógenos puros, que tienen una acción completamente antagonista, que inhiben la acción de los

estrógenos, en todosl os tejidos y no presentan ninguna acción estrogénica o parcialmente estrogénica en un tejido. Los SERD (subreguladores selectivos del receptor de estrógenos) pertenecen a los antiestrógenos y conducen a nivel de proteínas a una degradación completa del receptor de estrógenos en las células blanco. El compuesto fulvestrant constituye un ejemplo de un antiestrógeno puro o SERD.

Los derivados de 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno como SERM y su uso en el tratamiento de trastornos de sangrado, osteoporosis, endometriosis, miomata, tumores dependientes de homonas, las terapias de reemplazo hormonal y la anticoncepción ya fueron descritos (véase, WO 00/03979).



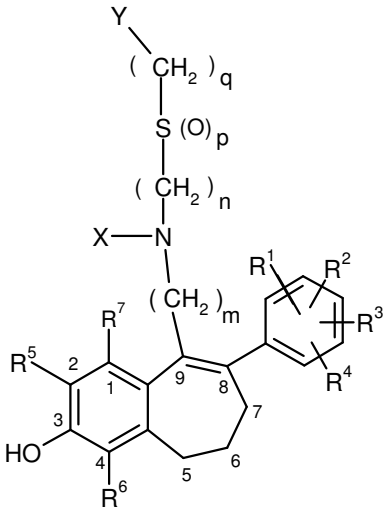
(WO 09/47343)

Se puede consultar información adicional sobre sustancias estructuralmente más distantes, SERM o el uso de SERM particulares para el tratamiento de enfermedades específicos, por ejemplo, en EP 0584952, WO 96/21656; *J. Endocrinol*. 1994, 141, 335; EP 69; US 6645951; *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2006, 14, 4803-4819;

US 6153768; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4659-4663; DE 19521646 A1, *Archiv der Pharmazie* 333, (2000) 305-311; US 6147105, DE 10117441, EP 138504, DE 19622457; DE 19636625, WO 98/07740, WO 99/33855, WO 00/14104, *Mol. Pharmacol*. 1991, 39: 421-428; *J. Med. Chem*. 1986, 29, 2053-2059; *J. Med. Chem*. 1988, 31, 1316-1326; WO 00/55137, US 20030105148, WO 2009047343, *Indian Journal of Chemistry*, volumen 25B, agosto de 1986, 832-837; WO04/58682 o *Bioorg. and Medicinal Chemistry* 16 (2008) 9554-9573.

Un objeto de la presente invención comprende proveer sustancias alternativas que actúan como SERM con propiedades fisicoquímicas mejoradas.

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

R^1, R^2, R^3 y R^4 representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, hidroxi, alcoxi, nitrilo, alquilsulfonilo o representan el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno o representan, de manera independiente entre sí, flúor – siempre que uno o más de los demás sustituyentes representen hidroxi, alcoxi, nitrilo o alquilsulfonilo

R^5, R^6 y R^7representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo o nitrilo,

X representa hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, C_3–C_6–alquenilo o C_3–C_6–alquinilo que están opcionalmente mono o polisustituidos con halógeno, hidroxi, –CN o deuterio,

Y representa C_1–C_4–alquilo perfluorado o parcialmente fluorado o C_3–C_8–cicloalquilo perfluorado o parcialmente fluorado,

m representa 4, 5, 6 ó 7,

n representa 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

p representa 0, 1 ó 2 y

q representa 1, 2, 3 ó 4,

y sales, solvatos o solvatos de las sales de los mismos, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

Se encontró que los derivados de 6,7–dihidro–5H–

benzo[7]anuleno (I), que presentan un sustituyente aromático sustituido como se describió previamente unido en la posición 8 y que opcionalmente tienen una cadena alifática sustituida unida en la posición 9, actúan como SERM. Muchos de los derivados de 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno reivindicados tienen un efecto desestabilizante sobre el contenido de ERα (un contenido relativo remanente de ERα menor o igual al 30%). Estos compuestos presentan, sobre todo el rango estructural, una elevada acción antiestrogénica *in vitro* (valores de IC_{50} inferiores a 0,3 micromolar) y predominantemente aún valores de IC_{50} nanomolares de dos dígitos o de un solo dígito para la inhibición de la actividad luciferasa inducida por estradiol.

Los compuestos de acurdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, donde los compuestos de las fórmulas indicadas más adelante están comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos indicados más adelante como ejemplos de trabajo, comprendidos en la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que los compuestos mencionados más adelante comprendidos por la formula (I) no sean ya y sales, solvatos y solvatos de las sales.

Según su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). En los compuestos de la fórmula (I), pueden existir estereocentros sobre el átomo de azufre (para p = 1) y/o en el radical X. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros y/o los diastereómeros, y sus mezclas respectivas. Los constituyentes con uniformidad estereoisomérica se pueden aislar de dichas mezclas de enantiómeros y/o diasterómeros de una manera conocida. En el contexto de la presente invención, un compuesto es enantioméricamente puro a un exceso enantiomérico n de más del 90% (> 90% ee).

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en formas tautoméricas, la presente invención abarca a todas las formas tautoméricas.

En el contexto de la presente invención, las sales preferidas son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, la invención también abarca sales que por sí solas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden ser usadas, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los

compuestos de acuerdo a la invención incluyen sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen las sales de las bases comunes, tales como, por ejemplo y preferiblemente, las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio), las sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas de entre 1 y 16 átomos de carbono, tales como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, los solvatos se

refieren a las formas de los compuestos de la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con las moléculas del solvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención.

Además, la presente invención también abarca prodrogas de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "prodrogas" incluye compuestos que por su parte pueden ser biológicamente activos o inactivos; sin embargo, durante su tiempo de residencia en el cuerpo son convertidos en los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique de otra manera:

Un C_3-C_6-alquenilo representa un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que en general tiene entre 3 y 6 átomos de carbono; a modo de ejemplo y preferiblemente es prop-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo y but-3-en-1-ilo.

Un C_3-C_6-alquinilo representa un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que en general tiene entre

3 y 6 átomos de carbono; a modo de ejemplo y preferiblemente es prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo y but-3-in-1-ilo.

Un alquilo *per se* y "alq" y "alquil" en alcoxi, alquilcarbonilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilo representan un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que en general tiene entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4, con particular preferencia entre 1 y 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ter-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Un alcoxi, a modo de ejemplo y preferiblemente, representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, ter-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Un alquilsulfonilo, a modo de ejemplo y preferiblemente, representa metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo e isopropilsulfonilo.

Un alcoxialquilo, a modo de ejemplo y preferiblemente, representa metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo.

Un cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo que en general tiene entre 3 y 8, preferiblemente entre 5 y 7, átomos de carbono, donde el anillo también puede

estar parcialmente insaturado, a modo de ejemplo y preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Un halógeno incluye flúor, cloro, bromo y iodo.

El término deuterio o D se usa para describir sustancias donde, en la posición en questión, la proporción de deuterio es muy elevada en comparaión con la relación del isótopo natural, es decir, por ejemplo, los compuestos que tienen una pureza de isótopos de 10-100%, en particular una pureza de isótopo de más del 50%, más del 60%, más del 70%, más del 80% o más del 90%.

Un $-C_1-C_4$alquilo perfluorado representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada completamente fluorado que en general tiene entre 1 y 4, preferiblemente entre 1 y 3, átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente representa trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y heptafluoroisopropilo.

Un $-C_1-C_4$-alquilo parcialmente fluorado representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada parcialmente fluorado que en general tiene entre 1 y 4 átomos de carbono - seleccionado entre, pero en un sentido no taxativo 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-

(trifluorometil)etilo, 1,1,3,3,3-pentafluoropropilo, 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilo, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, 1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-metilpropilo, 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(trifluorometil)propilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-(trifluorometil)etilo, 2-fluoro-1,1-bi(fluorometil)etilo. Se prefiere 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,3,3,3-pentafluoropropilo, 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilo y 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo. Se prefiere particularmente 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo y 1,1,3,3,3-pentafluoropropilo.

Un -C_3-C_7-cicloalquilo perfluorado representa un grupo a cicloalquilo completamente fluorado que en general tiene 3-7, preferiblemente 5-6, átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente es perfluorociclopentilo y perfluorociclohexilo.

Un -C_3-C_7-cicloalquilo parcialmente fluorado representa un grupo cicloalquilo parcialmente fluorado que en general tiene entre 3 y 7 átomos de carbono - seleccionados, pero en un sentido no taxativo, entre: 2,2-difluorociclohеptilo, 2-fluorociclohеptilo, 3,3-difluorociclohеptilo, 3-fluorociclohеptilo, 4,4-difluorociclohеptilo, 4-fluorociclohеptilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-fluorociclohexilo, 3,3-

difluorociclohexilo, 3-fluorociclohexilo, 2,2-difluorociclohexilo, 2-difluorociclohexilo, 3,3-difluorociclopentilo, 3-fluorociclopentilo, 2,2-difluorociclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo. Se prefieren 4,4-difluorociclohexilo, 4-fluorociclohexilo, 3,3-difluorociclohexilo, 3,3-difluorociclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo y 2,2-difluorociclopropilo. Se prefiere particularmente 4,4-difluorociclohexilo.

Un símbolo * sobre un enlace indica el punto de unión en la molécula.

Cuando los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se indique de otra manera. En el contexto de la presente invención, en todos los radicales que aparecen más de una vez, sus significados son independientes entre sí. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Se prefiere muy particularmente la sustitución con un sustituyente.

La presente invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

R^1, R^2, R^3 y R^4 en forma independiente entre sí

representan hidrógeno, hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo o representan el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno o
– con la condición de que uno o más de los otros sustituyentes representan hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo – en forma independiente entre sí representan flúor,

R^5 y R^6 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, cloro o flúor,

R^7 representa hidrógeno,

X representa hidrógeno o representa C_1–C_4–alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi,

Y representa $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CF_2CF_2CF_3$ o $-CF(CF_3)_2$,

m representa 5 o 6,

n representa 3, 4, 5 o 6,

p representa 0, 1 o 2 y

q representa 2, 3 o 4,

y sales, solvatos o solvatos de las sales de los mismos,

incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

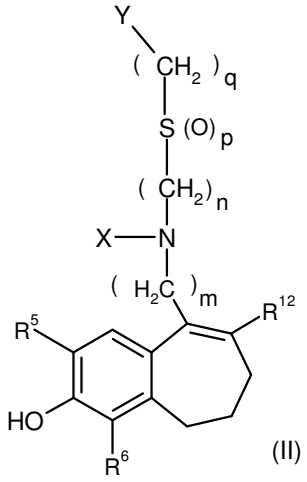
La presente invención también provee compuestos de la fórmula (I) en donde

R^1 y R^2	representan hidrógeno y
o bien	
R^3	representa hidrógeno y
R^4	representa hidrógeno, hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo o representa el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno
o bien	
R^3	representa flúor y
R^4	representa hidroxi, nitrilo o metilsulfonilo,
R^5 y R^6	representan hidrógeno, cloro o flúor, pero no representan ambos cloro y no representan ambos flúor
X	representa C_1–C_4–alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi,
Y	representa $-CF_3$ o $-C_2F_5$,
m	representa 5 o 6,
n	representa 3, 4, 5 o 6,
p	representa 0, 1 o 2 y

q representa 2 o 3,

y sales, solvatos o solvatos de las sales de los mismos, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

La presente invención de la misma manera provee compuestos de la fórmula (II)



(II)

en donde

R^{12} representa fenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxfenilo, 4-fluoro-3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-cianofenilo o 3-piridilo,

R^5 y R^6 representan hidrógeno o flúor, pero no representan ambos flúor o - si R^5 representa hidrógeno - R^6 representa cloro,

X representa metilo, etilo, metoxietilo, metoxipropilo, hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo,

Y representa $-CF_3$ o $-C_2F_5$,

m representa 5 o 6,

n representa 3, 4, 5 o 6,

p representa 0, 1 o 2,

q representa 2 o 3

y sales, solvatos o solvatos de las sales de los mismos, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

Además, la presente invención provee los siguientes compuestos:

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-{3-hidroxi-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il}benzonitrilo

8-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-

6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(3,3,3-

trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)pentil]-8-

fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-

(metil{4-[(3,3,3-
trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-
(metil{4-[(*RS*)-(3,3,3-
trifluoropropil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-
(metil{4-[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-
(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-
pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-
(metil{3-[(3,3,4,4,4-
pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-
(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-
(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-

trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-

6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

R^1, R^2, R^3 y R^4 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, hidroxi, alcoxi, nitrilo, alquilsulfonilo o representan el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno o en forma independiente entre sí representan flúor (pero con la condición de que al menos uno o más de los otros sustituyentes representa hidroxi, alcoxi, nitrilo, alquilsulfonilo).

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

R^5, R^6 y R^7 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo o nitrilo.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, C_2–C_6–alquenilo, C_2–C_6–alquinilo que puede estar opcionalmente monosustituido o polisustituido con halógeno, hidroxi, –CN o deuterio.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

Y representa –C_1–C_4–alquilo perfluorado o parcialmente fluorado o C_3–C_8–cicloalquilo perfluorado o parcialmente fluorado.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

m representa 4, 5, 6 o 7.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

n representa 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

p representa 0, 1 o 2.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

q representa 1, 2, 3 o 4.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

R^1, R^2, R^3, R^4 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo o representan el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno o en forma independiente entre sí representan flúor (pero con la condición de que al menos uno de los otros sustituyentes representa hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo).

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

R^5 y R^6 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, cloro o flúor.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

R^7 representa hidrógeno.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

X representa hidrógeno o $-C_1-C_4$-alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

Y representa $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CF_2CF_2CF_3$ o $-CF(CF_3)_2$.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

m representa 5 o 6.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

n representa 3, 4, 5 o 6.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

q representa 2, 3 o 4.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

R^1, R^2, R^3 representan hidrógeno y

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo o representa el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno

o en donde

R^1, R^2 representan hidrógeno

R^3 representa flúor y

R^4 representa hidroxi, nitrilo o metilsulfonilo.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I)

en donde

R^5 y R^6 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que R^5 y R^6 no representan ambos flúor, no representan ambos cloro y no representan ambos cloro y flúor.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

X representa C_1–C_4–alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

Y representa $-CF_3$, $-C_2F_5$.

La invención además provee compuestos de la fórmula (I) en donde

q representa 2 o 3.

La invención además provee compuestos de la fórmula (II) en donde

R^{12} representa fenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxfenilo, 4-fluoro-3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-cianofenilo o 3-piridilo.

La invención además provee compuestos de la fórmula (II) en donde

R^5 y R^6 en forma independiente entre sí representan hidrógeno o flúor, pero R^5 y R^6 no representan ambos flúor, o

R^6 representa cloro y R^5 representa hidrógeno.

La invención además provee compuestos de la fórmula (II) en donde

X representa metilo, etilo, metoxietilo, metoxipropilo, hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo.

Los radicales indicados en las respectivas combinaciones o en las combinaciones preferidas forman juntos la definición del radical de manera que, de manera independiente de las respectivas combinaciones de radicales dadas, también se incluy cualquier otra combinación de radicales.

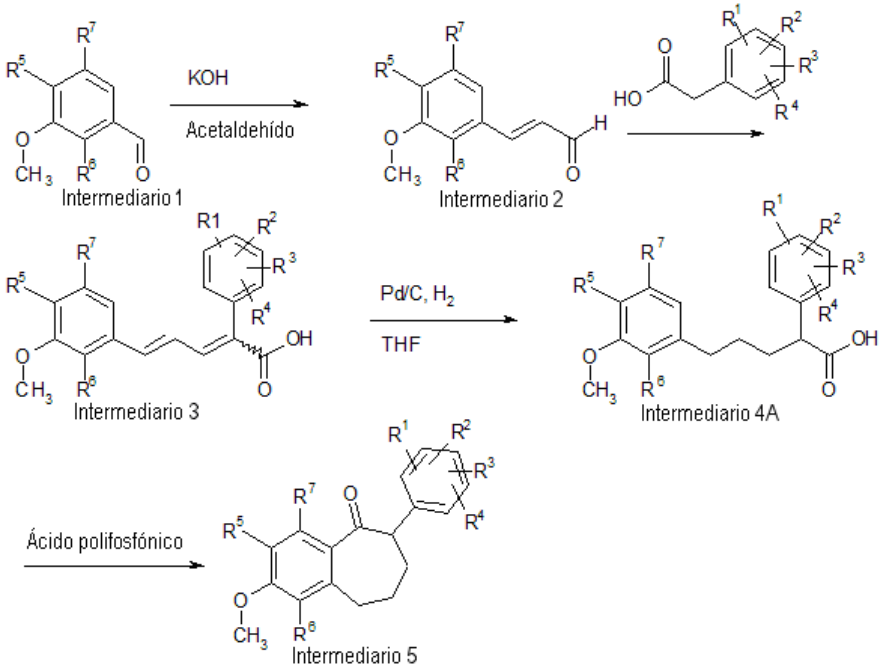
Más particularmente se prefieren las combinaciones de dos o más de los rangos preferidos mencionados previamente.

Las definiciones generales o preferidas de radicales descritas previamente se aplican al producto final de la fórmula (I) y de manera correspondiente a los materiales de partida o intermediarios necesarios en cada caso para la preparación.

La invención provee además un proceso para

preparar los compuestos de acuerdo con la invención. La preparación de los compuestos (I) de acuerdo con la invención o de los compuestos (II) como un subconjunto de la fórmula (I), queda ilustrada con los siguientes esquemas de síntesis.

La síntesis de los intermediarios 5, preparados de manera análoga a la descripción en la patente WO 03/033461 A1, se muestra en el siguiente general esquema de fórmula (Esquema de síntesis 1), donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado indicado en la fórmula (I).



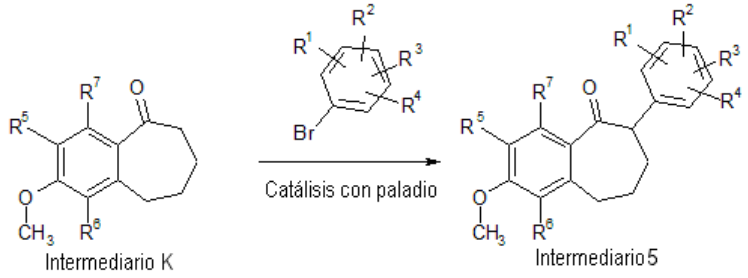
(Esquema de síntesis 1)

Los intermediarios 2 se sintetizan por medio de reacciones de condensación conocidos, por el

especialista en el arte, de acetaldehído con uno de los intermediarios 1 (disponible comercialmente, por ejemplo, de Aldrich, ABCR) con catálisis de bases en agua con o sin adición de un solvente orgánico que sea estable bajo estas condiciones (*Organic Reactions*, 1968, 16, 1; Justus Liebigs *Ann. Chem*. 1917, 412, 322; *J. Org. Chem*. 1951, 16, 1519; *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 1901). En este caso, se prefiere en particular la reacción con hidróxido de potasio con adición de diclorometano a 1–30 °C. Los intermediarios 2 se hacen reaccionar luego bajo condiciones de Knoevenagel que son conocidas por el especialista en el arte con un ácido arilacético (disponible comercialmente, por ejemplo, de Aldrich, ABCR) (*Organic Reactions* 1967, 15, 204; *Tetrahedron Lett*., 1998, 39, 8013). Se prefiere particularmente la reacción con anhídrido acético y trietilamina a temperatura de reflujo. Los intermediarios 4 se sintetizan mediante hidrogenaciones catalíticas conocidas por el especialista en el arte (Houben Weilo, "*Methoden der organischen Chemie*" [Métodos de Química Orgánica], volumen 4/1c parte 1, página 14 y sig., (1980), Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York). Los intermediarios 5 se preparan mediante reacciones de cierre de anillo conocidas por el especialista en el arte de acuerdo con

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). Se menciona como particularmente preferido el uso de pentóxido de fósforo en ácido metansulfónico o en ácido trifluorometansulfónico en el rango de temperatura de 0-30°C.

Como alternativa, los intermediarios 5 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de síntesis 2, donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado indicado en la fórmula (I), pero no representan bromo.



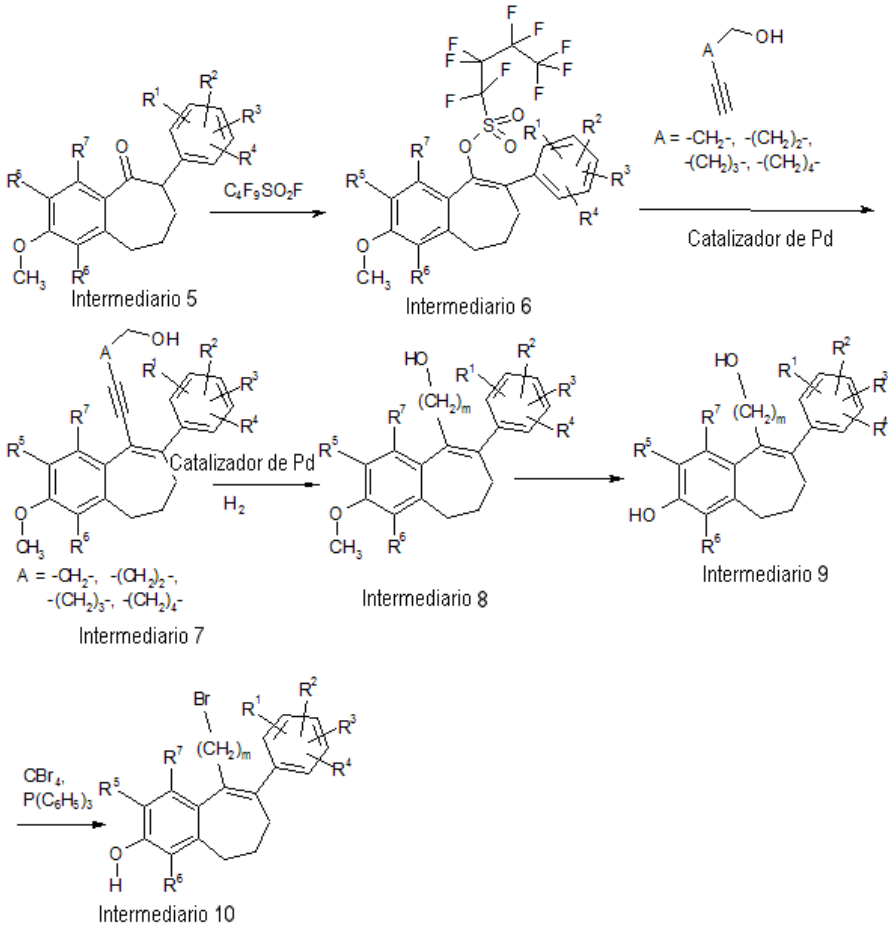
(Esquema de síntesis 2)

La preparación de los intermediarios 5 también puede efectuarse por arilación de los Intermediarios K, bien conocida por el especialista en el arte (*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). Para tal fin, se hace reaccionar un compuesto de paladio (por ejemplo $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$) con un ligando (por ejemplo BINAP, 2,2'-bi(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, xantfós, trifenilfosfina, DTPF, 1,1'-bi(di-o-tolilfosfino)ferroceno, 1,3-di-ter-butil-2-cloro-1,3,2-diazafosfolidina, 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina) en un solvente (por ejemplo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, ter-butil metil éter) con una base (por ejemplo, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de potasio, fosfato tripotásico, carbonato de cesio) y un triflato o haluro aromático a una temperatura de 40-160°C. +El ajuste de la temperatura también depende del solvente. El compuesto de paladio utilizado también se puede conectar a ligandos correspondientes de antemano tal como, por ejemplo, alil[1,3-bi(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cloropaladio(II), alil[1,3-bi(2,6-diisopropilfenil)-2-imidazolidiniliden]cloro-paladio(II), Pd(dppf)Cl, $[PdBrPtBu]_2$. Para las reacciones se prefiere particularmente el uso de

acetato de paladio(II) con BINAP o xantfós o alilcloro(1,3-bi(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-iliden)paladio. Aquí se prefiere particularmente una sal de un metal alcalino de un alcohol como base en THF a 60-80°C. Se prefiere muy particularmente la reacción con acetato de paladio(II), xantfós, ter-butóxido de sodio en THF bajo reflujo. Aquí, el exceso de haluro de arilo debe mantenerse tan bajo como sea posible; preferiblemente, se usa un solo equivalente de haluro de arilo y un equivalente de cetona.

Los intermediarios 10 se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema de síntesis 3, donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 y también m tienen el significado indicado en la fórmula (I).



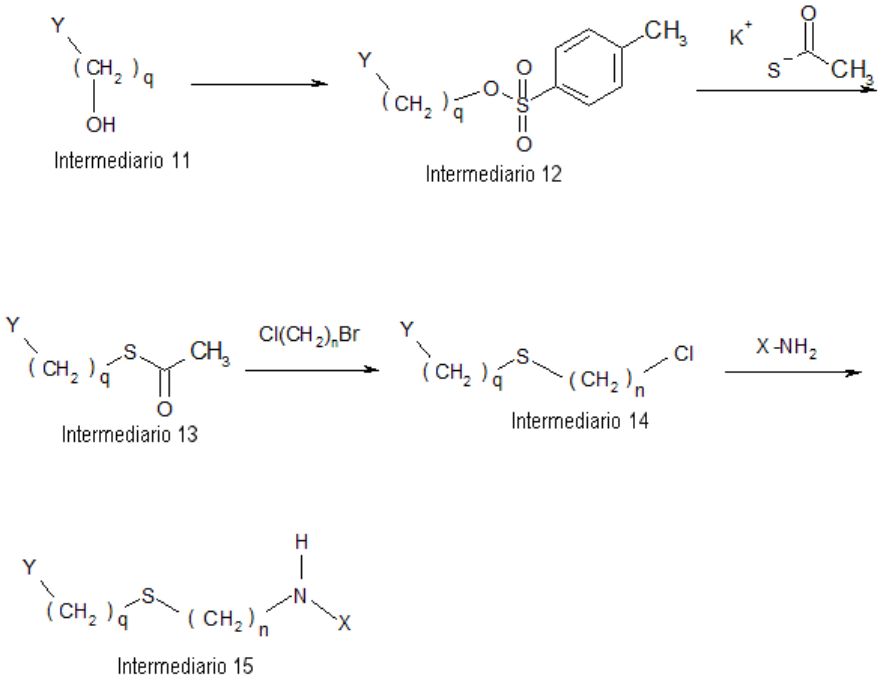
(Esquema de síntesis 3)

El intermediario 6 se puede preparar bajo condiciones conocidas por el especialista en el arte (*Tetrahedron*: *Asymmetry* 1990, 1, 97; *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8536; *Synthesis* 2002, 2064). También es posible preparar sulfonil enol éteres perfluorados análogos, donde el radical nonafluorobutilo es reemplazado, por ejemplo, por trifluorometilo. Se prefiere en particular la preparación del intermediario 6 con la reacción en presencia de aminas orgánicas en

éteres o solventes halogenados. Se prefiere muy particularmente la reacción con fluoruro de nonafluorobutilsulfonilo en tetrahidrofurano/ter-butil metil éter con 2,3,4,5,7,8,9,10-octahidropirido[1,2-4][1,3]diazepina como base con enfriamiento a 0-15 °C. Los intermediarios 7 se pueden preparar de acuerdo con Sonogashira usando un catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), $Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$ y catalizadores comparables) y una base de amino en un solvente aprótico (*Chem. Rev*. 2007, 107, 874; *Synthesis* 1986, 320; *Angew. Chem*. 1994, 106, 1568), como es conocido por el especialista en el arte. Se prefiere particularmente la reacción con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y trietilamina en DMF a 60-100 °C. Los intermediarios 8 se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (*J. Org. Chem*. 1990, 55, 3484; *J. Org. Chem*. 1964, 29, 3660; *Chem. Ber*. 1959, 92, 541) usando un catalizador de un metal de transición e hidrógeno. Se prefiere particularmente la hidrogenación con paladio. Se prefiere muy particularmente la hidrogenación en metanol con adición de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio. Para obtener el intermediario 9, se debe clivar metil éter utilizando métodos conocidos por el especialista en el

arte ("Protective Groups in Organic Synthesis" 3a edición, página 250 y sig., (1999), John Wiley & Sons, Nueva York). Se prefiere particularmente el clivaje con tribromuro de boro, y se prefiere muy particularmente el clivaje cleavage del metilo éter con tribromuro de boro con adición de un derivado de piridina (por ejemplo, lutidina) con enfriamiento en un solvente inerte (por ejemplo, diclorometano) a 0–10 °C. El intermediario 9 es convertido el intermediario 10 por bromación del grupo hidroxilo, como es conocido por el especialista en el arte (*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). Se prefiere particularmente el uso de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en un solvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano) a 0–10 °C.

Los intermediarios 15 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de síntesis 4, donde Y, q, n, X tienen el significado indicado en la fórmula (I).

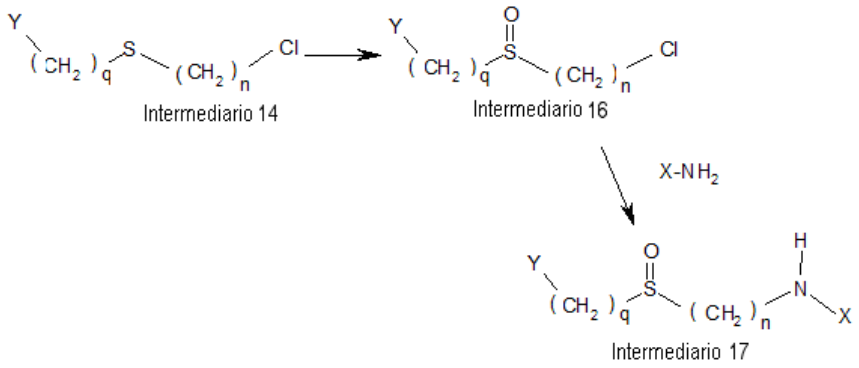


(Esquema de síntesis 4)

Los intermediarios 11 disponibles comercialmente (por ejemplo, de Aldrich) son convertidos mediante métodos conocidos por el especialista en el arte en los intermediarios 12 (*J. Chem. Soc.* 1939, 1248; *Synthesis* 1996, 594; *Helv. Chim. Acta* 1946, 29, 671). Los intermediarios 13 se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (*J. Chem. Soc.* 1950, 579; *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 3700). Los intermediarios 14 se preparan mediante métodos de síntesis conocidos por el especialista en el arte (*Pharm. Chem. J.* 1989, 23, 998). Los intermediarios 15 se sintetizan mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (*Org. Synth. Coll.*, volumen 1,

102, 1941; *Org. Synth. Coll.* Vol. 2, 290, 1943; *Org. Synth. Coll.* volumen 3, 256, 1953; *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5105; *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 658).

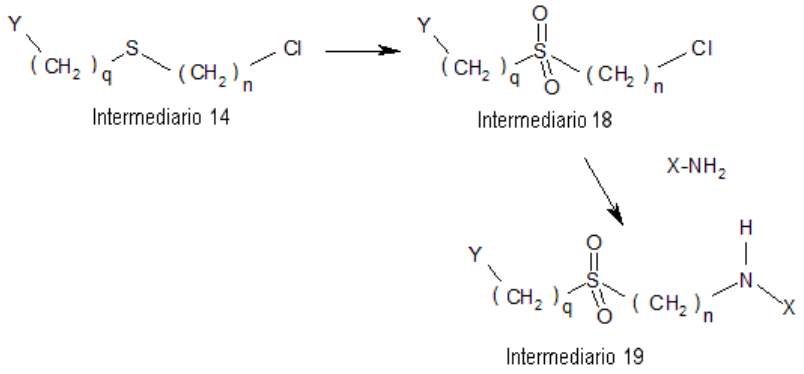
Los intermediarios 17 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de síntesis 5, donde Y, q, n y X tienen el significado indicado en la fórmula (I).



(Esquema de síntesis 5)

Los intermediarios 16 se puede preparar mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (*Org. Prep. Proced. Int.* 1982, 14, 45; *J. Org. Chem.* 1962, 27, 282). Se prefiere particularmente la oxidación con metaperiodato. Se prefiere muy particularmente la oxidación con metaperiodato de sodio. Los intermediarios 17 se pueden preparar como se describió para la preparación de los intermediarios 15.

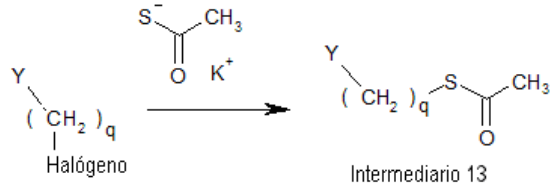
Los intermediarios 19 se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de síntesis 6, donde Y, q, n y X tienen el significado indicado en la fórmula (I).



(Esquema de síntesis 6)

Los intermediarios 18 se pueden preparar mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (*J. Org. Chem.* 1957, 22, 241; *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3824; *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 2939; *Org. Lett.* 1999, 1, 189). Se prefiere particularmente la oxidación con perácidos. Los intermediarios 19 se pueden preparar como se describió para los intermediarios 15.

Los intermediarios 13 también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de síntesis 7, donde Y y q tienen el significado indicado en la fórmula (I).

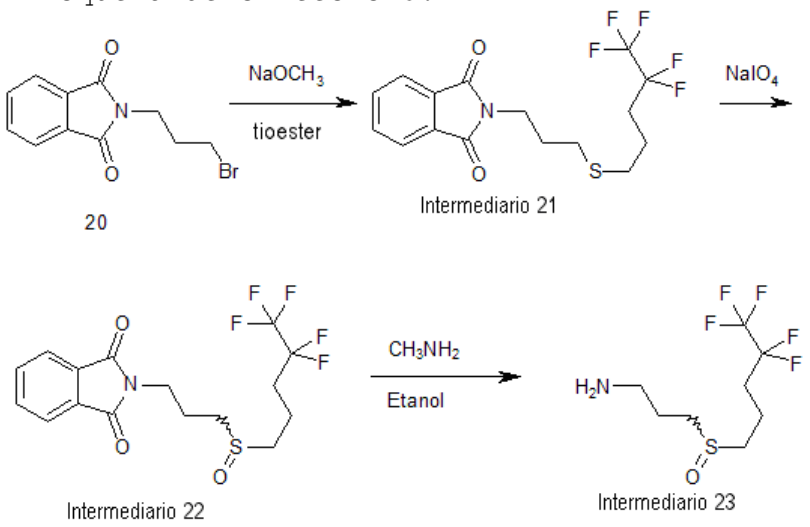


(Esquema de síntesis 7)

Los intermediarios 13 también se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de halógeno mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (*J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 3700; *J. Org. Chem.*

1984, 49, 3231).

El intermediario 23 se puede preparar de acuerdo con el Esquema de síntesis 8.

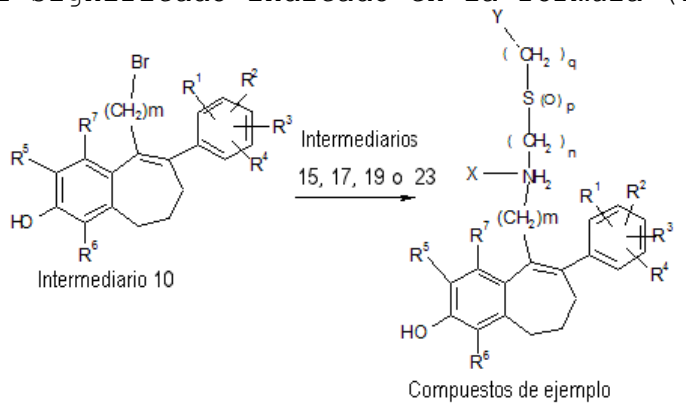


(Esquema de síntesis 8)

El intermediario 21 se pueden sintetizar como se describió para los intermediarios 14. El intermediario 22 se prepara de manera análoga a la preparación de los intermediarios 16. La desprotección de la función amino en el intermediario 23 se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por el especialista en el arte (por ejemplo “Protective Groups in Organic Synthesis” 3a edición, página 565 y sig., (1999), John Wiley & Sons, Nueva York).

Los ejemplos de compuestos se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema de síntesis 9 por reacción de los intermediarios 15, 17, 19 ó 23 con el intermediario 10, donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, n, p, q, X, Y

tienen el significado indicado en la fórmula (I).



(Esquema de síntesis 9)

Las reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos por el especialista en el arte como se describe para la conversión del intermediario 14 en el intermediario 15. Se prefiere particularmente la reacción en la presencia de un ioduro de metal alcalino y un carbonato de los metales alcalinos en un solvente aprótico tal como, por ejemplo, DMF o NMP.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un espectro de acción farmacológico y farmacocinético impredecible y útil. Por lo tanto, los mismos son apropiados para su uso como medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales. En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" incluye profilaxis. La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse por su acción como SERM.

La presente invención se relaciona además con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades ginecológicas, en particular para aliviar los síntomas de la andropausia y la menopausia, es decir en una terapia de reemplazo hormonal (HRT) masculina y femenina, tanto para la prevención como para un tratamiento; para el tratamiento de los problemas que acompañan a una dismenorrea; el tratamiento de un sangrado uterino disfuncional; el tratamiento de acné; la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares; el tratamiento de hipercolesterolemia y de hiperlipidemia; la prevención y el tratamiento de aterosclerosis; para inhibir la proliferación de las células de la musculatura lisa arterial; para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido; el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria; para la prevención y el tratamiento de osteoporosis (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. y 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); para prevenir la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas, en mujeres histerectomizadas o en mujeres que fueron tratadas con agonistas o antagonistas de LHRH; para inhibir la maduración del esperma; en el tratamiento de artritis reumatoide; para la prevención del mal de Alzheimer; en el tratamiento de endometriosis; el tratamiento de miomata; el tratamiento de miomata y endometriosis en combinación con LHRH análogos; en el tratamiento de tumores dependientes de homonas, por ejemplo de cáncer de mama o, por ejemplo, de carcinoma de endometrio, en el tratamiento de enfermedades prostáticas, en el tratamiento de enfermedades benignas de la mama, por ejemplo, una mastopatía.Aún más, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para una anticoncepción tanto masculina como femenina, basado en su perfil farmacológico.

La presente invención provee además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el tratamiento de la esterilidad y para inducir la ovulación.

La presente invención provee además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y la profilaxis de un accidente cerebrovascular y del mal de Alzheimer y de otras

enfermedades del sistema nervioso central, que están acompañadas de muerte de neuronas.

La presente invención provee además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la producción de un producto medicinal para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas previamente.

La presente invención provee además un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas previamente, usando una cantidad eficaz de los compuestos de la invención.

La presente invención provee asimismo el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas previamente.

Además, la presente invención provee los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente.

La presente invención también provee medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o más compuestos activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas

anteriormente. A modo de ejemplo, los siguientes compuestos se pueden mencionar como compuestos activos adecuados para dichas combinaciones: gestágenos, estrógenos (por ejemplo, en el contexto de una terapia sustitutiva adyuvante [*add-back*]) y antagonistas del receptor de progesterona.

Los **estrógenos** son compuestos (compuestos naturales o sintéticos, esteroides y no esteroides) que presentan una eficacia estrogénica. Dichos compuestos comprenden, por ejemplo: etinil estradiol, estradiol, sulfamatode estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17β-estradiol, sulfato de 17α-estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17β-dihidroequilina, sulfato de 17α-dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17β-dihidroequilenina y sulfato de 17α-dihidroequilenina. Los estrógenos especialmente interesantes son etinil estradiol, estradiol, sulfamato de estradiol, valerato de estradiol, 15-benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona. Los estrógenos preferidos son etinil estradiol, estradiol y mestranol, y el etinil estradiol es especialmente preferido.

Los **gestágenos**, en el sentido de la presente invención, se interpretan ya sea como la propia progesterona natural o como los derivados sintéticos (esteroides y no esteroides), que al igual que la propia progesterona se unen al receptor de progesterona y, a dosis superiores a la dosis inhibidora de la ovulación, inhiben la ovulación. Se pueden mencionar los siguientes como ejemplos de gestágenos: levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3β-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (= etonogestrel), 17-deacetilnorgestimato, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, amgestonea, cloromadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17α)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona, tibolona,

trimegestona, algestona acetofenida, nestorona, promegestona, éster de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-17-hidroxiprogesterona, 17α-etinil-testosterona, 17α-etinil-19-nortestosterona, oxima d-17β-acetoxi-13β-etil-17α-etinil-gon-4-en-3-ona o los compuestos divulgados en WO 00/66570, en particular tanaproget. Se prefiere levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, drospirenona, didrogesterona y dienogest. La drospirenona y el dienogest son especialmente preferidos.

Los **antagonistas del receptor de progesterona** son compuestos que inhiben la acción de la progesterona sobre su receptor. Como ejemplos de los mismos se puede mencionar, RU 486, onapristona, lonaprisán (11β-(4-acetilfenil)-17β-hidroxi-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona, véase WO 98/34947) y los compuestos reivindicados en WO 08/58767.

Sin embargo, también son posibles las combinaciones con uno o más compuestos activos adicionales, en particular las combinaciones con inhibidores de aromatasa, inhibidores de 17beta HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), análogos de LHRH, antagonistas de LHRH, agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR),

moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), andrógenos, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos (antagonistas del receptor de progesterona), anticonceptivos orales, estrógenos, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAP) e inhibidores de MAP quinasas quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2,) inhibidores de proteína quinasas B (PKBa/ß/γ; Akt1/2/3), inhibidores de fosfoinositida 3-quinasas (PI3K), inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CDK1/2), inhibidores la vía de señales inducida por hipoxia (inhibidores HIF1alfa, activadores de prolilo hidroxilasas), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de prostaglandina F (FP) (PTGFR) y drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID) para el tratamiento de endometriosis.

La invención también se relaciona con preparaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula general I (o una sal de adición fisiológicamente aceptable del mismo con ácidos orgánicos e inorgánicos) y con el uso de estos compuestos en la preparación de medicamentos, en particular para las indicaciones mencionadas previamente.

Los compuestos se pueden usar para las

indicaciones mencionadas previamente, tanto por administración oral como parenteral.

Los compuestos también se pueden usar en combinación con la vitamina D3 natural o con análogos de calcitriol para la osteogénesis o como una terapia de soporte para aquellas terapias que causan pérdida de masa ósea (por ejemplo, una terapia con glucocorticoides, una quimioterapia).

Los compuestos de la fórmula general I también se pueden usar en combinación con antagonistas del receptor de progesterona o en combinación con estrógenos puros y, en particular, se pueden usar en una terapia de reemplazo hormonal y en el tratamiento de trastornos ginecológicos y para controlar la fertilidad femenina. Ya se ha descrito un producto terapéutico, que comprende un estrógeno y un antiestrógeno puro para su uso simultáneo, sucesivo o separado de en una terapia selectiva con estrógeno de estados perimenopáusicos o postmenopáusicos, en EP-A 0 346 014.

Los compuestos de la fórmula general I también se pueden administrar en combinación con gestágenos y sustancias con acción gestagénica, en particular para su uso en mujeres premenopáusicas en el tratamiento de enfermedades ginecológicas, tales como endometriosis,

miomata o trastornos de la menstruación como por ejemplo dismenorrea o hipermenorrea, o en el tratamiento de tumores dependientes de homonas como por ejemplo el cáncer de mama.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden administrar ya sea de manera continua (por ejemplo una vez por día) o en regímenes intermitentes. A modo de ejemplo (pero no exclusivamente) se pueden mencionar regímenes de tratamiento tales como una vez por semana, una vez por mes, diariamente sobre un período de varios días, en particular los días del ciclo menstrual femenino (por ejemplo, los 14 días consecutivos de la fase secretora o varios días en la mitad del ciclo menstrual). Los compuestos de la fórmula general I también se pueden administrar de manera continua sobre un período de tratamiento más prolongado (por ejemplo, 14-168 días succesivos) seguido por una pausa en el tratamiento, que puede ser fija (por ejemplo, 14-84 días) o flexible y puede durar hasta la menstruación siguiente. En estos regímenes de tratamiento intermitentes los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse solos o en combinación con las terapias combinadas mencionadas previamente, y estos por su parte pueden ser administrados de manera continua o de lo contrario también de manera

intermitente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar una acción sistémica y/o local. Para tal fin, se pueden administrar de una forma apropiada como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como un implante o un stent.

Para dichas rutas de aplicación, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de dosificación adecuadas.

Las formas de dosificación que funcionan de acuerdo con el arte anterior, con una liberación de los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o de una manera modificada, y que contienen a los compuestos de la invención en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo como tabletas (tabletas no recubiertas o recubiertas, por ejemplo con recubrimientos entéricos o con recubrimientos que se disuelven con un retardo o con recubrimientos insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), tabletas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), tabletas

recubiertas con azúcar, gránulos, pélets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando un paso de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de absorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de dosificación adecuadas para una administración parenteral son, entre otras, preparados para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Las formas de dosificación adecuadas para las otras rutas de administración son, por ejemplo, las formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores para polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones y aerosoles; tabletas, películas/obleas o cápsulas, para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas multifase), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes, sistemas intrauterinos, anillos vaginales o stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de dosificación especificadas. Esto se puede realizar de una manera conocida por sí misma, por mezclado con auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos auxiliaries incluyen, por ejemplo, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/o olor.

La presente invención se relaciona además con productos medicinales que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y su uso para los fines mencionados previamente.

En el caso de una administración oral, la cantidad por día comprende entre aproximadamente 0,01 y 100

mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de la fórmula general I que se puede administrar varía sobre un rango amplio y abarca cualquier cantidad eficaz. La cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,01-100 mg/kg de peso corporal por día, dependiendo de la condición a tratar y el método de administración.

Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario apartarse de las cantidades establecidas, dependiendo fundamentalmente del peso corporal, la ruta de administración, la respuesta individual a la active sustancia, el tipo de preparación y el punto de tiempo o intervalo durante el cual tiene lugar la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente emplear cantidades menores que la cantidad mínima mencionada previamente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite máximo establecido. En el caso de administrar cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividir las mismas en varias dosis individuales en el transcurso del día.

A menos que se indique de otra manera, los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso; y las partes son partes en peso. Las proporciones de solventes, relaciones de dilución y

la información acerca de la concentración para líquidos/soluciones líquidas se refieren en cada caso al volumen.

Listado de abreviaturas, química

Abreviaturas y acrónimos:

IC	ionización química (en MS)
TLC	cromatografía en capa delgada
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
ESI	ionización por electroatomización (en MS)
GC-MS	espectroscopía de masa acoplada a cromatografía gaseosa
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
LC-MS	espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida
Masa hallada	masa presente en el espectro de masa
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masa
RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
Rf	índice de retención (en TLC)
R_t	tiempo de retención (en HPLC)

RT	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Purificación de los compuestos de acuerdo con la invención

En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención se podrian purificar por HPLC preparativa, por ejemplo usando un aparato autopurificante de Waters (detección de los compuestos por medio de detección de UV y ionización por electroatomización) en con columnas para HPLC preempaquetadas, disponibles comercialmente, (por ejemplo, la columna XBridge (de Waters), C18, 5 µm, 30 x 100 mm). Se usó acetonitrilo/agua con adiciones de amoníaco, acetato de amonio, ácido trifluoroacético o ácido fórmico como sistema de solventes. En lugar de acetonitrilo, también se podría usar, por ejemplo, metanol.

El flujo durante la purificación era de 50 ml/min.

En algunos casos los compuestos de acuerdo con la invención fueron purificados mediante los siguientes métodos:

Bomba 2525 del sistema de autopurificación por HPLC Waters, inyector de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, ZQ 4000, columna: XBridge C18, 5 µm, 100 x 30 mm, 50 ml/min, fase móvil:

Método X (véase la enumeración a continuación), detección por DAD rango de barrido 210–400 nm, ELSD, MS ESI (+), ESI (–), rango de barrido 160–1000 m/z.

Método 1: Fase móvil: agua con 0,2% de amoníaco–acetonitrilo 50:50, 0–1 minuto; 50:50 -> 20:80, 1–7,5 minutos; 20:80 -> 1:99, 7,5–7,52 minutos; 1:99, 7,52–10 minutos

Método 2: Fase móvil: agua con 0,2% de amoníaco–acetonitrilo 99:1, 0–1 minuto; 99:1 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 3: Fase móvil: agua con 0,2% de amoníaco–acetonitrilo 99:1, 0–1 minuto; 99:1 -> 1:99, 1–7 minutos; 1:99, 7–10 minutos

Método 4: Fase móvil: agua con 0,2% de amoníaco–acetonitrilo 30:70, 0–1 minuto; 30:70 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 5: Fase móvil: agua con 0,1% de amoníaco–acetonitrilo 30:70, 0–1 minuto; 30:70 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 6: Fase móvil: agua con 0,1% de acetato de amonio–acetonitrilo 30:70, 0–1 minuto; 30:70 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 7: Fase móvil: agua con 0,1% de acetato de amonio–acetonitrilo 99:1, 0–1 minuto; 99:1 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 8: Fase móvil: agua con 0,1% de acetato de amonio–acetonitrilo 70:30, 0–1 minuto; 70:30 -> 40:60, 1–7,5 minutos; 40:60, 7,5–10 minutos

Método 9: Fase móvil: agua con 0,1% de acetato de amonio–acetonitrilo 50:50, 0–1 minuto; 50:50 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 10: Fase móvil: agua con 0,1% acetato de amonio–acetonitrilo 50:50, 0–1 minuto; 50:50 -> 20:80, 1–7,5 minutos; 20:80 -> 1:99, 7,5–7,52 minutos; 1:99, 7,52–10 minutos

Método 11: Fase móvil: agua con 0,1% de ácido fórmico–metanol 70:30, 0–1 minuto; 70:30 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Método 12: Fase móvil: agua con 0,1% de ácido fórmico–acetonitrilo 99:1, 0–1 minuto; 99:1 -> 1:99, 1–7,5 minutos; 1:99, 7,5–10 minutos

Se usó secado por congelamiento o centrifugación bajo vacío para eliminar la mezcla de solventes de HPLC. Los compuestos así obtenidos se pueden encontrar en la forma de sales de TFA o sales de formato y se podrían transformar en las respectivas bases libres mediante procedimientos de laboratorio estándar conocidos por el especialista en el arte.

En algunos casos los compuestos de acuerdo con la invención se pueden purificar por cromatografía de gel

de sílice. Para este fin, son adecuados, por ejemplo, los cartuchos de gel de sílice preempaquetados (por ejemplo de Separtis, gel de sílice *Isolute® Flash*) en combinación con el cromatógrafo Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y también se podrían usar solventes o mezclas de solventes para cromatografía tales como, por ejemplo, hexano, acetato de etilo y también diclorometano y metanol, y adiciones de solución acuosa de amoníaco.

Análisis estructural de los compuestos de acuerdo con la invención

En algunos casos los compuestos de acuerdo con la invención fueron analizados por LC–MS:

Uno de los métodos de análisis utilizados se basó en los siguientes parámetros:

Sistema Waters Acquity UPLC–MS: Inyector de solvente binario, inyector/organizador de muestras, controlador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001, columna: Acquity BEH C18, 1,7 µm, 50 x 2,1 mm. Se usó agua con 0,1% de TFA o con 0,1% de ácido fórmico como solvente A. El solvente B consistía de acetonitrilo. Gradiente 0–1,6 min 1–99% de B, 1,6–2,0 min 99% de B, flujo 0,8 ml/min, temperatura de 60 °C, solución de muestra 1,0 mg/ml en acetonitrilo/agua 7:3, inyección de 2,0 µl, detección por rango de barrido DAD de 210–400 nm, ELSD,

MS ESI (+), ESI (−), rango de barrido 160–1000 m/z.

En algunos casos los compuestos de acuerdo con la invención fueron analizados por LC–MS: tiempos de retención R_t del análisis por LC–MS: detección: UV = 200–400 nm (sistema de HPLC *Acquity* de *Waters*)/MS 100–800 dalton; 20 V (Micromass/*Waters* ZQ 4000) en modalidad ESIpos (para producir iones moleculares de carga positiva); columna de HPLC: X Bridge (*Waters*), 2,1 x 50 mm, BEH 1,7 µm; solvente: A: agua/0,05% de ácido fórmico, B: acetonitrilo. Gradiente: 10–90% de B en 1,7 min, 90% de B durante 0,2 min, 98–2% de B en 0,6 min; velocidad de flujo: 1,3 ml/min.

En algunos casos se usó un instrumento *Waters* ZQ4000 o un detector de masa de un solo cuadrupolo API (ionización por presión atómica) (*Waters*) para registrar el espectro de masa.

En los datos de NMR de los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan los siguientes símbolos:

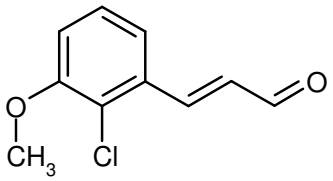
s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
quin	quinteto
m	multiplete
br	amplio

mc	multiplete centrado

Las sustancias que no se describieron en la patente 03/033461 A1 pero que se pueden sintetizar de una manera análoga se describirán a continuación.

Intermediario 1-2

(*E*)-3-(2-Cloro-3-metoxifenil)acrilaldehído:

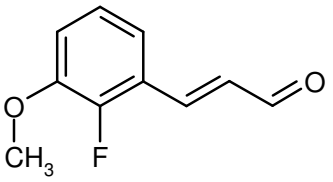


Se agregaron 52 ml de solución de hidróxido de potasio 20% a 20 g (0,117 mol) de 2-cloro-3-metoxibenzaldehído en 130 ml de diclorometano y 80 ml de agua. Luego se agregaron 26 ml de acetaldehído en 77 ml de agua por goteo a lo largo de 3 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se ajustaron a pH 5-6 con ácido acético-agua 1:3, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1 y 4:1). Se obtuvieron 9,2 g (40% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 3,94 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 9,77 (d, 1H).

Intermediario 2-2

(*E*)-3-(2-Fluoro-3-metoxifenil)acrilaldehído:



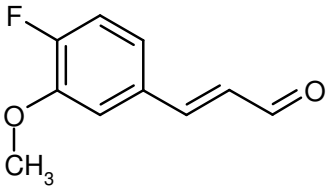
Se disolvieron 50 g de hidróxido de potasio en 250 ml de agua, y se agregaron 50 g (0,324 mol) de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído en 200 ml de diclorometano. Se agregaron 57,16 g de acetaldehído en 250 ml de agua por goteo a lo largo de 3 horas. Luego se continuó la agitación durante la noche y durante otro día a temperatura ambiente. Se agregaron 15 g de acetaldehído en 60 ml de agua por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 horas. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se ajustaron a pH 5-6 con ácido acético-agua 1:4, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 95:5 y 90:10). Se obtuvieron 38 g (65% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 3,92 (s, 3H), 6,77

(dd, 1H), 7,02–7,07 (m, 1H), 7,10–7,18 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 9,73 (d, 1H).

Intermediario 3–2

(*E*)–3–(4–Fluoro–3–metoxifenil)acrilaldehído:



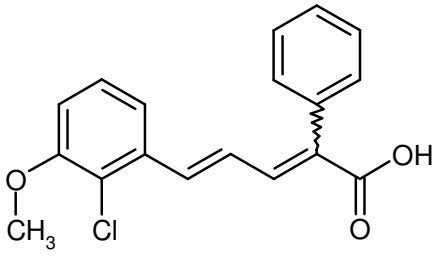
Se agregaron 142 ml de solución de hidróxido de potasio 20% a 50 g (0,324 mol) de 4–fluoro–3–metoxibenzaldehído en 250 ml de diclorometano. A lo largo de 2 horas, se agregaron 73 ml (1,298 mol) de acetaldehído en 210 ml de agua por goteo por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En cuatro días, se agregó en cada caso 1 equivalente molar de acetaldehído por goteo en 3 porciones de 6 ml, y la mezcla se agitó durante la noche o durante el fin de semana. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se ajustaron a pH 5–6 con ácido acético–agua 1:3, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 95:5, 90:10, 85:15, 80:20 y 70:30). Se obtuvieron 17,56 g (30% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d_1): δ = 3,93 (s, 3H), 6,64

(dd, 1H), 7,11–7,17 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 9,69 (d, 1H).

Intermediario 1–3

ácido (4*E*)–5–(2–cloro–3–metoxifenil)–2–fenilpenta–2,4–dienoico:

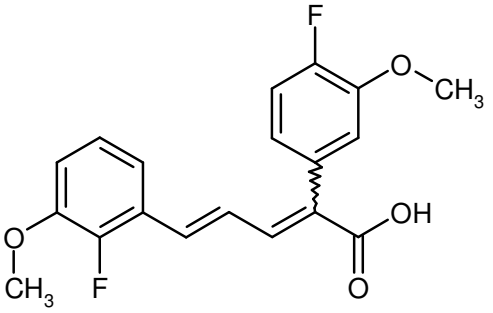


Se agregaron 6,232 g (0,046 mol) de ácido fenilacético y 12,69 ml (0,091 mol) de trietilamina a 9,0 g (0,046 mol) de (*E*)–3–(2–cloro–3–metoxifenil)acrilaldehído y 8,64 ml (0,091 mol) de anhídrido acético. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La reacción se volcó sobre hielo/agua con ácido clorhídrico concentrado 5% en volumen y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se agregó éter diisopropílico al residuo, y el producto se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado. Se aislaron 6,5 g (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo–d_1): δ = 3,90 (s, 3H), 6,76–6,88 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,29–7,34 (m, 2H), 7,37–7,53 (m, 4H), 7,80 (d, 1H).

Intermediario 2-3

ácido (4*E*)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)penta-2,4-dienoico:

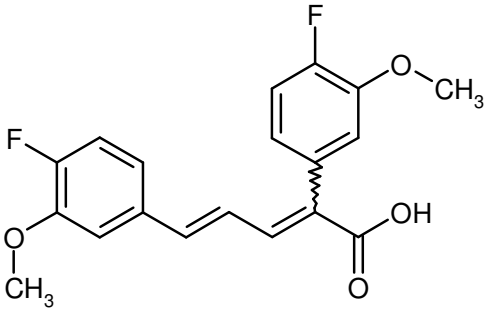


Se agregaron 2,811 g (0,015 mol) de ácido (4-fluoro-3-metoxifenil)acético y 4,23 ml (0,031 mol) de trietilamina a 2,5 g (0,014 mol) de (*E*)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)acrilaldehído y 2,88 ml (0,031 mol) de anhídrido acético. La mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se volcó sobre hielo/agua con ácido clorhídrico concentrado 5% en volumen y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se agregó éter diisopropílico al residuo, y el producto se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado. Se aislaron 2,2 g (46% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,73-6,84 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,55 (d, 1H).

Intermediario 3-3

ácido (2*E/Z*,4*E*)-2,5-bis(4-fluoro-3-metoxifenil)penta-2,4-dienoico:



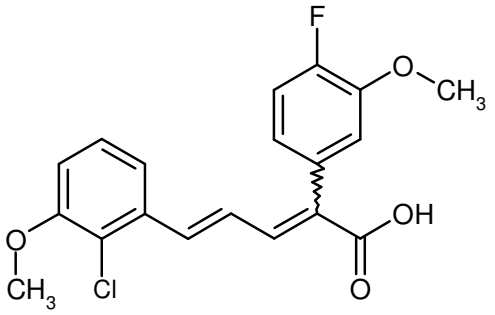
Se agregaron 30,05 g (0,163 mol) de ácido (4-fluoro-3-metoxifenil)acético y 47,4 ml (0,342 mol) de trietilamina a 28,00 g (0,155 mol) de (*E*)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)acrilaldehído y 32,3 ml (0,342 mol) de anhídrido acético. La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La reacción se volcó sobre hielo/agua con ácido clorhídrico concentrado 5% en volumen, se agitó durante 1 hora y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se agregaron 200 ml de éter diisopropílico al residuo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, se retiró por filtración con succión, se lavó con éter diisopropílico frío y se secó a 40°C en una cabina de secado. Se aislaron 31,3 g (55% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): isómero principal: δ =

3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (ddd, 1H), 6,88–7,10 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H).

Intermediario 4-3

ácido (4*E*)-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)penta-2,4-dienoico



Una mezcla de 12,2 g de 3-(2-cloro-3-metoxifenil)acrilaldehído y 12,6 g de ácido (4-fluoro-3-metoxifenil)acético en 12,9 ml de anhídrido acético y 18,9 ml de trietilamina se agitó a 100°C durante 7,5 h. La mezcla se volcó sobre hielo-agua (acidificada con solución de ácido clorhídrico 5%), se extrajo con diclorometano, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se precipitó con éter helado. Esto dio 3,6 g de un sólido. $C_{19}H_{16}ClFO_4$ (362,79). MS (ESIpos) masa encontrada: 362,00.

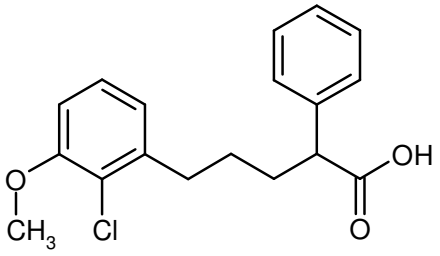
Intermediarios 4

Procedimiento General 4 para la preparación de 4: se disolvió 1 g de ácido diencarboxílico en 20-25 ml de tetrahidrofurano y se hidrogenó con 0,1-0,2 g de

paladio sobre carbono activado 10% en peso a presión estándar hasta completarse la incorporación de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración a través de Kieselguhr y se lavó con tetrahidrofurano. El material filtrado se concentró hasta secar. El producto se obtuvo con rendimiento cuantitativo.

Intermediario 1-4

ácido 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-fenilpentanoico:

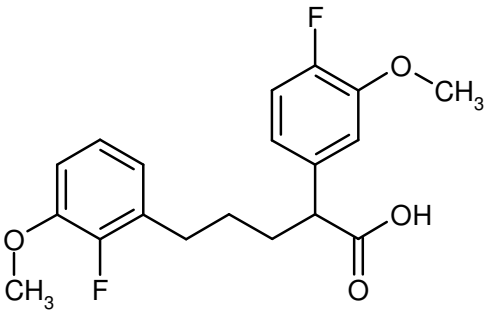


Se hicieron reaccionar 10,0 g (31,8 mmol) de (4E)-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-fenilpenta-2,4-dienoico ácido de acuerdo con el procedimiento general 4.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,47-1,72 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 1H), 2,07-2,22 (m, 1H), 2,65-2,88 (m, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,74-6,81 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,21-7,35 m, 5H).

Intermediario 2-4

ácido 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico:

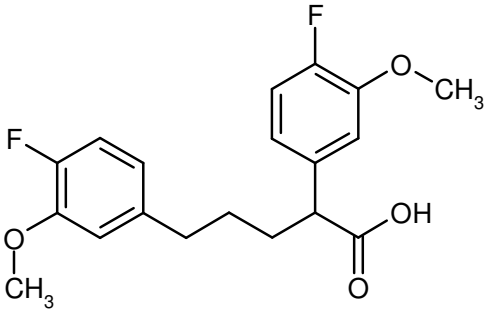


Se hicieron reaccionar 36,0 g (103,9 mmol) de ácido (4E)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)penta-2,4-dienoico de acuerdo con el procedimiento general 4.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,46-1,70 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 1H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,56-2,74 (m, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,62-7,07 (m, 6H).

Intermediario 3-4

ácido 2,5-bis(4-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico:



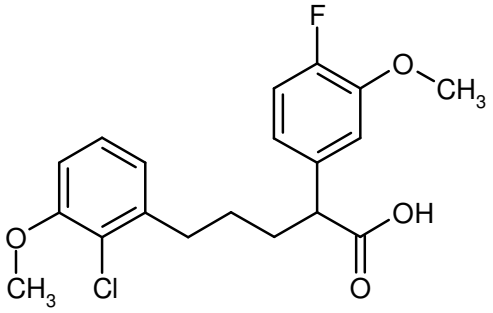
Se hicieron reaccionar 33,3 g (96,2 mmol) de ácido (4E)-2,5-bis(4-fluoro-3-metoxifenil)penta-2,4-dienoico de acuerdo con el procedimiento general 4.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,44-1,69 (m, 2H), 1,70-1,89 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 1H), 2,48-2,66 (m,

2H), 3,50 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,63 (ddd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,80 (ddd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,91–7,05 (m, 2H).

Intermediario 4–4

ácido 5–(2–cloro–3–metoxifenil)–2–(4–fluoro–3–metoxifenil)pentanoico



Se hicieron reaccionar 3,6 g de ácido (2*E*,4*E*)–5–(2–cloro–3–metoxifenil)–2–(4–fluoro–3–metoxifenil)penta–2,4–dienoico de acuerdo con el procedimiento general 4. Esto dio 3,6 g del compuesto del título. $C_{19}H_{20}ClFO_4$ (366,82). 1H RMN (400 MHz, cloroformo–d): δ 1,48 – 1,70 (m, 2H), 1,81 – 1,90 (m, 2H), 2,04 – 2,19 (m, 1H), 2,71 – 2,80 (m, 1H), 3,54 (t, 1H), 6,75 – 6,86 (3H), 6,90 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H).

Intermediarios 5

Procedimiento General 5 para la preparación de 5 bajo exclusión de la humedad atmosférica: se disolvió 1 g de ácido carboxílico en 5–7,2 ml de ácido metansulfónico y se agregaron 2,7–2,8 equivalentes de pentóxido de fósforo en porciones con enfriamiento. La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 3-16 horas. La mezcla de reacción se volcó sobre hielo/agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se ajustaron a pH 7-8 con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

Procedimiento General 5-A para la preparación de 5 bajo exclusión de la humedad atmosférica: se disolvió 1 g de ácido carboxílico en aproximadamente 5-10 ml de ácido trifluorometansulfónico. A 5-20°C, se agregaron 2,8 equivalentes de pentóxido de fósforo en 3 porciones. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se volcó sobre hielo/agua y se agitó durante otra media hora. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se ajustaron a pH 7-8 con agua, solución saturada de cloruro de sodio y solución de carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

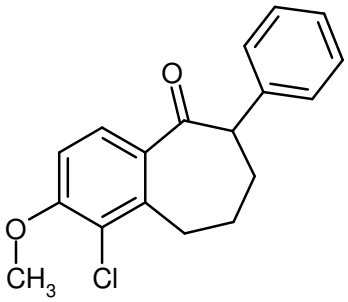
Preparación de los Intermediarios 5 por medio de catálisis con paladio

Procedimiento General **5-vPd** para la preparación de 5 por medio de catálisis con paladio bajo una atmósfera de argón: se cargaron 1,3 equivalentes de tert-butóxido de sodio, 0,05 equivalentes de acetato de paladio(II) y

0,024 equivalentes de Xantphos inicialmente en tetrahidrofurano (20 ml/1 g de cetona) bajo argón. Se agregó 1 equivalente de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (cetona) disuelta en tetrahidrofurano (5 ml/1 g de cetona) por goteo. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se agregó 1 equivalente de bromuro de arilo en tetrahidrofurano (5 ml/1 g de bromuro de arilo) por goteo. La mezcla se agitó bajo reflujo durante 10-25 horas. La reacción se enfrió y se volcó sobre amortiguador fosfato de potasio a pH 7. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60.

Intermediario 1-5

1-Cloro-2-metoxi-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:



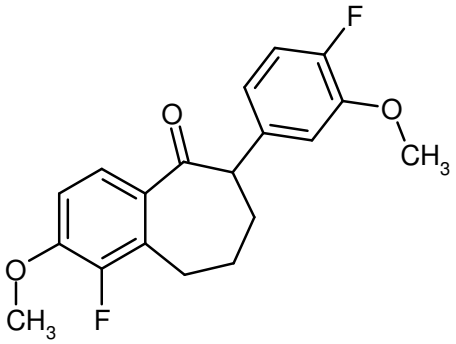
Se hicieron reaccionar 11,00 g (34,5 mmol) de ácido 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-fenilpentanoico de acuerdo

con el procedimiento general 5-A. El residuo y los residuos de una reacción de 8 g y una de 4,5 g se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano-diclorometano 1:1, hexano-diclorometano-acetona 10:10:1). Esto dio 12,75 g (58% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,76-1,94 (m, 1H), 2,04-2,26 (m, 3H), 2,84-2,97 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,02-7,38 (m, 5H), 7,53 (d, 1H).

Intermediario 2-5

1-Fluoro-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:



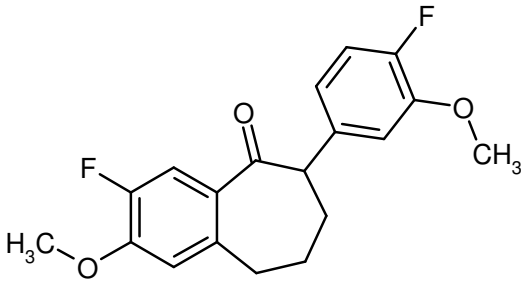
Se hicieron reaccionar 35 g (99,90 mmol) de ácido 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico de acuerdo con el procedimiento general 5. La mezcla de reacción se volcó sobre hielo/agua y se agitó durante media hora. El producto precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó siete veces con agua y se secó en una cabina de

secado a 40°C. El material se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 95:5 y 9:1). Esto dio 5,8 g (17% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,71-1,87 (m, 1H), 2,07-2,30 (m, 3H), 2,74-2,88 (m, 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 6,77 (ddd, 1H), 6,86-6,95 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H).

Intermediario 3-5

3-Fluoro-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:



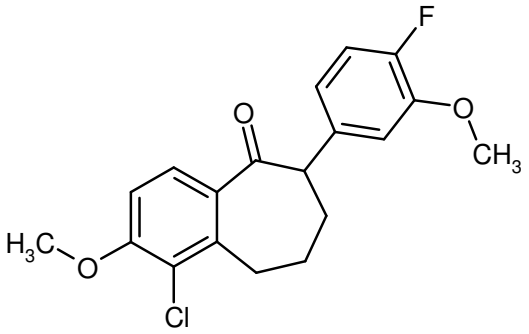
Se hicieron reaccionar 33,0 g (94,2 mmol) de ácido 2,5-bis(4-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico de acuerdo con el procedimiento general 5. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se volcó sobre hielo/agua y se agitó durante media hora. La mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se recristalizó a partir de isopropanol y una

pequeña cantidad de acetona y se secó a 35°C en una cabina de secado. Se obtuvieron 21,06 g (67% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,73–1,89 (m, 1H), 2,03–2,28 (m, 3H), 2,91–3,02 (m, 1H), 3,05–3,19 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 6,75 (ddd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H).

Intermediario 4-5

1-Cloro-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona

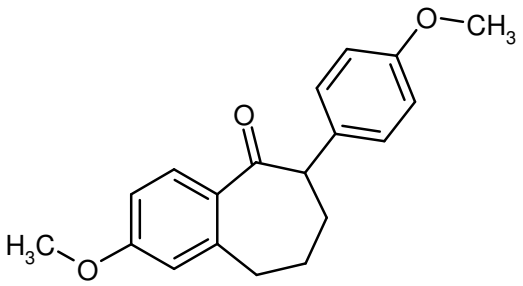


Se disolvieron 3,6 g de ácido 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico en 19 ml de ácido trifluorometansulfónico, se agregaron 3,9 g de dipentóxido de fósforo en porciones a 10 – 20°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre hielo/agua, y se agregó bicarbonato de sodio cuidadosamente en porciones hasta haberse alcanzad un pH de 7. Se agregó acetato de etilo y las fases se separaron después de

una breve agitación. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 1,08 g del compuesto del título. $C_{19}H_{18}ClFO_3$ (348,80) MS (ESIpos) masa encontrada: 348,00. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 – 1,66 (m, 1H), 1,89 – 2,16 (m, 3H), 2,89 – 2,99 (m, 1H), 3,34- 3,42 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H), 6,74 – 6,79 (m, 1H). 7,02 (dd, 1H), 7,05 – 7,12 (2H), 7,45 (d, 1H).

Intermediario 1-5-vPd

2-Metoxi-6-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:



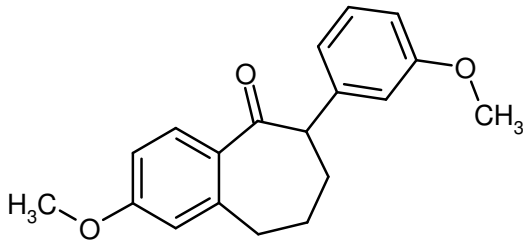
De acuerdo con el procedimiento general 5-vPd, se agitaron 20 g (105,13 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona bajo reflujo con 13,16 ml (105,13 mmol) de 1-bromo-4-metoxibenceno durante 16 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 9:1, 8:2

y 6:4). Se aislaron 20,00 g (64% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,63-1,81 (m, 1H), 1,93-2,21 (m, 3H), 2,93 (mc, 1H), 3,12 (mc, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 6,79-8,87 (m, 4H), 7,11 (mc, 2H), 7,57 (d, 1H).

Intermediario 2-5-vPd

2-Metoxi-6-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:

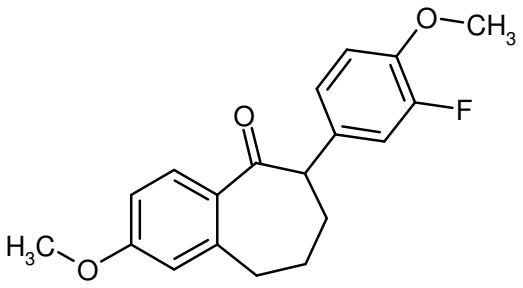


De acuerdo con el procedimiento general 5-vPd, se agitaron 20 g (105,13 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona bajo reflujo con 19,66 g (105,13 mmol) de 1-bromo-3-metoxibenceno durante 16 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 9:1). Se aislaron 20,00 g (64% del rendimiento teórico).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,52-1,70 (m, 1H), 1,79-2,18 (m, 3H), 2,88 (dt, 1H), 3,11 (mc, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 6,73-6,89 (m, 5H), 7,17 (mc, 1H), 7,51 (d, 1H).

Intermediario 3-5-vPd

6-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:

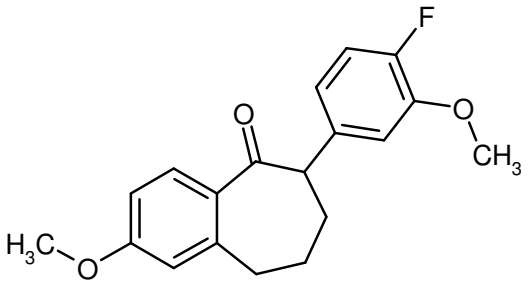


De acuerdo con el procedimiento general 5-vPd, se agitaron 20 g (105,13 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona bajo reflujo con 21,55 g (105,13 mmol) de 4-bromo-2-fluoro-1-metoxibenceno, 0,1 equivalente de acetato de paladio(II) y 0,048 equivalente de Xantphos durante 7 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 9:1, 8:2). Esto dio 17,92 g (54% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,75-1,88 (m, 1H), 2,02-2,23 (m, 3H), 2,95 (ddd, 1H), 3,11 (mc, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H).

Intermediario 4-5-vPd

6-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:

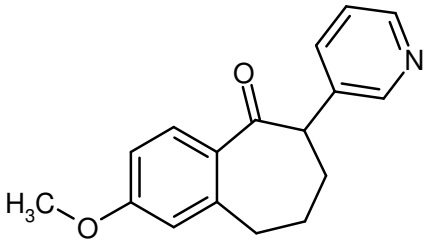


De acuerdo con el procedimiento general 5-vPd, se agitaron 20 g (105,13 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona bajo reflujo con 21,56 g (105,13 mmol) de 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno durante 24 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 95:5, 90:10). Esto dio 17,6 g (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,74-1,90 (m, 1H), 2,02-2,26 (m, 3H), 2,96 (mc, 1H), 3,12 (mc, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,02 (dd, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H).

Intermediario 5-5-vPd

2-Metoxi-6-(3-piridil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:



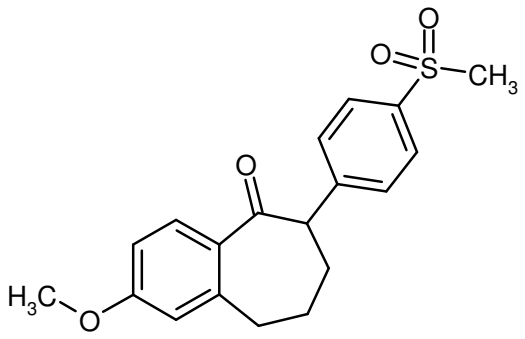
De acuerdo con el procedimiento general 5-vPd, se

agitaron 25 g (131,41 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona bajo reflujo con 20,76 g (131,39 mmol) de 3-bromopiridina durante 10 horas. Se usó diclorometano para la extracción. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-acetona 95:5, 90:10). Esto dio 25 g (71% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,78-1,91 (m, 1H), 2,05-2,27 (m, 3H), 2,98 (mc, 1H), 3,17 (mc, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Intermediario 6-5-vPd

6-(4-Mesilfenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona:



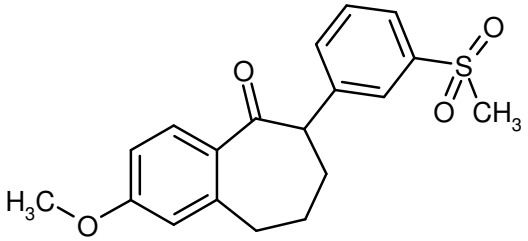
De acuerdo con el procedimiento general 5-vPd, se agitaron 5 g (26,28 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona bajo reflujo con 6,18 g (26,28 mmol) de 1-bromo-4-mesilbenceno durante 16 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60

(fase móvil: hexano, hexano–acetona 9:1, 8:2). Se aislaron 3,65 g (39% del rendimiento teórico) del producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,79–1,92 (m, 1H), 2,05–2,27 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (mc, 1H), 3,15 (mc, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,15 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 (d, 2H).

Intermediario 7–5–vPd

6–(3–Mesilfenil)–2–metoxi–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–benzo[7]anulen–5–ona

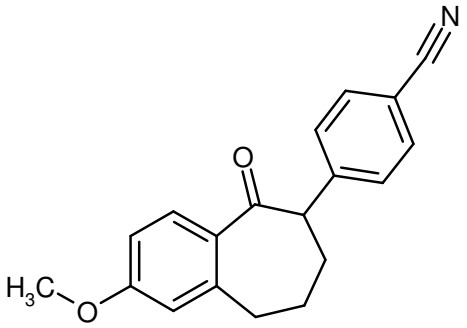


Se cargó 2–metoxi–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–benzo[7]anulen–5–ona (2,7 g) y 1–bromo–3–mesilbenceno (4,0 g, 1,2 equivalentes) inicialmente en THF (50 ml), se agregó tert–butóxido de sodio (5 g) y alilcloro[1,3–bis(2,6–diisopropil)imidazol–2–iliden]paladio(II) (CAS 478980–03–9) (500 mg) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 115 h. Se agregó agua y la mayor parte del THF se retiró. Luego se agregaron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetona) dio el compuesto del título (producto crudo) como un sólido. $C_{19}H_{20}O_4S$ (344,43). 1H RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ 1,81 – 1,98 (m, 1H), 2,1 – 2,35 (m, 3H), 2,97 – 3,08 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,14 – 3,27 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,17 – 4,26 (m, 1H), 6,81 – 6,91 (m, 2H), 7,57 – 7,68 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,85 – 7,93 (m, 2H).

Intermediario 8-5-vPd

4-(2-Metoxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)benzonitrilo

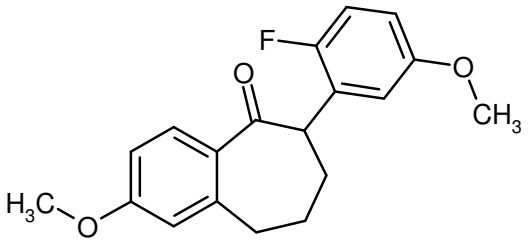


Una solución de 5,74 g de 4-bromobenzonitrilo en 25 ml de THF se agregó por goteo a una mezcla de 5 g (26 mmol) de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona, 12,8 g de fosfato de potasio, 456 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno y 361 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) en 100 ml de THF. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 20 h, luego

se agregaron otros 228 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno y 180 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio 7,45 g de un producto crudo. MS (ESIpos) masa encontrada: 291,00.

Intermediario 9-5-vPd

6-(2-Fluoro-5-hidroxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona



Se cargaron 1,5 g de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona inicialmente en 12 ml de THF, se agregaron 2,8 g de tert-butóxido de sodio, 1,20 ml de 2-cloro-1-fluoro-4-metoxibenceno y 135 mg de alilcloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]paladio(II) y la mezcla se calentó en un

recipiente para microondas (recipiente para presión) a 120°C durante 90 min. Se llevaron a cabo dos reacciones análogas, y los lotes se combinaron, se agregó agua, y el THF se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/acetona) dio 2,29 g del compuesto del título. $C_{19}H_{19}FO_3$ (314,36). MS (ESIpos) masa encontrada: 314,00.

Intermediarios 6

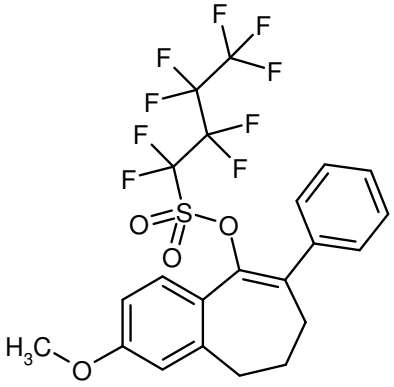
Procedimiento General 6-1 para la preparación de 6 bajo una atmósfera de argón: se disolvió 1 g de cetona en 4,5-12,5 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se agregaron 1,2 equivalentes de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina a 3°C. A esta temperatura, se agregaron 1,2 equivalentes de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo en tetrahidrofurano anhidro (1 g en 0,6-4,5 ml) por goteo. La mezcla se agitó a 3°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se volcó sobre solución saturada de bicarbonato de sodio (10-20 ml de solución por cada 1 g de cetona) y

se extrajo tres veces con éter metílico tert-butílico (aproximadamente 10-20 ml por cada 1 g de cetona). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución saturada de cloruro de sodio (aproximadamente 5-20 ml por cada 1 g de cetona), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta secar. Se agregó pentano al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla luego se filtró con succión, se lavó con pentano y se secó en una cabina de secado a temperatura ambiente.

Procedimiento General 6-2 para la preparación de 6 bajo una atmósfera de argón: se disolvió 1 g de cetona en 5-7,5 ml de tetrahidrofurano anhidro/éter metílico tert-butílico (1:1 a 4:3), y se agregaron 2,4 equivalentes de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina a 3°C. A esta temperatura, se agregaron 2,4 equivalentes de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo en tetrahidrofurano anhidro (1 g en 1 ml) por goteo. La mezcla se agitó a 3°C durante 3 horas. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de carbonato de potasio, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter metílico tert-butílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secar.

Intermediario 1-6

3-Metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:

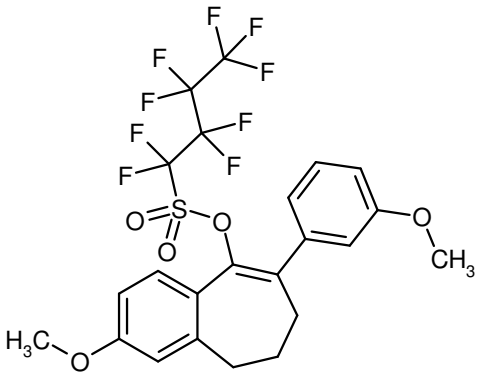


Se hicieron reaccionar 10,2 g (38,3 mmol) de 2-metoxi-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-1. Se obtuvieron 19,7 g (94% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,26 (t, 2H), 2,40 (mc, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H).

Intermediario 2-6

3-Metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:

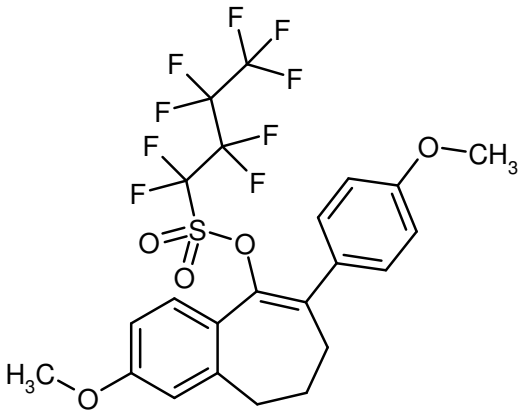


Se hicieron reaccionar 9 g (30,37 mmol) de 2-metoxi-6-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-1. Se aislaron 17,57 g (100% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,20-2,29 (m, 2H), 2,39 (mc, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,44 (d, 1H).

Intermediario 3-6

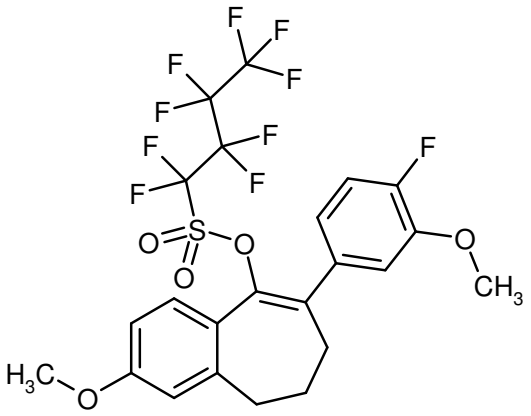
3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:



Se hicieron reaccionar 20 g (67,48 mmol) de 2-metoxi-6-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-2. Esto dio 64,12 g (164% del rendimiento teórico) de residuo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,24 (t, 2H), 2,38 (mc, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,36-7,45 (m, 3H).

Intermediario 4-6

8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:

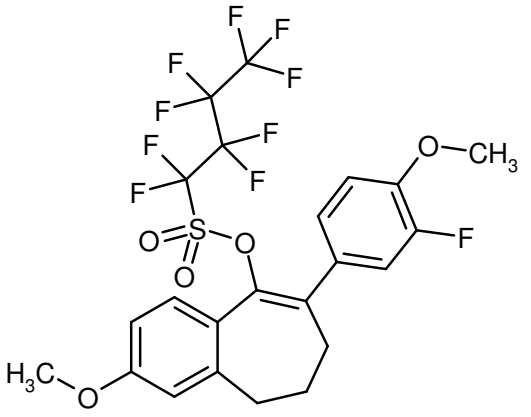


Se hicieron reaccionar 9 g (28,63 mmol) de 6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-1. Esto dio 17,0 g (100% del rendimiento teórico) de producto.

MS (pos): m/z = 596 m^+

Intermediario 5-6

8-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:



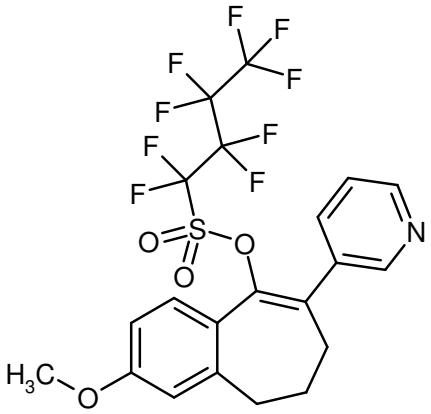
Se hicieron reaccionar 6,3 g (20,04 mmol) de 6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-

benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-2. Se aislaron 24,7 g (207% del rendimiento teórico) de producto crudo.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,18-2,26 (m, 2H), 2,37 (mc, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,42 (d, 1H).

Intermediario 6-6

3-Metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:



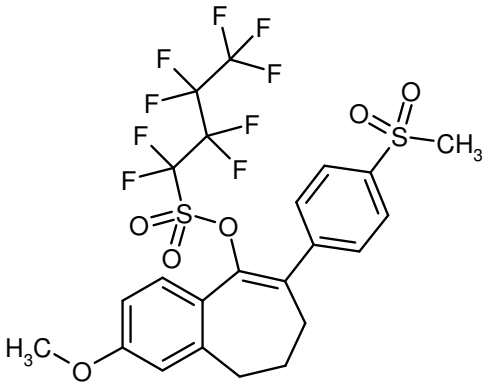
Se disolvieron 10 g (37,41 mmol) de 2-metoxi-6-(3-piridil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona en 45 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se agregaron 6,71 ml (44,88 mmol) de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina en un baño de hielo. A esta temperatura, se agregaron 8,1 ml (45,02 mmol) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro por goteo. La mezcla luego se agitó a 0-5°C durante 2 horas

y se volcó sobre 150 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 70 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta secar. Esto dio 20,55 g (100% del rendimiento teórico).

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,21-2,31 (m, 2H), 2,42 (mc, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H).

Intermediario 7-6

8-(4-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:

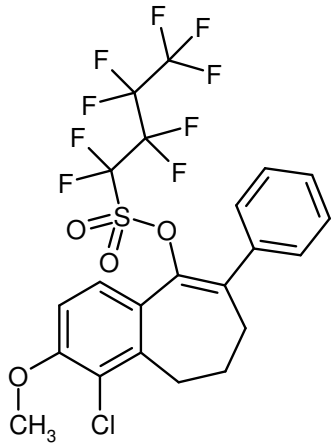


Se hicieron reaccionar 4,17 g (12,11 mmol) de 6-(4-mesilfenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-2. Se aislaron 15,77 g (208% del rendimiento teórico) de producto crudo.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,27 (t, 2H), 2,43 (mc, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,63 (mc, 2H), 7,98 (mc, 2H).

Intermediario 8-6

4-Cloro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:



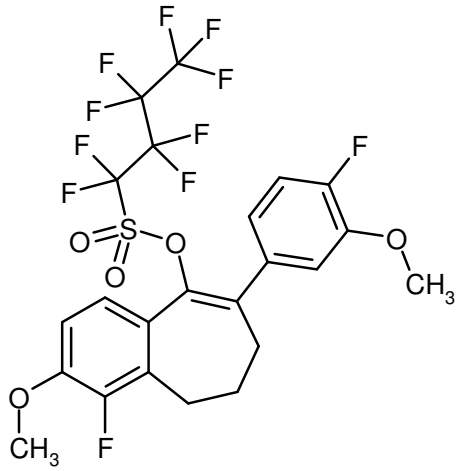
Se hicieron reaccionar 12,50 g (41,6 mmol) de 1-cloro-2-metoxi-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-1. Se aislaron 24,22 g (100% del rendimiento teórico) de producto crudo.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,23 (t, 2H), 2,41 (quin, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,30-7,46 (m, 6H).

Intermediario 9-6

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-

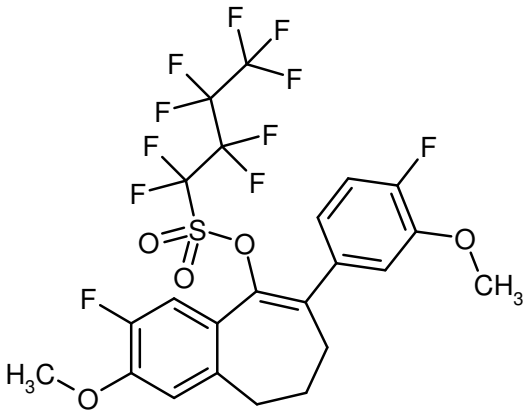
nonafluorobutan-1-sulfonato:



Se hicieron reaccionar 5,80 g (17,5 mmol) de 1-fluoro-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-1, sin tratamiento con pentano. Se aislaron 10,7 g (100% del rendimiento teórico) de producto crudo.

Intermediario 10-6

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato:

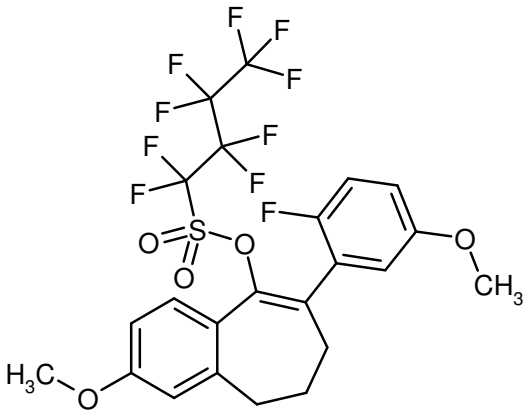


Se hicieron reaccionar 21,00 g (63,2 mmol) de 3-fluoro-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona de acuerdo con el procedimiento general 6-2. Se aislaron 40,68 g (105% del rendimiento teórico) de producto crudo.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,26 (t, 2H), 2,40 (quin, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,22 (d, 1H).

Intermediario 11-6

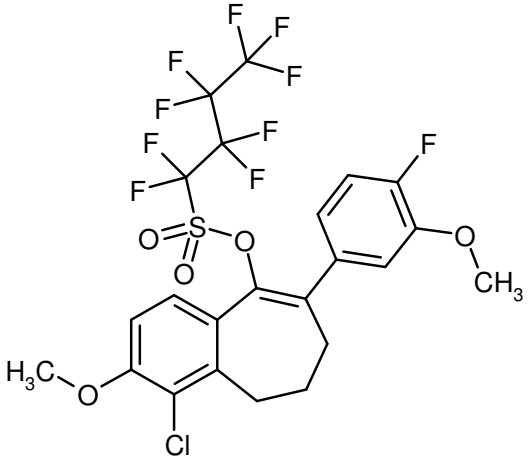
8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato



De manera análoga al Procedimiento General 6-1, se convirtieron 2,20 g de 6-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona a 4,8 g de producto crudo. $C_{23}H_{18}F_{10}O_5S$ (596,44). MS (ionización química, NH_3) masa encontrada 614.

Intermediario 12-6

4-Cloro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

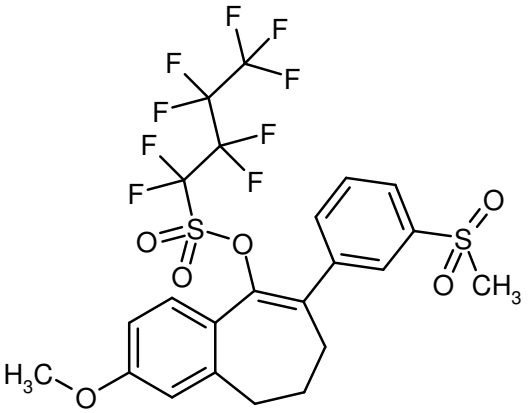


De manera análoga al Procedimiento General 6-1, se convirtió 1,00 g de 1-cloro-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-

2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona a 2,8 g del compuesto del título (producto crudo). $C_{23}H_{17}ClF_{10}O_5S$ (630,89). MS (ESIpos) masa encontrada: 630,00.

Intermediario 13-6

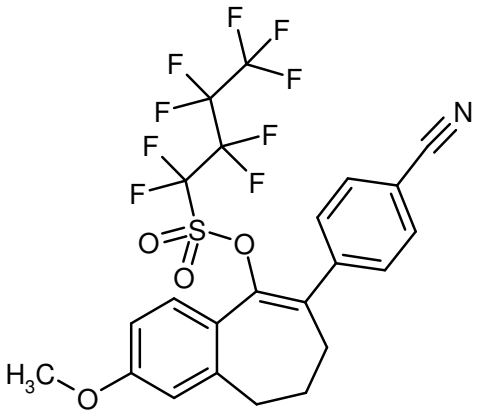
8-(3-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato



De manera análoga al Procedimiento General 6-1, se convirtieron 1,5 g de 6-(3-mesilfenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ona a 3,3 g del compuesto del título. $C_{23}H_{19}F_9O_6S_2$ (626,52). MS (ESIpos) masa encontrada: 626,00.

Intermediario 14-6

8-(4-Cianofenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato



De manera análoga al Procedimiento General 6-1, se convirtieron 7,45 g de 4-(2-metoxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)benzonitrilo a 18,7 g del compuesto del título como producto crudo.

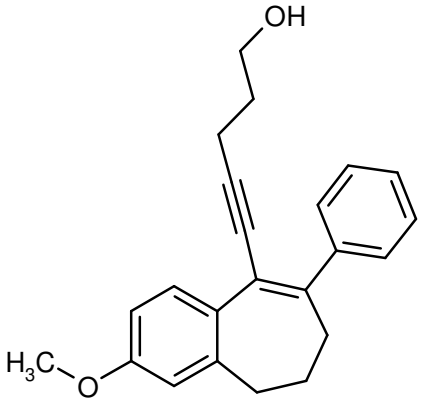
Intermediario 7

Procedimiento General 7 para la preparación de 7 bajo una atmósfera de argón y con exclusión de humedad: se disolvió 1 g de enoléter de nonaflato en aproximadamente 6-13 ml de *N*,*N*-dimetilformamida anhidra. Se agregaron 2,5-2,6 equivalentes de alquinol, 4,1 equivalentes de trietilamina y 0,033 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). La mezcla se agitó a 80°C durante 0,5-1,5 horas. La reacción se enfrió y los componentes volátiles se eliminaron bajo bomba de vacío de aceite en un evaporador rotativo. El residuo se colocó en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y se concentró hasta secar.

El residuo se purificó sobre gel de sílice 60.

Intermediario 1-7

5-(3-Metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)pent-4-in-1-ol:

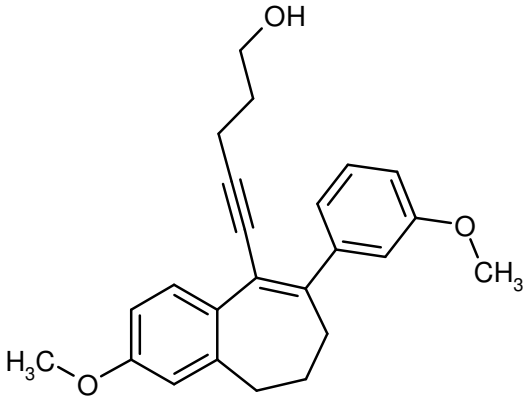


Se hicieron reaccionar 5,53 g (10,08 mmol) de 3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 2,18 g (30,55 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. Se hicieron reaccionar 39 g (71,11 mmol) de 3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 15,37 g (182,72 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. Ambas reacciones se combinaron y se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2, 3:1 y 1:1). Se agregó hexano al residuo, y la mezcla se retiró por filtración con succión. El producto se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente. Esto dio 15 g (63% del rendimiento teórico).

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,67 (quin, 2H), 2,16–2,29 (m, 2H), 2,29–2,42 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,25–7,32 (m, 1H), 7,33–7,42 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,58–7,65 (m, 2H).

Intermediario 2-7

5-[3-Metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol:



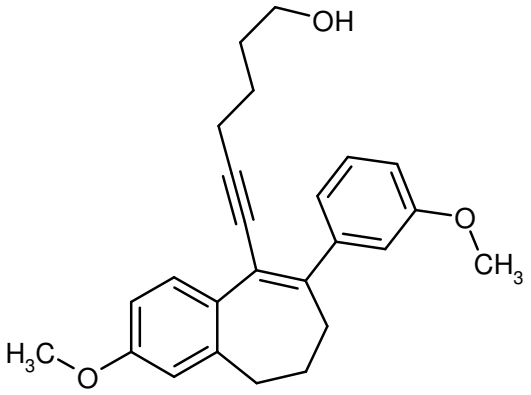
Se hicieron reaccionar 17,5 g (30,25 mmol) de 3-metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 6,54 g (77,75 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2, 6:4 y 1:1). Se aislaron 6,6 g (60% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,49 (t-ancho, 1H), 1,68 (quin, 2H), 2,15–2,36 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,60 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H),

6,76 (d, 1H), 6,81–6,87 (m, 2H), 7,16 (dt, 1H), 7,24–7,33 (m, 2H), 7,50 (d, 1H).

Intermediario 3–7

6–[3–Metoxi–8–(3–metoxifenil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]hex–5–in–1–ol:

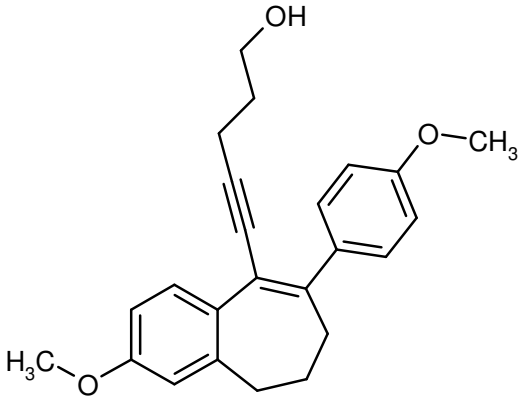


Se hicieron reaccionar 17,5 g (30,25 mmol) de 3–metoxi–8–(3–metoxifenil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il–1,1,2,2,3,3,4,4,4–nonafluorobutan–1–sulfonato y 8,57 ml (77,72 mmol) de hex–5–in–1–ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 8:2, 2:1 y 1:1). Se aislaron 8 g (70% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d_1): δ = 1,30 (s–ancho, 1H), 1,48–1,56 (m, 4H), 2,17–2,27 (m, 2H), 2,28–2,36 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 3,57 (mc, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,81–6,86 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,25 (mc, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,51 (d, 1H).

Intermediario 4–7

5-[3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol:

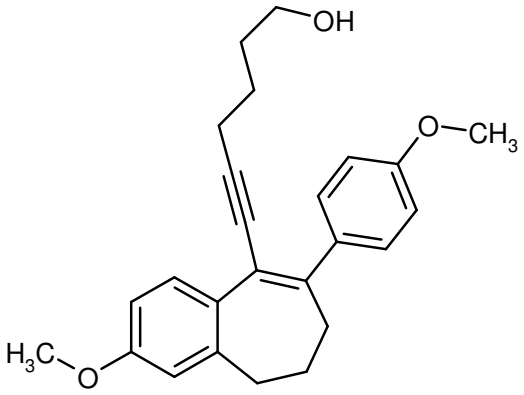


Se hicieron reaccionar 10,7 g (18,43 mmol) de 3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 3,88 g (46,08 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 4:1, 3:1 y 1:1). Esto dio 3,56 g (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,37 (s-ancho, 1H), 1,76 (quin, 2H), 2,18-2,40 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,95 (mc, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (mc, 2H).

Intermediario 5-7

6-[3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol:

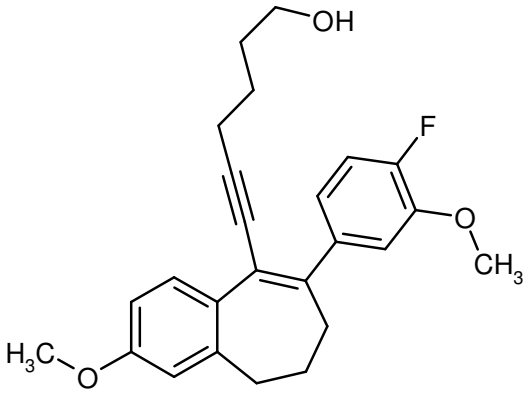


Se hicieron reaccionar 19,5 g (33,71 mmol) de 3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 9,29 ml (84,28 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 4:1, 3:1 y 1:1 y acetato de etilo). Esto dio 4,18 g (33% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,18 (t-ancho, 1H), 1,48-1,61 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 3,59 (mc, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,90 (mc, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (mc, 2H).

Intermediario 6-7

6-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol:

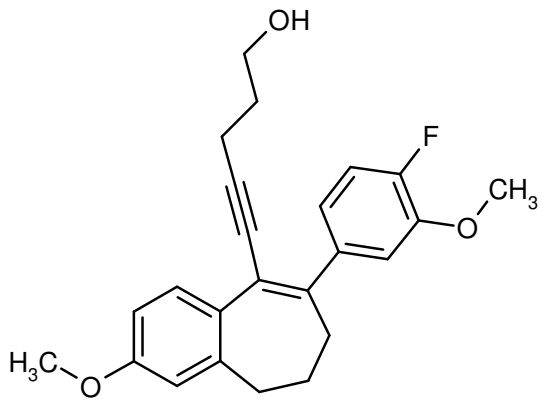


Se hicieron reaccionar 17 g (28,50 mmol) de 8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 7,19 g (73,26 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2, 6:4 y 1:1). Esto dio 6,9 g (61% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,58 (mc, 4H), 2,20-2,42 (m, 6H), 2,73 (t, 2H), 3,63 (mc, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H).

Intermediario 7-7

5-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol

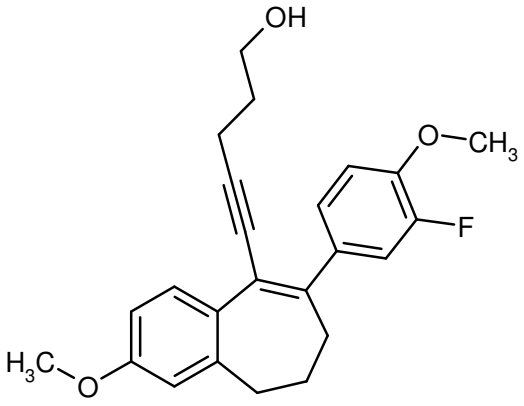


Se hicieron reaccionar 70,3 g de 8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de manera analoga con 13,0 ml de 4-pentil-1-ol en presencia de 1 g de ioduro de cobre y 5,4 g de $Pd(PPh_3)_4$. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 20,8 g (46% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

$C_{24}H_{25}FO_3$ (380,46). 1H RMN (300 MHz, cloroformo-d): δ 1,89 (quint., 2H), 2,14 – 2,34 (m), 2,40 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,01 – 7,14 (m, 2H), 7,29 – 7,37 (m, 1H), 7,49 (d, 1H).

Intermediario 8-7

5-[8-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol:

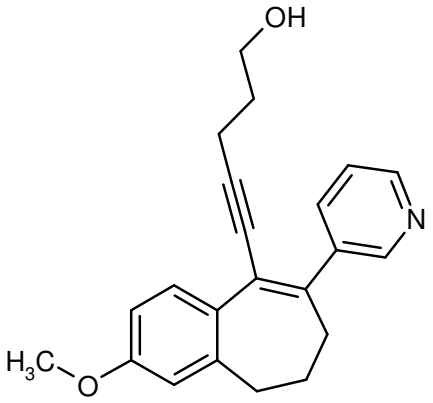


Se hicieron reaccionar 9,28 g (15,56 mmol) de 8-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 3,27 g (38,87 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 4:1, 3:1 y 1:1). Se aislaron 4,56 g (78% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,34 (t, 1H), 1,74 (quin., 2H), 2,16-2,33 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,33 (mc, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H).

Intermediario 9-7

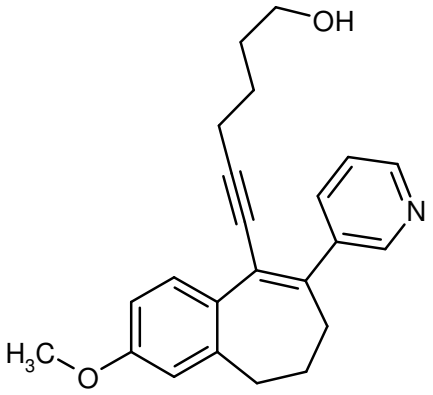
5-[3-Metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol:



Se hicieron reaccionar 7,8 g (14,20 mmol) de 3-metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 3,07 g (36,50 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano-acetona 9:1, 7:3 y 1:1). Las fracciones combinadas se concentraron hasta secar, se agregó éter diisopropílico y el material se retiró por filtración con succión y se secó a temperatura ambiente en una cabina de secado. Se aislaron 4 g (85% del rendimiento teórico) de producto. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,51 (quin., 2H), 2,15-2,26 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,63 (t-ancho, 2H), 3,35 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,41 (t, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,97 (dt, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H).

Intermediario 10-7

6-[3-Metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol:



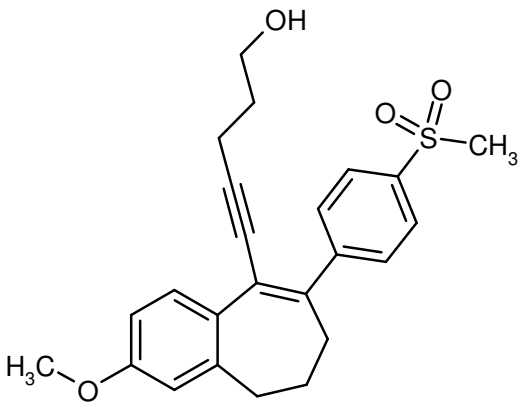
Se hicieron reaccionar 10,2 g (18,57 mmol) de 3-metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 5,26 ml (47,71 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-acetona 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1 y 1:3). La mezcla se concentró y el residuo se colocó en acetato de etilo, se lavó una vez con amortiguador fosfato a pH 7 y dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta secar. Se obtuvieron 5,6 g (87% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,27-1,43 (m, 4H), 2,07-2,26 (m, 6H), 2,58 (t-ancho, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,33 (t, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Intermediario 11-7

5-[8-(4-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-

benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol:

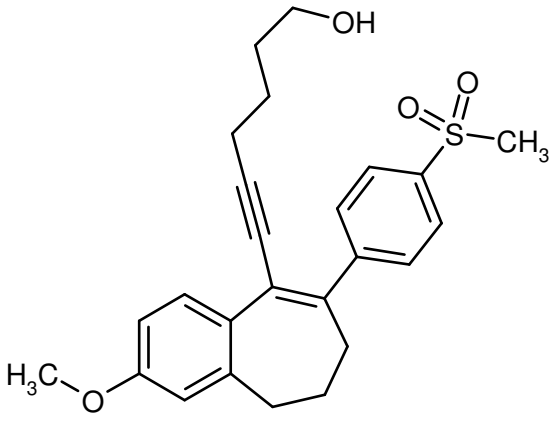


Se hicieron reaccionar 7,58 g (12,10 mmol) de 8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 4,17 g (12,11 mmol) de pent-4-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 4:1, 3:1 y 1:1). Se aislaron 4,44 g (89% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,52 (quin., 2H), 2,16-2,27 (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,42 (t, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

Intermediario 12-7

6-[8-(4-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol:

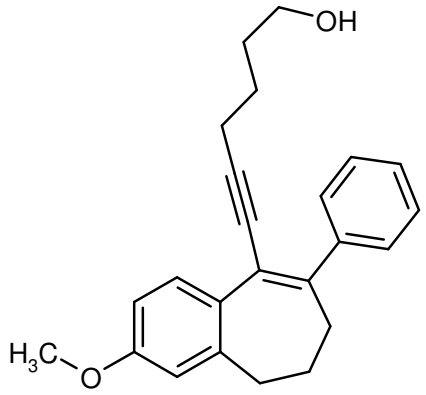


Se hicieron reaccionar 6,4 g (10,22 mmol) de 8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 2,82 ml (25,54 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 4:1, 3:1 y 1:1). Se aislaron 3,64 g (84% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,47 (mc, 4H), 2,15-2,34 (m, 6H), 2,66 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,89-7,94 (m, 2H).

Intermediario 13-7

6-(3-Metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hex-5-in-1-ol:

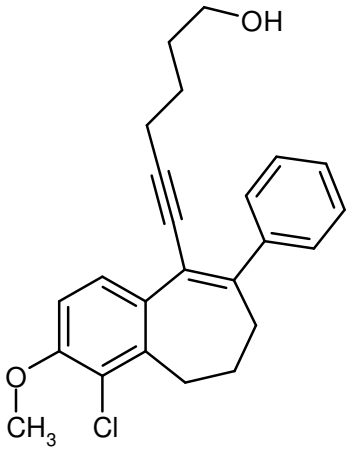


Se hicieron reaccionar 25,79 g (48,86 mmol) de 3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 13,28 ml (120,44 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2 y 1:1). Se aislaron 11,78 g (73% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,14 (mc, 1H), 1,45-1,57 (m, 4H), 2,14-2,40 (m, 6H), 2,69 (t, 2H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,29 (mc, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H).

Intermediario 14-7

6-(4-Cloro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hex-5-in-1-ol:

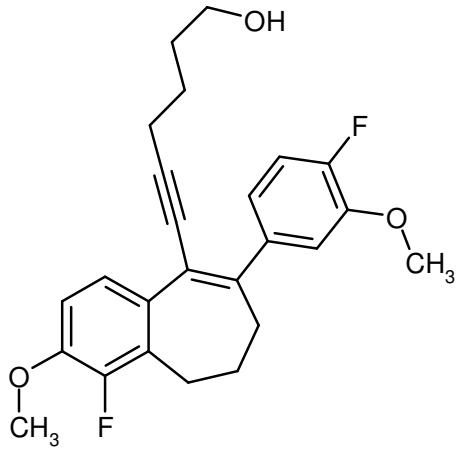


Se hicieron reaccionar 24,0 g (41,2 mmol) de 4-cloro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 10,39 g (105,8 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 3:1 y 1:1). Se aislaron 14,8 g (94% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,52 (mc, 4H), 2,18-2,34 (m, 6H), 2,96 (t, 2H), 3,57 (mc, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,29 (tt, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H).

Intermediario 15-7

6-[4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol:

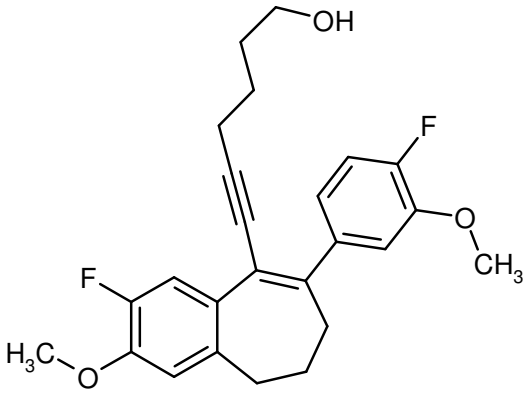


Se hicieron reaccionar 10,7 g (17,4 mmol) de 4-fluoro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 4,39 g (44,7 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2, 6:4 y 1:1). Se aislaron 5,7 g (79% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,53 (mc, 4H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 4H), 2,78 (dt, 2H), 3,59 (mc, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,88 (t, 1H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,31 (d, 1H).

Intermediario 16-7

6-[2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol:

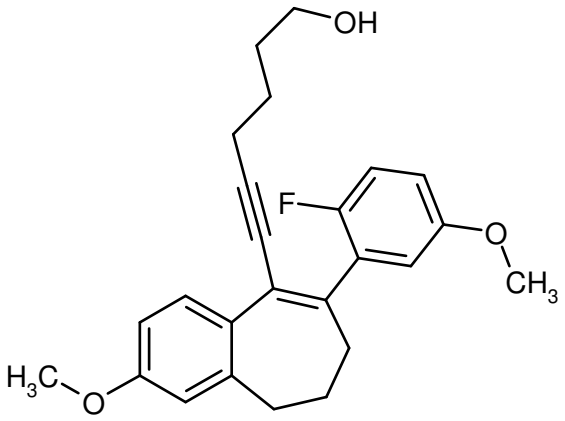


Se hicieron reaccionar 40,60 g (66,1 mmol) de 2-fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato y 16,7 g (170,1 mmol) de hex-5-in-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 7, pero usando solamente 0,003 equivalentes de catalizador. El residuo se purificó dos veces sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 y 1:1). Se aislaron 7,37 g (27% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,46-1,60 (m, 4H), 2,17-2,37 (m, 6H), 2,65 (t, 2H), 3,59 (mc, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H).

Intermediario 17-7

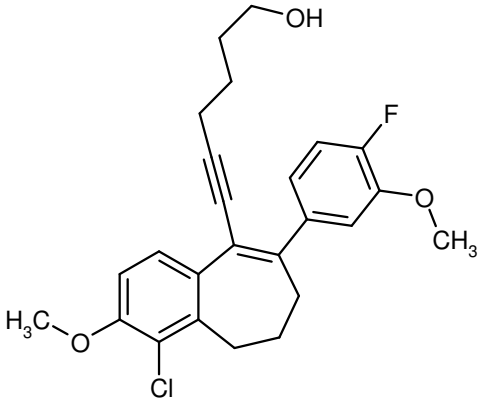
6-[8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol



Se hicieron reaccionar 4,80 g de 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de manera analoga con 5-hexil-1-ol. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 2,50 g del compuesto del título. $C_{25}H_{27}FO_3$ (394,5). MS (ESIpos) masa encontrada: 394,00. 1H RMN (señales seleccionadas, 400 MHz, cloroformo-d): δ 1,41 - 1,48 (m, 4H), 2,19 - 2,31 (m, 6H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 3,50 - 3,57 (m, 2H), 6,75 - 6,86 (m, 3H), 6,97 - 7,07 (d, 2H), 7,49 (d, 1H).

Intermediario 18-7

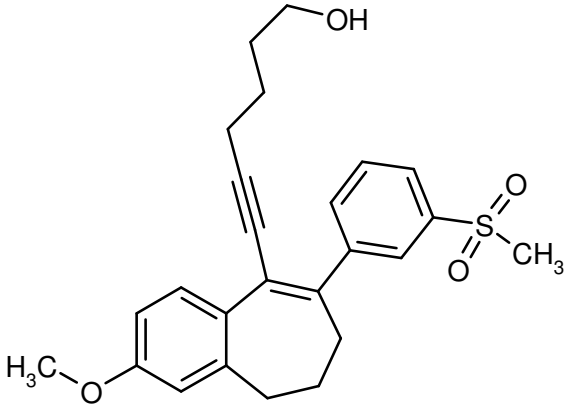
6-[4-Cloro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol



Se hicieron reaccionar 2,75 g de 4-cloro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de manera analoga con 856 mg de 5-hexil-1-ol. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 1,00 g del compuesto del título. $C_{25}H_{26}ClFO_3$ (428,94). MS (ESIpos) masa encontrada: 428,00

Intermediario 19-7

6-[8-(3-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol

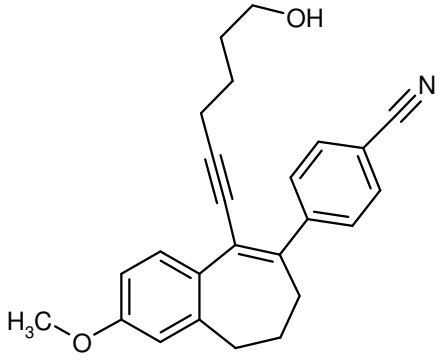


Se disolvieron 3,3 g de 8-(3-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato en 20 ml de DMF, se agregaron 1,45 ml de 5-hexil-1-ol, 3,0 ml de trietilamina y 0,30 g de $Pd(PPh_3)_4$ y la mezcla se agitó a 85°C bajo gas de protección durante 105 min. El DMF se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) dio 1,16 g de un aceite color amarillento. $C_{25}H_{28}O_4S$ (424,6). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ 1,47 – 1,55 (m, 4H), 2,22 – 2,37 (m, 6H), 2,66 – 2,73 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,55 – 3,61 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,76 – 6,78 (1H), 6,83 – 6,87 (1H), 7,50 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,81 – 7,86 (m, 2H), 8,31 (m, 1H).

Intermediario 20-7

4-[9-(6-Hidroxihex-1-in-1-il)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo

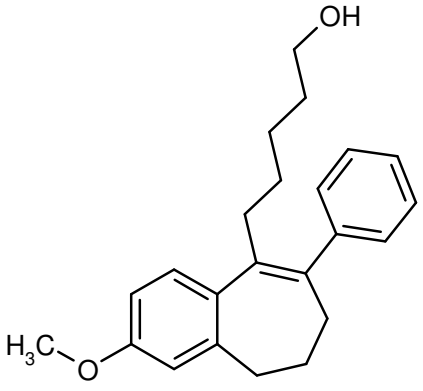


Se hicieron reaccionar 18,7 g de 8-(4-cianofenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de manera analoga con 5-hexil-1-ol. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y trituración con éter dietílico dio 2,01 g de 4-[9-(6-hidroxihex-1-in-1-il)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo como producto crudo. $C_{23}H_{16}F_9NO_4S$ (573,44). 1H RMN (señales seleccionadas, 300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,75 (s, 3H), 4,35 (t, 1H), 6,81 – 6,88 (m, 2H), 7,34 – 7,39 (m, 1H), 7,72 – 7,83 (m, 4H). MS (ESIpos) masa encontrada: 371,00.

Intermediarios 8

Intermediario 1-8

5-(3-Metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)pentan-1-ol:



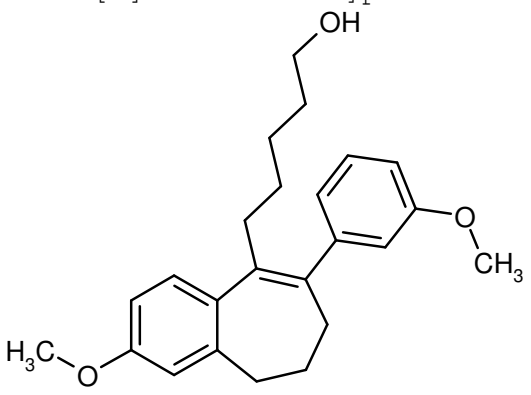
Se hidrogenaron 7,55 g (22,71 mmol) de 5-(3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)pent-4-in-1-ol

y 755 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso en 80 ml de acetato de etilo y 80 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar hasta jaberse incorporado 2 equivalentes molares de gas hidrógeno. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 7,64 g (100% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10–1,48 (m, 6H), 2,07–2,19 (m, 4H), 2,41 (mc, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,21–7,30 (m, 4H), 7,32–7,40 (m, 2H).

Intermediario 2-8

5-[3-Metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol:



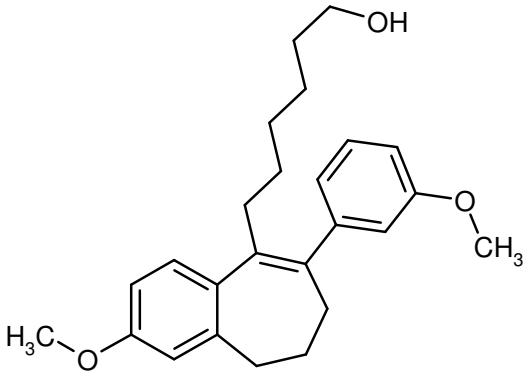
Se hidrogenaron 6,6 g (18,21 mmol) de 5-[3-metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol y 660 mg de paladio sobre carbonato de calcio

10% en peso en 250 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con tetrahidrofurano y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 6,67 g (100% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07–1,29 (m, 4H), 1,38 (mc, 2H), 2,05–2,19 (m, 4H), 2,42 (mc, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,76–6,87 (m, 5H), 7,21–7,30 (m, 2H).

Intermediario 3-8

6-[3-Metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol:



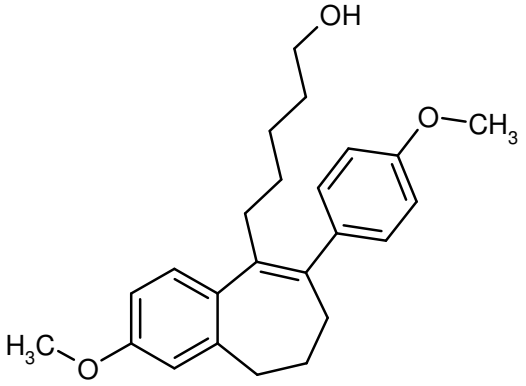
Se hidrogenaron 7 g (18,59 mmol) de 6-[3-metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 700 mg de paladio sobre carbonato de calcio 10% en peso en 210 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la

almohadilla de filtrado se lavó con tetrahidrofurano y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 7,1 g (100% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10–1,27 (m, 6H), 1,37–1,46 (m, 2H), 2,06–2,17 (m, 4H), 2,40 (mc, 2H), 2,66 (t–ancho, 2H), 3,53 (mc, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,76–6,87 (m, 5H), 7,21–7,30 (m, 2H).

Intermediario 4-8

5-[3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol:



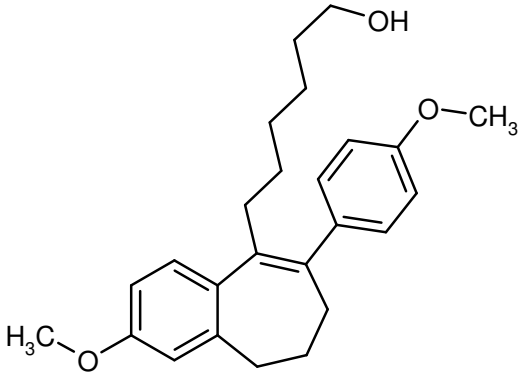
Se hidrogenaron 3,56 g (9,82 mmol) de 5-[3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol y 356 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso en 40 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 3,42 g (95% del rendimiento teórico) de

producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,12-1,46 (m, 6H), 2,06-2,18 (m, 4H), 2,42 (mc, 2H), 2,65 (t-ancho, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,84 (s, 6H), 6,77 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,90 (mc, 2H), 7,18 (mc, 2H), 7,23 (d, 1H).

Intermediario 5-8

6-[3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol:



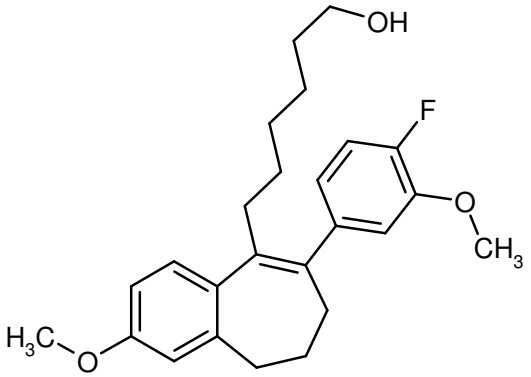
Se hidrogenaron 4,16 g (11,05 mmol) de 6-[3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 420 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso en 45 ml de tetrahidrofurano y 70 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 4,2 g (100% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,09-1,30 (m, 6H),

1,36–1,49 (m, 2H), 1,59 (s–ancho, 1H), 2,06–2,17 (m, 4H), 2,40 (mc, 2H), 2,65 (mc, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,84 (s, 6H), 6,77 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,90 (mc, 2H), 7,14–7,25 (m, 3H).

Intermediario 6–8

6–[8–(4–Fluoro–3–metoxifenil)–3–metoxi–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]hexan–1–ol:

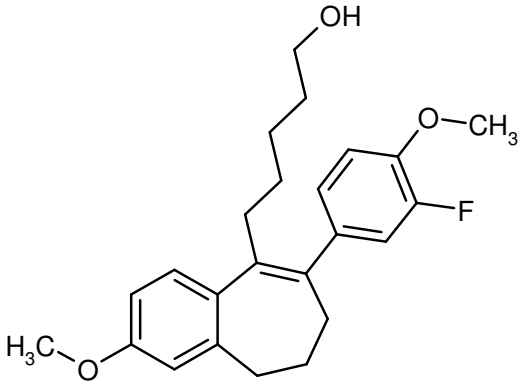


Se hidrogenaron 6,5 g (16,48 mmol) de 6–[8–(4–fluoro–3–metoxifenil)–3–metoxi–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]hex–5–in–1–ol y 650 mg de paladio sobre carbonato de calcio 10% en peso en 250 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con tetrahidrofurano y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 6,57 g (100% del rendimiento teórico) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d_1): δ = 1,10–1,30 (m, 6H), 1,37–1,49 (m, 2H), 2,05–2,17 (m, 4H), 2,38 (mc, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,54 (mc, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,91 (s,

3H), 6,75-6,86 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H).

Intermediario 7-8

5-[8-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol:

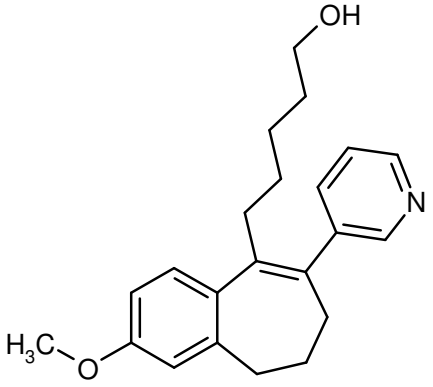


Se hidrogenaron 4,56 g (11,99 mmol) de 5-[8-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol y 533,6 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso en 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró hasta secar. Esto dio 4,58 g (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,09-1,28 (m, 4H), 1,39 (mc., 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 2,41 (mc, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,90-7,02 (m, 3H), 7,22 (d, 1H).

Intermediario 8-8

5-[3-Metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol:

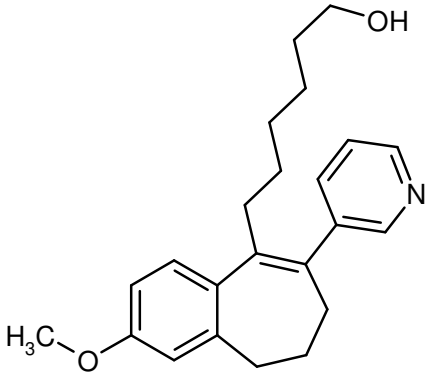


Se hidrogenaron 5,4 g (16,20 mmol) de 5-[3-metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol y 800 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con tetrahidrofurano y el material filtrado se concentró y se secó a 50°C bajo bomba de vacío de aceite. Se aislaron 5,4 g (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,97-1,26 (m, 6H), 1,91-2,11 (m, 4H), 2,30 (mc, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,20 (s-ancho, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,25 (mc, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,64 (dt, 1H), 8,42-8,49 (m, 2H).

Intermediario 9-8

6-[3-Metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol:



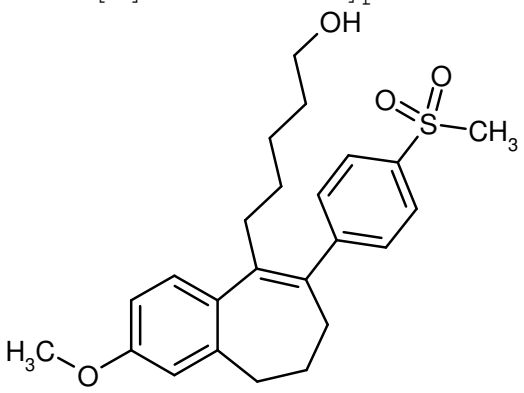
Se hidrogenaron 5,1 g (14,68 mmol) de 6-[3-metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 714 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso en 100 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con tetrahidrofurano y el material filtrado se concentró y se secó a 50°C bajo bomba de vacío de aceite. Se obtuvieron 5,1 g (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,95-1,28 (m, 8H), 1,93-2,10 (m, 4H), 2,30 (mc, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,20 (s-ancho, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 7,25 (mc, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,44-8,50 (m, 2H).

Intermediario 10-8

5-[8-(4-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-

benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol:

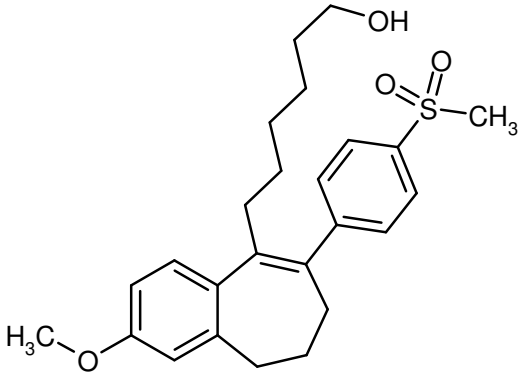


Se hidrogenaron 4,4 g (10,72 mmol) de 5-[8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol y 388,5 mg de paladio sobre carbono activado 10% en peso en 45 ml de acetato de etilo y 45 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 1:1). Se aislaron 3,77 g (85% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05-1,23 (m, 6H), 2,00-2,12 (m, 4H), 2,35 (mc, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,22 (mc, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,23 (t, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,29 (mc, 1H), 7,52 (mc, 2H), 7,93 (mc, 2H).

Intermediario 11-8

6-[8-(4-Mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol:

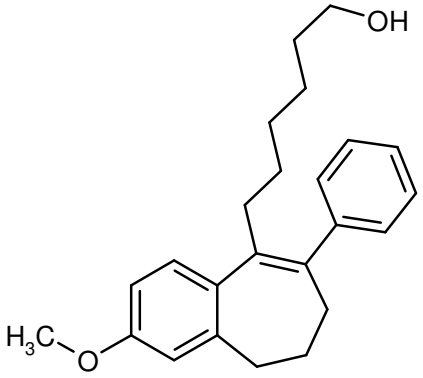


Se hidrogenaron 3,64 g (8,57 mmol) de 6-[8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 337,6 mg de paladio sobre carbonato de calcio 10% en peso en 35 ml de acetato de etilo y 35 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 3:1 y 1:1). Esto dio 2,8 g (76% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,47 (m, 8H), 2,03-2,23 (m, 4H), 2,36 (mc, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,45 (mc, 2H), 7,93 (mc, 2H).

Intermediario 12-8

6-(3-Metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hexan-1-ol:



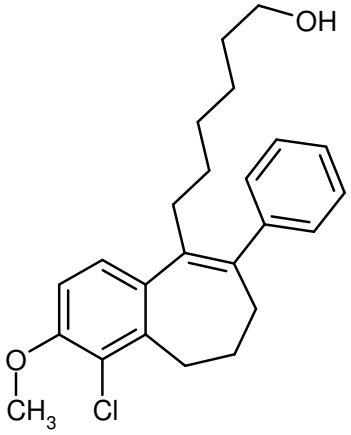
Se hidrogenaron 8,45 g (24,39 mmol) de 6-(3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hex-5-in-1-ol y 422,5 mg de paladio sobre carbono activado 5% en peso en 340 ml de KOH metanólico 0,02 M a temperatura ambiente y presión estándar. El precipitado resultante se disolvió en tetrahidrofurano. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con tetrahidrofurano y el material filtrado se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto crudo se disolvió en 60 ml de metanol, y se agregaron 5,84 g de carbonato de potasio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron 150 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con éter metílico tert-butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una

vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Esto dio 8,0 g (94% del rendimiento teórico) de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,89 (t, 1H), 1,05-1,33 (m, 6H), 1,35-1,48 (m, 2H), 2,06-2,20 (m, 4H), 2,39 (mc, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,53 (mc, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,32-7,40 (m, 2H).

Intermediario 13-8

6-(4-Cloro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hexan-1-ol:

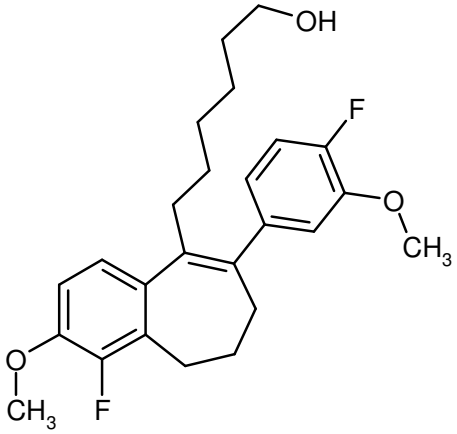


Se disolvieron 12,7 g (33,3 mmol) de 6-(4-cloro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hex-5-in-1-ol en 200 ml de metanol con 2 g de hidróxido de potasio. Se agregaron 1,52 g de paladio sobre carbono activado 5% en peso, y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite,

la almohadilla de filtrado se lavó con metanol y el material filtrado se concentró. El residuo se colocó en diclorometano y se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 3:1 y 1:1). Esto dio 12,5 g (100% del rendimiento teórico) de producto. ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10–1,27 (m, 6H), 1,42 (mc, 2H), 2,02–2,18 (m, 4H), 2,40 (mc, 2H), 2,95 (mc, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,21–7,30 (m, 3H), 7,33–7,40 (m, 2H).

Intermediario 14-8

6-[4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol:



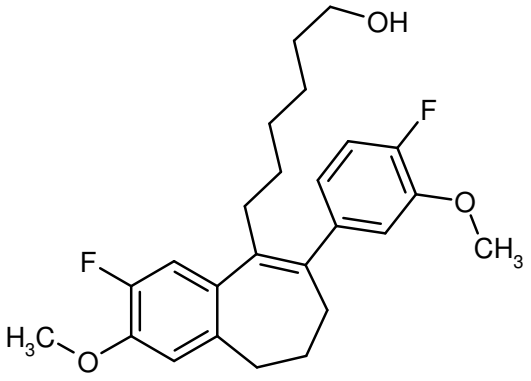
Se hidrogenaron 5,7 g (13,8 mmol) de 6-[4-fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 0,632 g de paladio sobre carbono activado 5% en peso en 100 ml de solución

metanólica de hidróxido de potasio 0,2% a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con metanol y el material filtrado se concentró. El residuo se colocó en diclorometano y se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Esto dio 5,4 g (84% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10–1,29 (m, 6H), 1,37–1,49 (m, 2H), 2,02–2,16 (m, 4H), 2,32–2,42 (m, 2H), 2,70–2,80 (m, 2H), 3,49–3,60 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,75 (ddd, 1H), 6,79–6,90 (m, 2H), 7,00–7,09 (m, 2H).

Intermediario 15-8

6-[2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol:



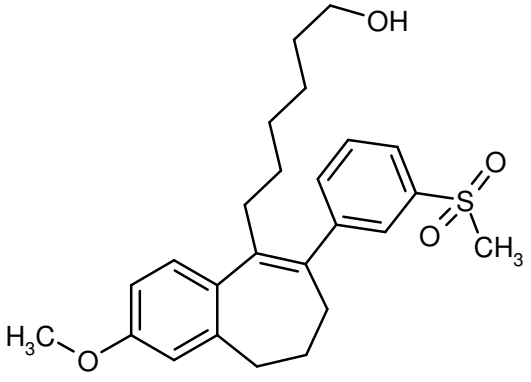
Se hidrogenaron 7,35 g (17,8 mmol) de 6-[2-fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 0,796 g de paladio

sobre carbono activado 5% en peso en 200 ml de solución metanólica de hidróxido de potasio 0,2% a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla se retiró por filtración con succión a través de Celite, la almohadilla de filtrado se lavó con metanol y el material filtrado se concentró. El residuo se colocó en diclorometano y se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Esto dio 6,82 g (92% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,09–1,29 (m, 6H), 1,37–1,49 (m, 2H), 2,03–2,19 (m, 4H), 2,28–2,37 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,54 (mc, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,75 (ddd, 1H), 6,79–6,85 (m, 2H), 7,00–7,09 (m, 2H).

Intermediario 16–8

6–[8–(3–Mesilfenil)–3–metoxi–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]hexan–1–ol

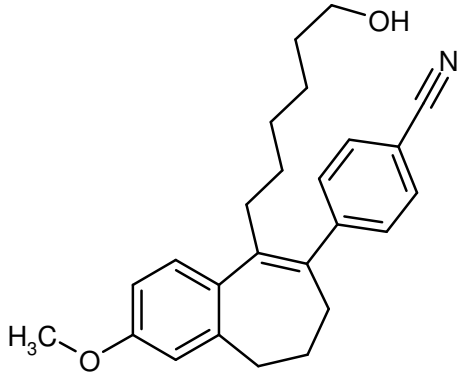


Comenzando con 1,1 g de 6–[8–(3–mesilfenil)–3–metoxi–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]hex–5–in–1–ol

(producto crudo), se prepararon 1,10 g del compuesto del título de manera analoga como producto crudo. $C_{25}H_{32}O4S$ (428,6). MS (ESIpos) masa encontrada: 428,00.

Intermediario 17-8

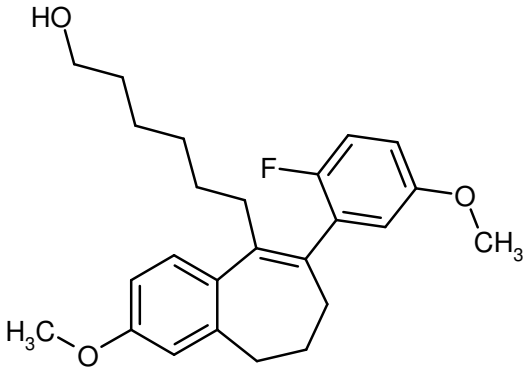
4-[9-(6-Hidroxihexil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo



Comenzando con 2,00 g de 4-[9-(6-hidroxihex-1-in-1-il)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo (producto crudo), se obtuvieron 2,35 g de 4-[9-(6-hidroxihexil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo de manera analoga como producto crudo.

Intermediario 18-8

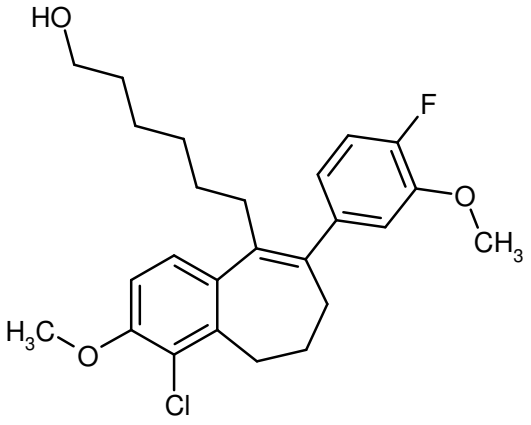
6-[8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol



Se hicieron reaccionar 2,50 g de 6-[8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol de manera analoga en presencia de paladio sobre carbonato de calcio 10% para dar 2,48 g (98% del rendimiento teórico) del compuesto del título. $C_{25}H_{31}FO_3$ (398,52). MS (ES+) masa encontrada 399.

Intermediario 19-8

6-[4-Cloro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol

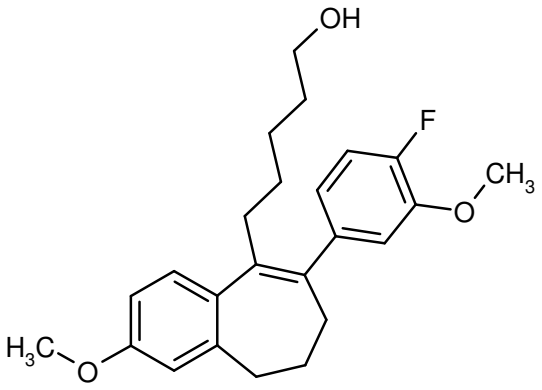


Se agregó 5% paladio sobre carbono a una mezcla de 1,00 g de 6-[4-cloro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hex-5-in-1-ol y 200

mg de hidróxido de potasio en 20 ml de metanol, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró, dando 1,30 g de un producto crudo el cual se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación. $C_{25}H_{30}ClFO_3$ (432,97). MS (ESIpos) masa encontrada: 432,00.

Intermediario 20-8

5-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol



Se hicieron reaccionar 20,8 g de 5-[8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pent-4-in-1-ol de manera analoga en presencia de paladio sobre carbonato de calcio. Esto dio 20,1 g (96% del rendimiento teórico) de un producto crudo.

Intermediarios 9

Procedimiento General 9-1 para la preparación de 9 bajo una atmósfera de gas de protección y con exclusión de humedad: Se disolvió 1 g de metiléter en aproximadamente 11,1-20,3 ml de N,N-dimetilformamida

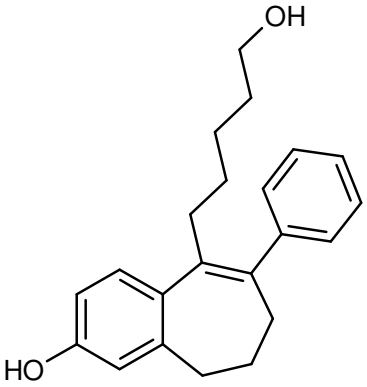
anhidra. Se agregaron 2,7–5,5 equivalentes de tiometóxido de sodio, y la mezcla se agitó a 140°C durante 4–9 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre agua y se extrajo tres o cuatro veces con acetato de etilo, y los extractos se lavaron con agua, solución parcialmente saturada de cloruro de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y se concentró hasta secar.

Procedimiento General 9–2 para la preparación de 9 bajo una atmósfera de gas de protección y con exclusión de humedad: a 3–5°C, se agregaron 3,5 equivalentes de 2,6-dimetilpiridina en diclorometano (aproximadamente 4,4–5,5 ml/g) a 3,5 equivalentes de tribromuro de boro (1 mmol de tribromuro de boro en 1,5–4 ml de diclorometano). A 3–5°C, se agregó 1 equivalente de metiléter, disuelto en diclorometano (4,3–6,1 ml/g), por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se volcó sobre hielo-agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

Intermediario 1–9

9-(5-Hidroxipentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-

benzo[7]anulen-3-ol:

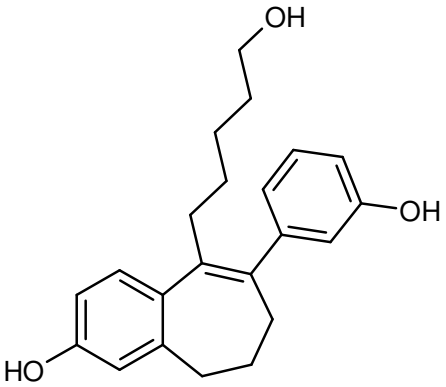


Se hicieron reaccionar 7,4 g (21,99 mmol) de 5-(3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)pentan-1-ol y 4,14 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2, 7:3 y 6:4). El sólido se trituró con éter diisopropílico, se retiró por filtración con succión y se secó. Esto dio 3,42 g (48% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,06-1,36 (m, 6H), 1,99-2,14 (m, 4H), 2,37 (mc, 2H), 2,61 (mc, 2H), 3,36 (t, 2H), 6,62-6,71 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 2H).

Intermediario 2-9

9-(5-Hidroxipentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

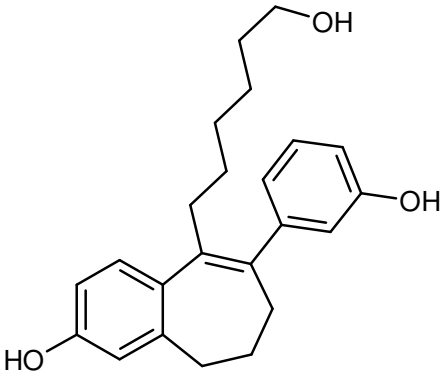


Se hicieron reaccionar 6,6 g (18,01 mmol) de 5-[3-metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol y 6,82 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2, 6:4 y 4:6). Esto dio 4 g (66% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,07-1,40 (m, 6H), 1,98-2,13 (m, 4H), 2,38 (mc, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 6,61-6,70 (m, 5H), 7,08-7,17 (m, 2H).

Intermediario 3-9

9-(6-Hidroxihexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

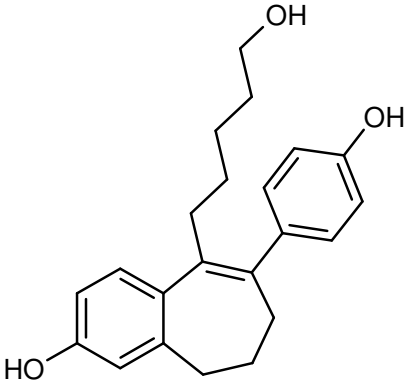


Se hicieron reaccionar 7,6 g (19,97 mmol) de 6-[3-metoxi-8-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol y 7,56 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el Procedimiento 9-1. Se agregaron 40 ml de éter diisopropílico al residuo, y el residuo sólido se retiró por filtración con succión y se secó. Esto dio 3,52 g (50% del rendimiento teórico) de producto. El licor madre se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2, 6:4 y 4:6). Se obtuvieron 0,82 g (12% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02-1,16 (m, 6H), 1,25 (mc, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,33 (mc, 2H), 2,53 (t, 2H), 3,26 (mc, 2H), 4,24 (t, 1H), 6,61-6,68 (m, 5H), 7,09-7,16 (m, 2H), 9,28 (s-ancho, 1H), 9,32 (s-ancho, 1H).

Intermediario 4-9

9-(5-Hidroxipentil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

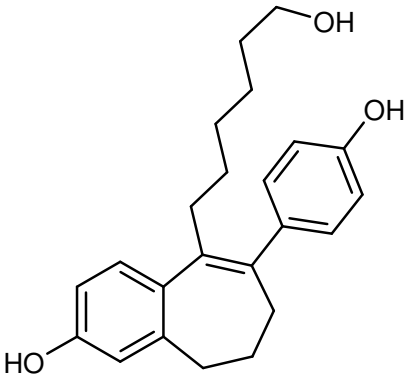


Se hicieron reaccionar 3,4 g (9,28 mmol) de 5-[3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol y 3,51 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1 y 8:2). Se obtuvieron 2,12 g (68% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,08-1,26 (m, 4H), 1,32 (mc, 2H), 1,97-2,11 (m, 4H), 2,38 (mc, 2H), 2,58 (mc, 2H), 3,38 (t, 2H), 6,60-6,69 (m, 2H), 6,74 (mc, 2H), 7,03 (mc, 2H), 7,10 (d, 1H).

Intermediario 5-9

9-(6-Hidroxihexil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



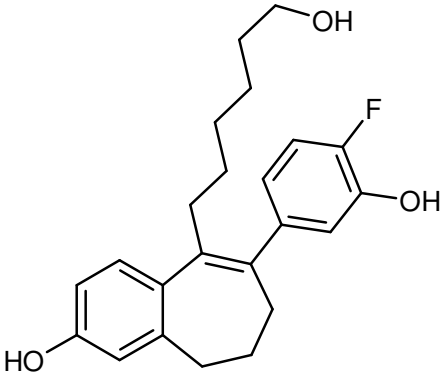
Se hicieron reaccionar 4,19 g (11,01 mmol) de 6-[3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol y 4,17 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El producto

crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 1:1 y 2:3). Esto dio 3,48 g (90% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol–d_4): δ = 1,05–1,25 (m, 6H), 1,28–1,43 (m, 2H), 1,96–2,12 (m, 4H), 2,38 (mc, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 6,59–6,70 (m, 2H), 6,70–6,77 (m, 2H), 6,99–7,06 (m, 2H), 7,10 (d, 1H).

Intermediario 6-9

8–(4–Fluoro–3–hidroxifenil)–9–(6–hidroxihexil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol:



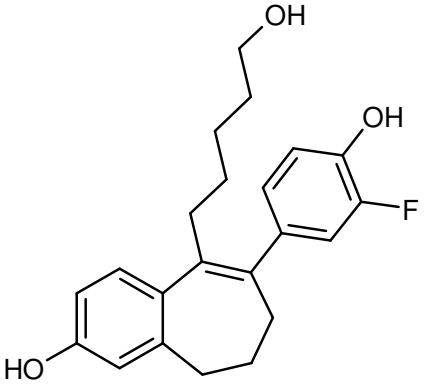
Se hicieron reaccionar 6,5 g (16,31 mmol) de 6–[8–(4–fluoro–3–metoxifenil)–3–metoxi–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]hexan–1–ol y 6,17 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9–1. Se agregaron 50 ml de éter diisopropílico al residuo y la mezcla se almacenó durante la noche en un congelador, se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado durante la noche. Se

obtuvieron 1,55 g (25% del rendimiento teórico) de cristales blancos. El licor madre se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 8:2, 6:4 y 4:6). Se obtuvieron 4,35 g (72% del rendimiento teórico) de un producto blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol–d_4): δ = 1,05–1,26 (m, 6H), 1,28–1,43 (m, 2H), 1,95–2,15 (m, 4H), 2,37 (mc, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 6,58–6,70 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H).

Intermediario 7–9

8–(3–Fluoro–4–hidroxifenil)–9–(5–hidroxipentil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol:



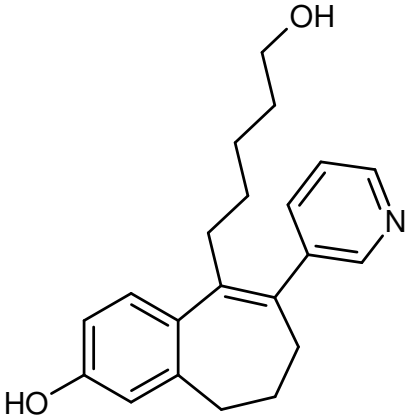
Se hicieron reaccionar 4,58 g (11,91 mmol) de 5–[8–(3–fluoro–4–metoxifenil)–3–metoxi–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–9–il]pentan–1–ol y 4,62 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9–1. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 9:1, 8:2, 7:3,

6:4 y 1:1). Esto dio 2,9 g (68% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,07-1,40 (m, 6H), 1,96-2,12 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 6,60-6,69 (m, 2H), 6,83-6,93 (m, 3H), 7,11 (d, 1H).

Intermediario 8-9

9-(5-Hidroxipentil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

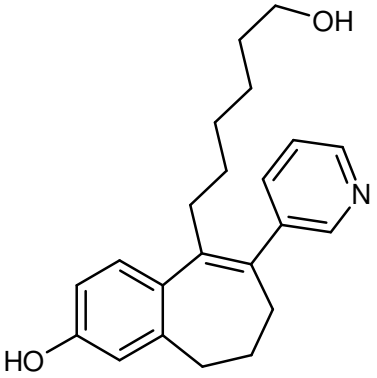


Se hicieron reaccionar 5,4 g (16,00 mmol) de 5-[3-metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol y 3,02 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. Se agregó éter diisopropílico al residuo, la mezcla se retiró por filtración con succión y el material se secó en una cabina de secado durante la noche. Esto dio 3,35 g (68% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,94-1,23 (m, 6H), 1,88-2,08 (m, 4H), 2,27 (mc, 2H), 2,52 (mc, 2H), 3,19 (mc, 2H), 4,21 (t, 1H), 6,58-6,69 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 8,39-8,51 (m, 2H), 9,32 (s, 1H).

Intermediario 9-9

9-(6-Hidroxihexil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



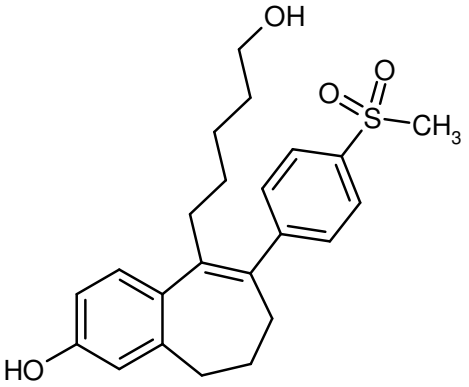
Se hicieron reaccionar 5,1 g (14,51 mmol) de 6-[3-metoxi-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol y 2,74 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se agitó en éter diisopropílico y éter dietílico, se retiró por filtración con succión y se secó. Esto dio 1,85 g (38% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,93-1,27 (m, 8H), 1,88-2,07 (m, 4H), 2,27 (mc, 2H), 2,52 (t, 2H), 3,22 (mc, 2H), 4,22 (t, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 7,11 (d, 1H),

7,36 (dd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 8,39-8,47 (m, 2H), 9,32 (s, 1H).

Intermediario 10-9

9-(5-Hidroxipentil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



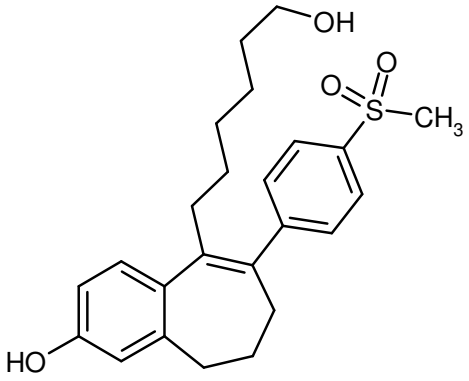
Se hicieron reaccionar 3,7 g (8,93 mmol) de 5-[8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol y 3,38 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 1:1 y 2:3). Esto dio 1,18 g (33% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,03-1,26 (m, 6H), 1,98-2,11 (m, 4H), 2,33 (mc, 2H), 2,57 (mc, 2H), 3,18-3,27 (m, 5H), 4,21 (t, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 9,34 (s, 1H).

Intermediario 11-9

9-(6-Hidroxihexil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-

benzo[7]anulen-3-ol:

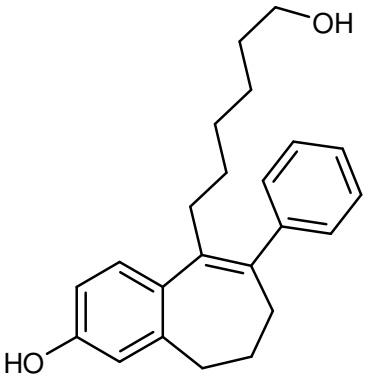


Se hicieron reaccionar 2,8 g (6,53 mmol) de 6-[8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol y 2,47 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 1:1 y 1:4). Esto dio 0,63 g (23% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06-1,29 (m, 6H), 1,40 (mc, 2H), 1,76 (s-ancho, 1H), 2,00-2,17 (m, 4H), 2,34 (mc, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 6,32 (s-ancho, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

Intermediario 12-9

9-(6-Hidroxihexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

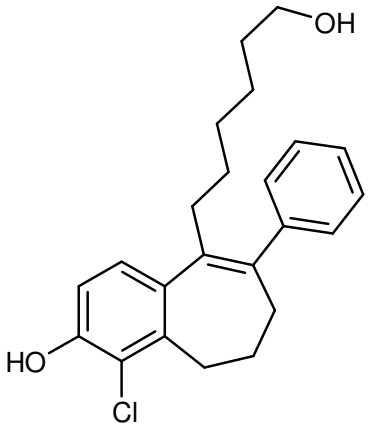


Se hicieron reaccionar 8,75 g (24,96 mmol) de 6-(3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hexan-1-ol y 9,45 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexano y se secó en una cabina de secado al vacío a 40°C. Se obtuvieron 5,6 g (67% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,95-1,27 (m, 8H), 1,90-2,06 (m, 4H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,49-2,56 (m, 2H), 3,22 (mc, 2H), 4,20 (t, 1H), 6,59-6,66 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

Intermediario 13-9

4-Cloro-9-(6-hidroxihexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

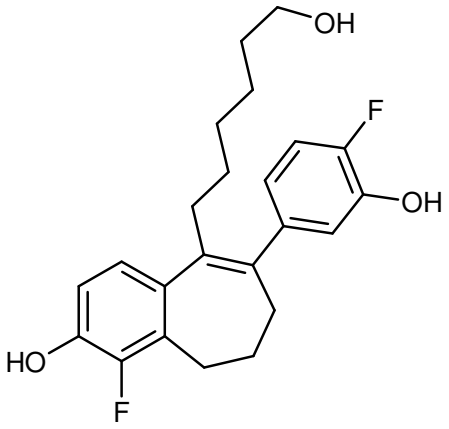


Se hicieron reaccionar 12,5 g (32,47 mmol) de 6-(4-cloro-3-metoxi-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il)hexan-1-ol y 6,145 g de tiometóxido de sodio de acuerdo con el procedimiento general 9-1. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (diclorometano, diclorometano-metanol 97:3 y 95:5). Se obtuvieron 8,2 g (68% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10-1,28 (m, 6H), 1,42 (mc, 2H), 2,04-2,19 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,54 (q, 2H), 5,67 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H).

Intermediario 14-9

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



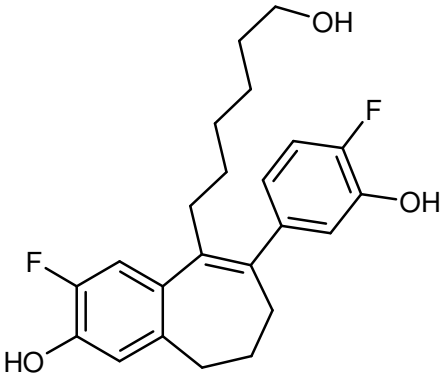
Se hicieron reaccionar 5,4 g (12,96 mmol) de 6-[4-fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 9-2, pero usando 4 equivalentes de cada uno de tribromuro de boro y 2,6-dimetilpiridina. La mezcla se volcó sobre hielo/agua y el precipitado luego se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en una cabina de secado a 40°C. Se obtuvieron 3,8 g (75% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,98-1,14 (m, 6H), 1,17-1,26 (m, 2H), 1,87-2,03 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 2H), 2,58 (mc, 2H), 3,23 (t, 2H), 6,59 (ddd, 1H), 6,74-6,82 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

Intermediario 15-9

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-

hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



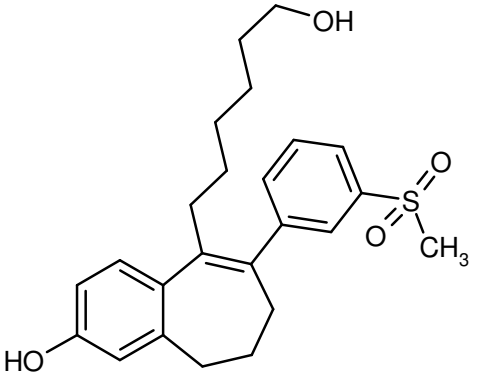
Se hicieron reaccionar 6,3 g (15,13 mmol) de 6-[2-fluoro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol de acuerdo con el procedimiento general 9-2, pero usando 4 equivalentes de cada uno de tribromuro de boro y 2,6-dimetilpiridina. La mezcla se volcó sobre hielo/agua y el precipitado luego se filtró con succión, se lavó con agua, se recogió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 3,46 g (59% del rendimiento teórico) de producto. La fase orgánica del material filtrado se separó y se descartó. La fase acuosa se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se aislaron 1,25 g (21% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,95-1,15 (m, 6H), 1,16-1,28 (m, 2H), 1,85-2,03 (m, 4H), 2,21-2,32 (m, 2H),

3,23 (t, 2H), 6,57 (ddd, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 9,68 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

Intermediario 16-9

9-(6-Hidroxihexil)-8-(3-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

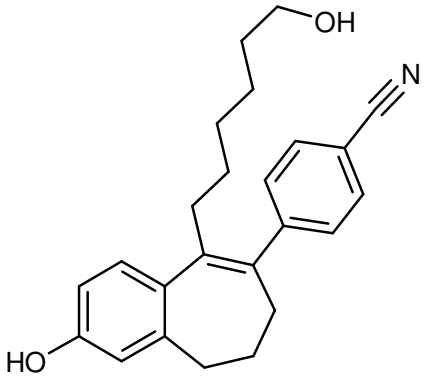


Una mezcla de 521 mg (1,22 mmol) de 6-[8-(4-mesilfenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol en 6 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo, y se agregaron 4,25 ml de una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1 M. A una temperatura por debajo de 5°C, luego se agregó una solución de 496 microlitros de 2,6-lutidina en 2 ml de diclorometano. La mezcla se agitó con enfriamiento con baño de hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 18 h 45 min. La mezcla se volcó sobre agua helada y se extrajo tres veces con diclorometano, y los extractos se lavaron con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en

columna (fase móvil diclorometano/metanol) dio 266 mg (53% del rendimiento teórico) del compuesto del título. $C_{24}H_{30}O_4S$ (414,6). MS (ESIpos) masa encontrada: 414,00.

Intermediario 17-9

4-[3-Hidroxi-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo

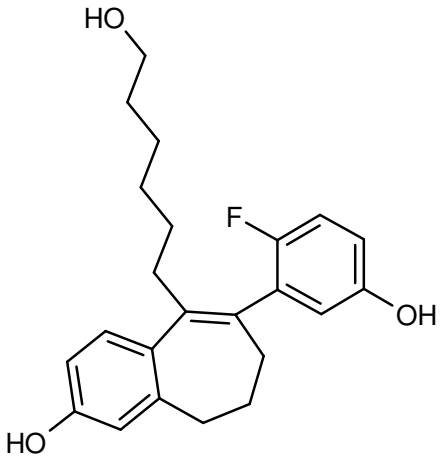


Se hicieron reaccionar 2,35 g de 4-[9-(6-hidroxihexil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo de manera análoga. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) dio 818 mg de 4-[3-hidroxi-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo como producto crudo (espuma amarillenta). $C_{24}H_{27}NO_2$ (361,49). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ 1,08 - 1,26 (m), 1,38 - 1,47 (m), 2,06 - 2,16 (m, 4H), 2,31 - 2,38 (m, 2H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,18

(d, 1H), 7,32 – 7,39 (m, 2H), 7,62 – 7,69 (m, 2H).

Intermediario 18-9

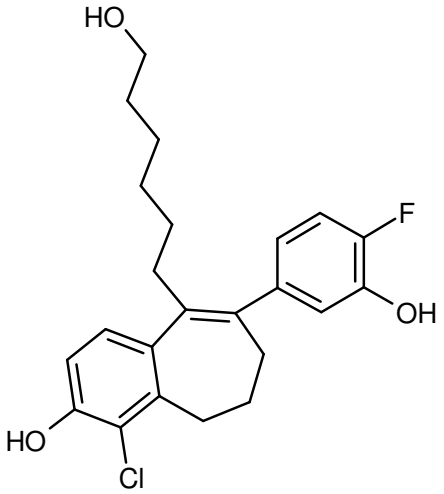
8-(2-Fluoro-5-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hicieron reaccionar 2,4 g de 6-[8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol de manera análoga. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano / metanol) dio 1,73 g (78% del rendimiento teórico) del compuesto del título. $C_{23}H_{27}FO_3$ (370,47). MS (ESIpos) masa encontrada: 370,00.

Intermediario 19-9

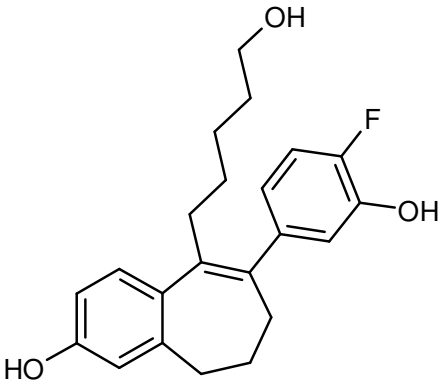
4-Cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hizo reaccionar 1,00 g de 6-[4-cloro-8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]hexan-1-ol de manera análoga. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y purificación consecutiva mediante HPLC preparativa (columna XBridge de Waters, solvente acetonitrilo / agua con agregado de ácido fórmico 0,1%) dio 316 mg del compuesto del título. $C_{23}H_{26}ClFO_3$ (404,91). MS (ESIpos) masa encontrada: 404,00. 1H RMN (300 MHz, DMSO d_6): δ 0,96 – 1,29 (m, 8H), 1,82 – 2,04 (m, 4H), 2,26 – 2,37 (m, 2H), 2,70 – 2,82 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 4,0 – 4,4 (ancho s.), 6,55 – 6,63 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02 – 7,12 (2H), 9,7 – 10,1 (ancho s.).

Intermediario 20-9

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hicieron reaccionar 10,6 g de 5-[8-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-9-il]pentan-1-ol (producto crudo) de manera analoga con tribromuro de boro en presencia de lutidina. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 2,17 g del compuesto del título. $C_{22}H_{25}FO_3$ (356,44). MS (EI+): masa encontrada 356 [100]. 1H RMN (600 MHz, DMSO d_6): δ 1,05 – 1,66 (m, 4H), 1,21 (quint. 2H), 1,92– 1,97 (m, 2H), 1,99 – 2,05 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,51 – 2,55 (m, obscured by agua signal), 3,24 (t, 2H), 4,17 – 4,31 (ancho s., 1H), 6,60 – 6,68 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 9,22 – 9,35 (ancho s., 1H), 9,69 – 9,83 (ancho s., 1H).

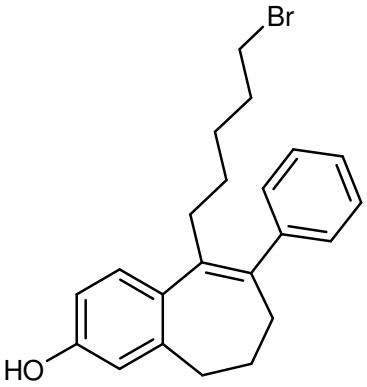
Intermediarios 10

Procedimiento General 10 para la preparación de 10 bajo una atmósfera de gas de protección y con exclusión de humedad: se disolvió 1 g de alcohol en aproximadamente 13–33 ml de diclorometano, una mezcla de diclorometano

y tetrahidrofurano o tetrahidrofurano puro. A 0–5°C, se agregaron 1,5–1,6 equivalentes de trifenilfosfina y 1,5–1,6 equivalentes de tetrabromuro de carbono en pequeñas porciones. La mezcla se agitó durante otras 2–3 horas a 3–5°C, salvo que se describa lo contrario. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano o éter metílico tert-butílico, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y se concentró. El residuo luego se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60.

Intermediario 1–10

9-(5-Bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



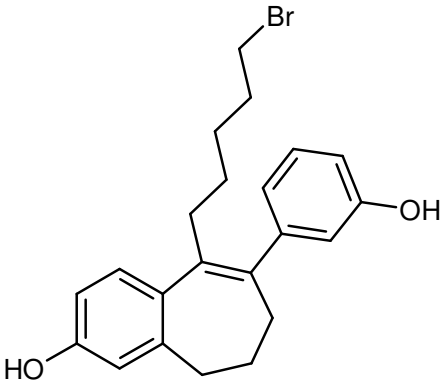
Se hicieron reaccionar 3,3 g (10,23 mmol) de 9-(5-hidroxipentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 4,11 g de trifenilfosfina y 5,19 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El producto se purificó sobre gel de sílice

60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3). Se agregó pentano al residuo, y la mezcla se retiró por filtración con succión. Esto dio 3,50 g (89% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ = 1,04–1,21 (m, 4H), 1,52 (mc, 2H), 1,90–2,07 (m, 4H), 2,29 (mc, 2H), 2,52 (mc, 2H), 3,28–3,35 (m, 2H y agua), 6,58–6,67 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,16–7,26 (m, 3H), 7,28–7,38 (m, 2H), 9,27 (s, 1H).

Intermediario 2–10

9–(5–Bromopentil)–8–(3–hidroxifenil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol:



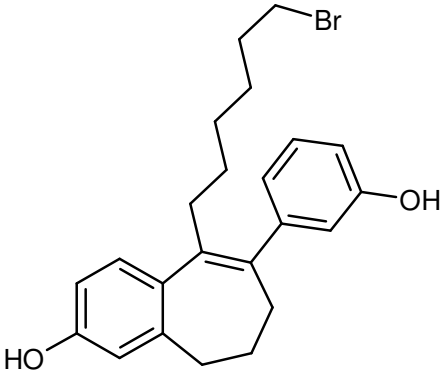
Se hicieron reaccionar 4 g (11,82 mmol) de 9–(5–hidroxipentil)–8–(3–hidroxifenil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol con 4,74 g de trifenilfosfina y 6 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano–acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3). Se obtuvieron 3,95 g (83% del

rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,09-1,24 (m, 4H), 1,58 (mc, 2H), 1,92-2,08 (m, 4H), 2,34 (mc, 2H), 2,54 (mc, 2H), 3,36 (t, 2H), 6,61-6,68 (m, 5H), 7,10-7,18 (m, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Intermediario 3-10

9-(6-Bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



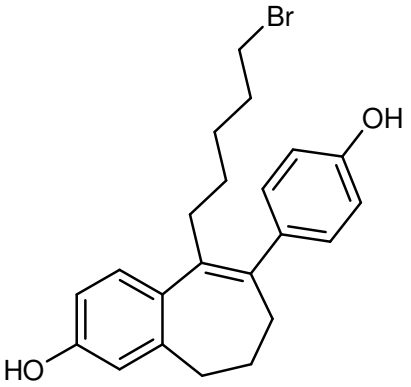
Se hicieron reaccionar 4 g (11,35 mmol) de 9-(6-hidroxihexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 4,55 g de trifenilfosfina y 5,76 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3). Se obtuvieron 3,12 g (66% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02-1,21 (m, 6H), 1,63 (mc, 2H), 1,91-2,07 (m, 4H), 2,30-2,38 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 6,60-6,68 (m, 5H), 7,09-7,18 (m,

2H), 9,26 (s-ancho, 1H), 9,31 (s-ancho, 1H).

Intermediario 4-10

9-(5-Bromopentil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

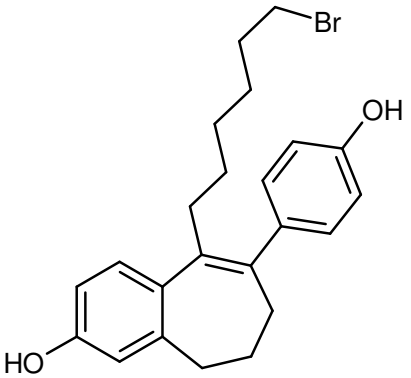


Se hicieron reaccionar 2,0 g (5,91 mmol) de 9-(5-hidroxipentil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 2,371 g de trifenilfosfina y 2,998 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se agregaron otros 2,7 g de trifenilfosfina y 3 g de tetrabromuro de carbono. Después de otras 24 horas, la reacción se procesó. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60. Se obtuvieron 1,20 g (51% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,06-1,20 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Intermediario 5-10

9-(6-Bromohexil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

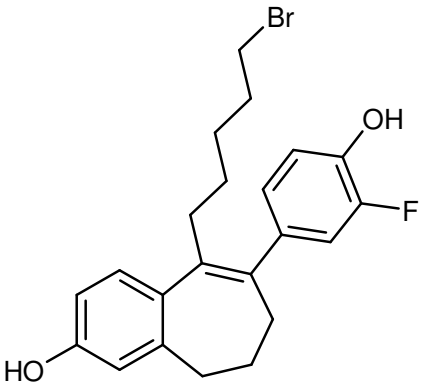


Se hicieron reaccionar 3,45 g (9,79 mmol) de 9-(6-hidroxihexil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 3,93 g de trifenilfosfina y 4,97 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 8:2 y 1:1). Esto dio 2,462 g (61% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,04-1,26 (m, 6H), 1,65 (mc, 2H), 1,97-2,13 (m, 4H), 2,38 (mc, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H y metanol signal), 6,61-6,69 (m, 2H), 6,72-6,78 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,10 (d, 1H).

Intermediario 6-10

9-(5-Bromopentil)-8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

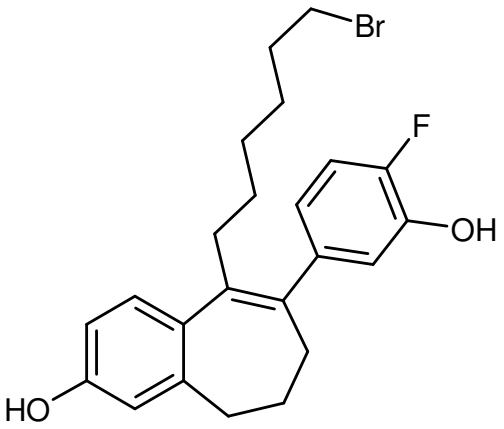


Se hicieron reaccionar 420 mg (1,18 mmol) de 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 598 mg de trifenilfosfina y 473 mg de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. Después de 3 horas, se agregaron las mismas cantidades de reactivos, y la reacción se procesó a la mañana siguiente. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 1:1). Esto dio 177 mg (36% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ = 1,12-1,31 (m, 4H), 1,62 (mc, 2H), 1,97-2,15 (m, 4H), 2,35-2,44 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 6,62-6,69 (m, 2H), 6,83-6,93 (m, 3H), 7,11 (d, 1H).

Intermediario 7-10

9-(6-Bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

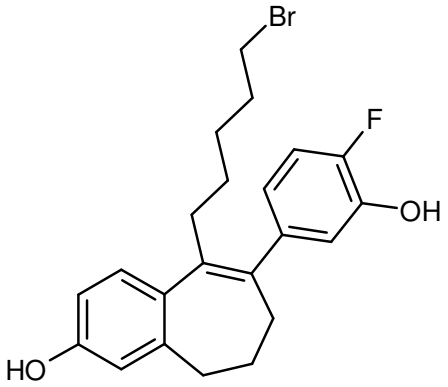


Se hicieron reaccionar 4,35 g (11,74 mmol) de 8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 4,71 g de trifenilfosfina y 5,96 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3). El residuo se trituró con hexano-éter diisopropílico, se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado a 50°C. Se obtuvieron 3,85 g (81% del rendimiento teórico) de producto blanco.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05-1,20 (m, 6H), 1,63 (mc, 2H), 1,95 (t, 2H), 2,02 (mc, 2H), 2,33 (mc, 2H), 2,53 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 6,60-6,67 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Intermediario 8-10

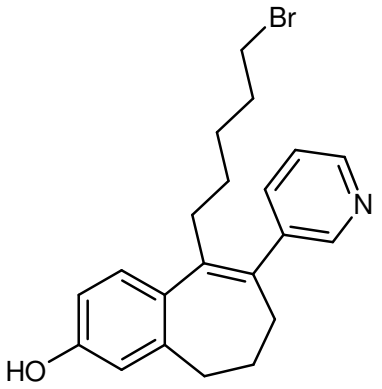
9-(5-Bromopentil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hicieron reaccionar 6,85 g de 8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol de acuerdo con el procedimiento general 10 en tetrahidrofurano. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 6,25 g (78% del rendimiento teórico) del compuesto del título. $C_{22}H_{24}BrFO_2$ (419,34). 1H RMN (señales seleccionadas, 300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,04 – 1,22 (m, 4H), 1,54 (quint., 2H), 1,86 – 2,02 (m, 4H), 2,25 – 2,34 (m, 2H), 3,23 – 3,37 (m, parcialmente obscured by agua signal), 6,55 – 6,65 (m, 3H), 6,73 – 6,80 (m 1H), 7,01 – 7,13 (m, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Intermediario 9-10

9-(5-Bromopentil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

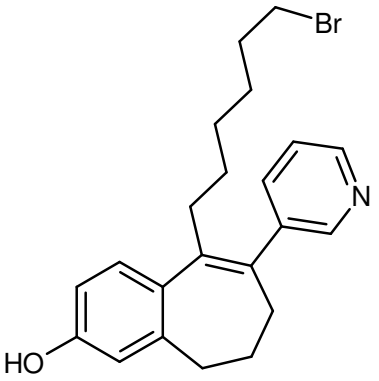


Se hicieron reaccionar 3 g (9,28 mmol) de 9-(5-hidroxipentil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 3,72 g de trifenilfosfina y 4,71 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10, agitando la reacción a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 9:1 y 8:2). Se aislaron 2,0 g (56% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05-1,27 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,95-2,13 (m, 4H), 2,33 (mc, 2H), 2,54-2,63 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 2H y agua), 6,65-6,71 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,45-8,52 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

Intermediario 10-10

9-(6-Bromohexil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

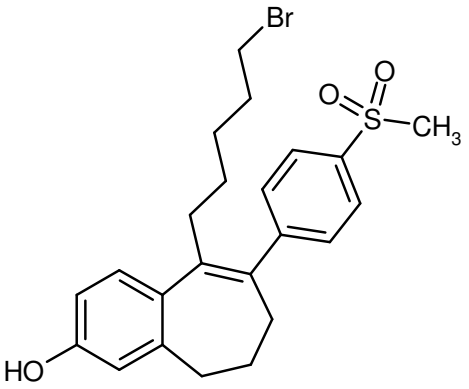


Se hicieron reaccionar 1,85 g (5,48 mmol) de 9-(6-hidroxihexil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 2,2 g de trifenilfosfina y 2,78 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10, agitando la reacción a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetona 90:10 y 85:15). Se aislaron 1,05 g (48% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,97-1,17 (m, 6H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 4H), 2,27 (mc, 2H), 2,52 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 6,60-6,67 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,62 (dt, 1H), 8,41-8,48 (m, 2H), 9,33 (s, 1H).

Intermediario 11-10

9-(5-Bromopentil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

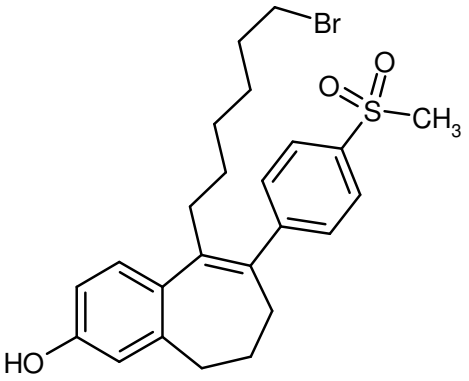


Se hicieron reaccionar 1,1 g (2,75 mmol) de 9-(5-hidroxipentil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 1,1 g de trifenilfosfina y 1,39 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 1:1). Esto dio 1,14 g (90% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,17-1,29 (m, 4H), 1,66 (mc, 2H), 2,08-2,17 (m, 4H), 2,37 (mc, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,92-7,95 (m, 2H).

Intermediario 12-10

9-(6-Bromohexil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

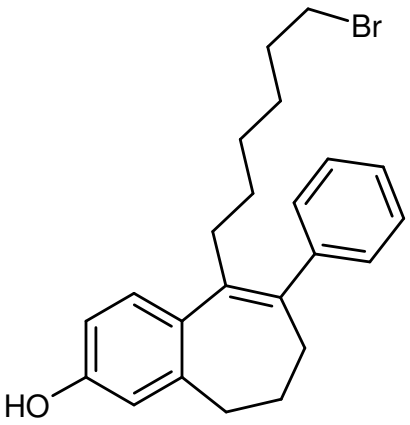


Se hicieron reaccionar 0,6 g (1,45 mmol) de 9-(6-hidroxihexil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 0,58 g de trifenilfosfina y 0,73 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice KP-SIL (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3). Esto dio 0,285 g (41% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,08-1,35 (m, 6H), 1,71 (mc, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 2,35 (mc, 2H), 2,64 (mc, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,94 (s-ancho, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (dt, 2H), 7,93 (mc, 2H).

Intermediario 13-10

9-(6-Bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

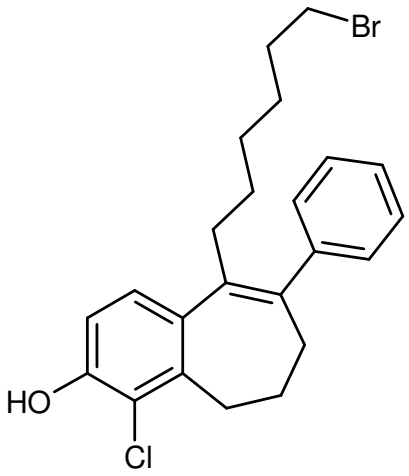


Se hicieron reaccionar 5,6 g (16,64 mmol) de 9-(6-hidroxihexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 6,68 g de trifenilfosfina y 8,44 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1 y 8:2). Esto dio 5,79 g (87% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06-1,30 (m, 6H), 1,64-1,76 (m, 2H), 2,05-2,19 (m, 4H), 2,38 (mc, 2H), 2,64 (mc, 2H), 3,29 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H).

Intermediario 14-10

9-(6-Bromohexil)-4-cloro-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

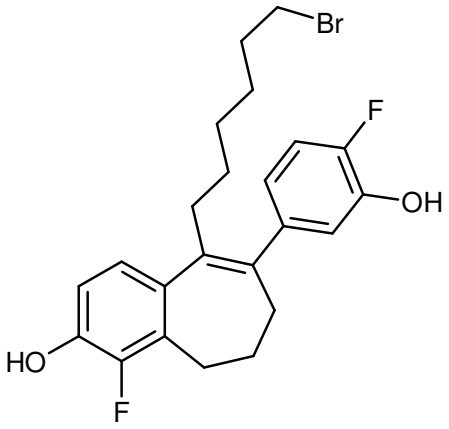


Se hicieron reaccionar 4,80 g (12,94 mmol) de 4-cloro-9-(6-hidroxihexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 5,19 g de trifenilfosfina y 6,57 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 95:5, 9:1 y 8:2). Esto dio 4,61 g (82% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,30 (m, 6H), 1,71 (quin, 2H), 2,03-2,20 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 2H).

Intermediario 15-10

9-(6-Bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

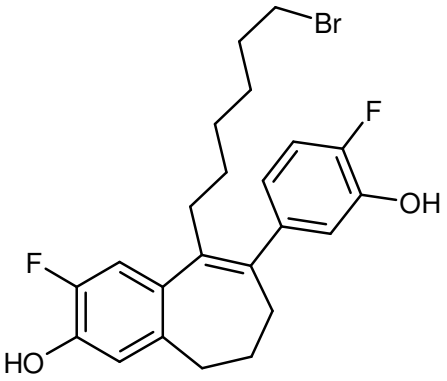


Se hicieron reaccionar 3,6 g (9,27 mmol) de 4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 3,72 g de trifenilfosfina y 4,70 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1 y 8:2). Esto dio 3,2 g (77% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,09-1,30 (m, 6H), 1,72 (quin, 2H), 2,03-2,15 (m, 4H), 2,37 (t, 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 3,31 (t, 2H), 5,09-5,13 (m, 2H), 6,71 (ddd, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H).

Intermediario 16-10

9-(6-Bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

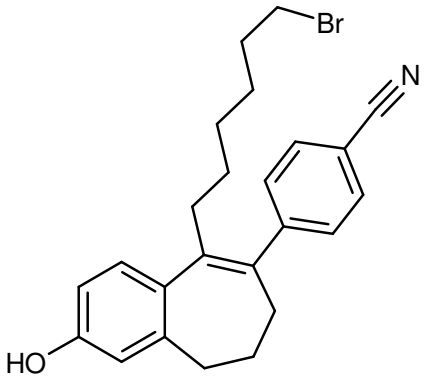


Se hicieron reaccionar 5,1 g (13,13 mmol) de 2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 5,61 g de trifenilfosfina y 7,1 g de tetrabromuro de carbono de acuerdo con el procedimiento general 10, pero la mezcla se diluyó con acetato de etilo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 (fase móvil: hexano, hexano-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 7:3). Se obtuvieron 4,8 g (81% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10-1,31 (m, 6H), 1,72 (quin, 2H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,33 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,98-7,09 (m, 2H).

Intermediario 17-10

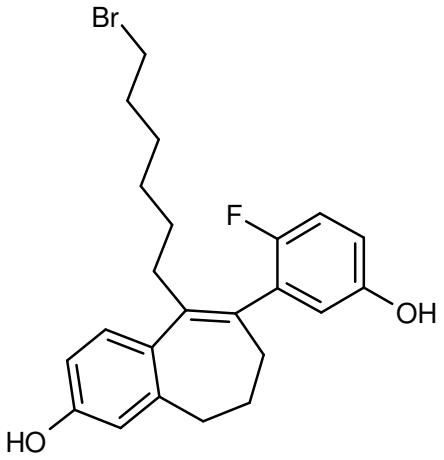
4-[9-(6-Bromohexil)-3-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo



A partir de 814 mg de 4-[3-hidroxi-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo (producto crudo) se obtuvieron de manera análoga, después de la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y HPLC preparativa (columna Chiralpak AD-H 5µm 250x20 mm, hexano / 2-propanol 80:20 + dietilamina 0,1%), 525 mg de 4-[9-(6-bromohexil)-3-hidroxi-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo (producto crudo). 1H RMN (señales seleccionadas, 400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,53 - 1,63 (m, 2H), 2,24 - 2,31 (m, 2H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 6,61 - 6,66 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,34 (s, 1H).

Intermediario 18-10

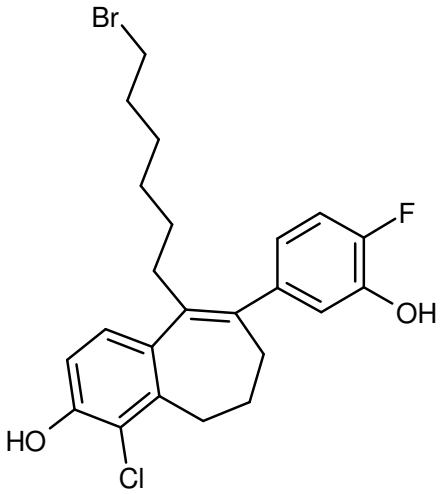
9-(6-Bromohexil)-8-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hicieron reaccionar 1,7 g de 4-fluoro-3-[9-(6-hidroxihexil)-3-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]fenol de manera análoga al Procedimiento General 10 con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en una mezcla de THF (2 ml) y diclorometano (50 ml). Esto dio, después de la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), 1,75 g del compuesto del título contaminado con 9-(6-clorohexil)-8-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-3-ol. $C_{23}H_{26}BrFO_2$ (433,37). MS (ESIpos) masa encontrada: 433,00. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,95 – 2,05 (m, 2H), 2,18 – 2,27 (m, 2H), 2,49 – 2,55 (m, 2H), 3,36 (t), 6,53 – 6,57 (m, 1H), 6,59 – 6,66 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 9,28 – 9,31 (m, 1,6H).

Intermediario 19-10

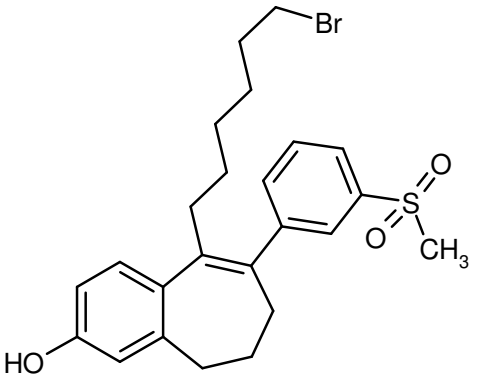
9-(6-Bromohexil)-4-cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hicieron reaccionar 300 mg de 4-cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(6-hidroxihexil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en THF de manera análoga al Procedimiento General 10. Esto dio, después de la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo), 350 mg del compuesto del título. $C_{23}H_{25}BrClFO_2$ (467,81). MS (ESIpos) masa encontrada: 667,00. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,97 – 1,27 (m), 1,41 – 1,68 (m), 1,74 – 1,92 (m), 1,92 – 2,06 (m), 2,25 – 2,38 (m, 2H), 2,67 – 2,87 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 6,56 – 6,64 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02 – 7,13 (2H), 9,78 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

Intermediario 20-10

9-(6-Bromohexil)-8-(3-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol



Se hicieron reaccionar 266 mg de 9-(6-hidroxihexil)-8-(3-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol en 5 ml de diclorometano de manera análoga al Procedimiento General 10. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo) dio 276 mg del compuesto del título como producto crudo. $C_{24}H_{29}BrO_3S$ (477,5); MS (ESIpos) masa encontrada: 477,00. 1H RMN (señales seleccionadas, 300 MHz, cloroformo d_1): δ 2,07 – 2,17 (m, 4H), 2,29 – 2,40 (m, 2H), 2,69 – 2,71 (m, 2H), 3,20 (t), 6,71 – 6,81 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,53 – 7,59 (m, 2H), 7,81 – 7,87 (m, 2H).

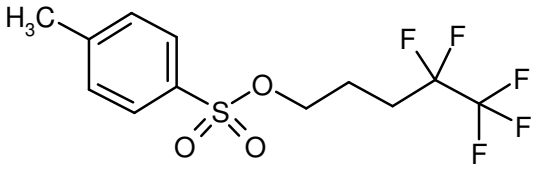
Intermediarios 12

Procedimiento General 12 para la preparación de 12 con exclusión de humedad: se disolvió 1 equivalente molar de alcohol en 5 equivalentes molares de piridina, y se agregaron 1,1 equivalentes molares de cloruro de tosilo a 0-5°C. La mezcla luego se agitó a 0°C durante 2,5 horas y a temperatura ambiente durante 1-2 horas o durante la noche. La mezcla de reacción se agitó en una

mezcla de hielo-agua y ácido sulfúrico concentrado (10 ml : 1 ml). Por cada 10 ml de piridina se usaron 29-53 ml de agua como base. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico, y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio y se concentró.

Intermediario 1-12

4-metilbencensulfonato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo

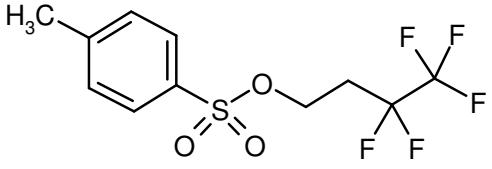


Se hicieron reaccionar 40 g (224,6 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluorpentan-1-ol con 47,04 g de cloruro de tosilo de acuerdo con el procedimiento general 12. Se obtuvieron 39,5 g (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,90-2,00 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Intermediario 2-12

4-metilbencensulfonato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo



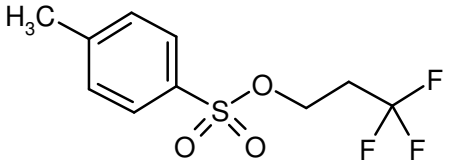
Se hicieron reaccionar 19,82 g (120,8 mmol) de

3,3,4,4,4-pentafluorobutan-1-ol con 25,33 g de cloruro de tosilo de acuerdo con el procedimiento general 12. Se obtuvieron 27,5 g (72% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,40-2,54 (m, 5H), 4,28 (t, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,80 (dt, 2H).

Intermediario 3-12

4-metilbencensulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo



Se hicieron reaccionar 25,5 g (223,5 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol con 45,93 g de cloruro de tosilo de acuerdo con el procedimiento general 12. Se obtuvieron 47,26 g (80% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,43-2,59 (m, 5H), 4,22 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,80 (dt, 2H).

Intermediarios 13

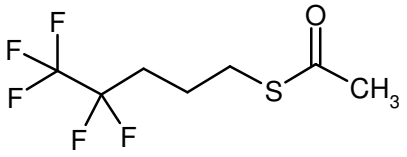
Procedimiento General 13 para la preparación de 13: se agitó 1 equivalente molar de tosilato/ioduro/cloruro bajo reflujo con 1,63 equivalentes molares de tioacetato de potasio en acetona (5,1-8,1 ml de acetona por cada g de sustancia) durante 3-3,5 horas. Luego de enfriar, el solvente se eliminó bajo presión reducida y

el residuo se agregó a agua. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez o dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio y se concentró.

Procedimiento General 13a para la preparación de 13: se agitó 1 equivalente molar de halogenuro y 1,63 equivalentes molares de tioacetato de potasio en acetona (5,1–8,1 ml de acetona por cada g de sustancia) bajo reflujo durante 3–3,5 horas. Luego de enfriar, la mezcla se retiró por filtración con succión y el material filtrado se concentró. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró.

Intermediario 1–13

tioacetato de S–(4,4,5,5,5–pentafluoropentilo)



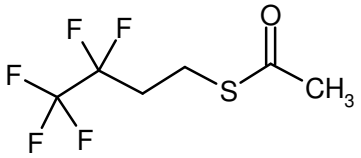
Se hicieron reaccionar 155 g (466,5 mmol) de 4–metilbencensulfonato de 4,4,5,5,5–pentafluoropentilo con 86,92 g de tioacetato de potasio de acuerdo con el procedimiento general 13. El residuo se destiló a través de una columna Vigreux corta (10 cm) bajo

presión atmosférica. A 170°C, se obtuvieron 84,3 g (77% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,82-1,95 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,95 (t, 2H).

Intermediario 2-13

tioacetato de S-(3,3,4,4,4-pentafluorobutilo)

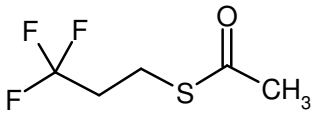


Se hicieron reaccionar 35,6 g (111,9 mmol) de 4-metilbencensulfonato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo con 20,82 g de tioacetato de potasio de acuerdo con el procedimiento general 13. El residuo se destiló a través de una columna Vigreux corta (10 cm) bajo presión atmosférica. A 70°C, se obtuvieron 16,6 g (67% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,24-2,44 (m, 5H), 3,07 (mc, 2H).

Intermediario 3-13

tioacetato de S-(3,3,3-trifluoropropilo)



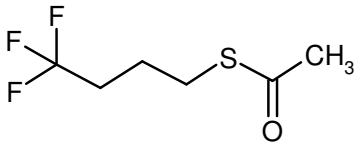
Se hicieron reaccionar 44,88 g (167,3 mmol) de 4-metilbencensulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo con 31,18 g de tioacetato de potasio de acuerdo con el procedimiento general 13. El residuo se destiló a

través de una columna Vigreux corta (10 cm) bajo presión atmosférica. A 135–137°C, se obtuvieron 20,71 g (72% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,33–2,45 (m, 5H), 3,03 (mc, 2H).

Intermediario 4–13

tioacetato de S-(4,4,4-trifluorobutilo)



Se hicieron reaccionar 125 g (0,525 mol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodobutano con 97,8 g de tioacetato de potasio de acuerdo con el procedimiento general 13a. La reacción se destiló a 95 mbar. La primera fracción contenía 36,57 g (37% del rendimiento teórico; 35–95°C) y la segunda fracción 48,02 g (49% del rendimiento teórico; 95–98°C).

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,81–1,90 (m, 2H), 2,09–2,23 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,93 (t, 2H).

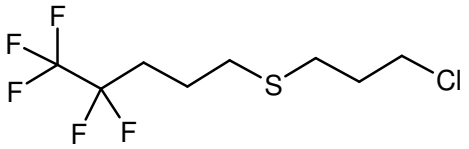
Intermediarios 14

Procedimiento General 14 para la preparación de 14: se agregó 1 equivalente molar de tioacetato por goteo con enfriamiento con hielo a 1,1–2,0 equivalentes molares de una solución de metóxido de sodio en metanol 30%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A temperatura ambiente, esta solución se

agregó por goteo a 1,3-2 equivalentes molares de 1-bromo-ω-cloroalcano en metanol (1,2-1,7 ml por cada g de haluro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-4 horas. Se agregó éter dietílico o éter metílico tert-butílico, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, de ser necesario con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se sometió a destilación fraccionada a través de una columna Vigreux corta (10 cm).

Intermediario 1-14

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 3-cloropropilo

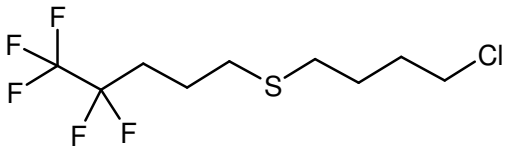


Se hicieron reaccionar 132 g (558,54 mmol) de tioacetato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo) con 131,97 g (558,84 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano de acuerdo con el procedimiento general 14. Se obtuvieron 126 g (83% del rendimiento teórico) de producto. P.eb.,18 mbar = 117°C.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,85-1,94 (m, 2H), 2,04 (quin, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,66 (t, 2H).

Intermediario 2-14

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 4-clorobutilo

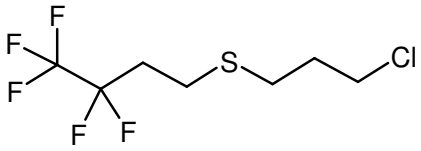


Se hicieron reaccionar 30 g (127,01 mmol) de tioacetato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo) con 32,67 g (190,51 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano de acuerdo con el procedimiento general 14. Se obtuvieron 32,28 g (89% del rendimiento teórico) de producto. P.eb.,3,6 mbar = 110-112°C.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,74-1,86 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 4H), 2,12-2,32 (m, 2H), 2,55-2,68 (m, 4H), 3,61 (t, 2H).

Intermediario 3-14

3,3,4,4,4-pentafluorobutilsulfuro de 3-cloropropilo

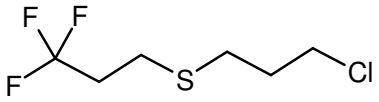


Se hicieron reaccionar 16,6 g (74,72 mmol) de tioacetato de S-(3,3,4,4,4-pentafluorobutilo) en 10 ml de metanol con 14,7 ml (149,43 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano de acuerdo con el procedimiento general 14. Se obtuvieron 17,6 g (92% del rendimiento teórico) de producto. P.eb.,55 mbar = 70°C.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,05 (quin, 2H), 2,24-2,44 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 4H), 3,66 (t, 2H).

Intermediario 4-14

3,3,3-trifluoropropilsulfuro de 3-cloropropilo

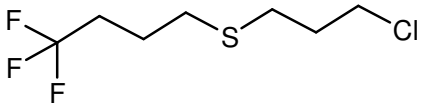


Se hicieron reaccionar 40 g (232,33 mmol) de tioacetato de S-(3,3,3-trifluoropropilo) en 60 ml de metanol con 47,55 g (302,03 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano de acuerdo con el procedimiento general 14. El producto crudo se sometió a destilación fraccionada a través de una columna Vigreux bajo presión reducida. Se obtuvieron 36,5 g (76% del rendimiento teórico) de producto. P.eb.,10 mbar = 75°C.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,05 (quin, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 4H), 3,66 (t, 2H).

Intermediario 5-14

4,4,4-trifluorobutilsulfuro de 3-cloropropilo



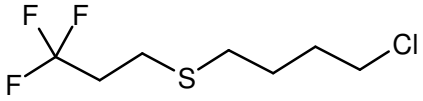
Se hicieron reaccionar 3,0 g (16,11 mmol) de tioacetato de S-(4,4,4-trifluorobutilo) en 10 ml de metanol con 5,07 g (32,22 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano de acuerdo con el procedimiento general 14. Todos los componentes volátiles se eliminaron en una bomba. Se obtuvieron 3,7 g (104% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 6-14

3,3,3-trifluoropropilsulfuro de4-clorobutilo

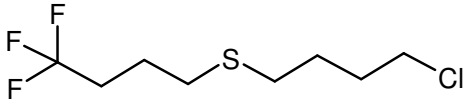


Se hicieron reaccionar 19,3 g (0,112 mol) de tioacetato de S-(3,3,3-trifluoropropilo) en 30 ml de metanol con 24,99 g (0,146 mol) de 1-bromo-4-clorobutano de acuerdo con el procedimiento general 14. El solvente se eliminó a 150 mbar y 40°C. El producto crudo se sometió a destilación fraccionada a través de una columna Vigreux. Se obtuvieron 18,5 g (75% del rendimiento teórico) de producto. P.eb., 3mbar = 85°C.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,72-1,82 (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).

Intermediario 7-14

4,4,4-trifluorobutilsulfuro de4-clorobutilo



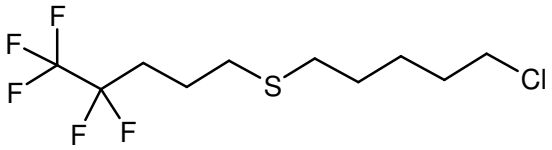
Se hicieron reaccionar 6,0 g (32,2 mmol) de tioacetato de S-(4,4,4-trifluorobutilo) en 20 ml de metanol con 6,08 g (35,4 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano en 20 ml de metanol de acuerdo con el procedimiento general 14, agitando la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Todos los componentes volátiles se eliminaron en

una bomba. Se obtuvieron 7,0 g (93% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 8–14

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 5-cloropentilo

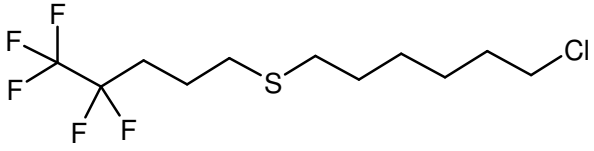


Se hicieron reaccionar 30 g (127,01 mmol) de tioacetato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo) con 25,1 ml (190,51 mmol) de 1-bromo-5-cloropentano de acuerdo con el procedimiento general 14. Se obtuvieron 32,78 g (86% del rendimiento teórico) de producto. P.eb.,3,8 mbar = 124–125°C.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,48–1,68 (m, 4H), 1,74–1,94 (m, 4H), 2,07–2,27 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,54 (t, 2H).

Intermediario 9–14

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 6-clorohexilo



Se hicieron reaccionar 30 g (127,01 mmol) de tioacetato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo) con 38,01 g (190,51

mmol) de 1-bromo-6-clorohexano de acuerdo con el procedimiento general 14. Se obtuvieron 34,71 g (87% del rendimiento teórico) de producto. P.eb.,3,2 mbar = 134-136°C.

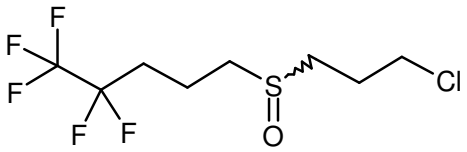
^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,40-1,57 (m, 4H), 1,65 (mc, 2H), 1,77-1,99 (m, 4H), 2,11-2,32 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,58 (t, 2H).

Intermediarios 16

Procedimiento General 16 para la preparación de 16: se disolvió 1 equivalente molar de tioéter en acetona (1 g de sustancia en 7,3-11,2 ml), metanol (1 g de sustancia en 4,3-6,7 ml) y agua (2 ml de agua por cada 1 g de metaperiodato de sodio), y se agregaron 1,1 equivalentes molares de metaperiodato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24-60 horas. El precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó exhaustivamente con acetona. El material filtrado se concentró hasta secar, y el residuo se disolvió en éter metílico tert-butílico, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio y se concentró.

Intermediario 1-16

(*RS*)-4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo

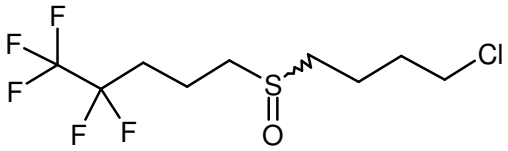


Se hicieron reaccionar 18 g (66,5 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 3-cloropropilo de acuerdo con el procedimiento general 16. El producto crudo se digirió en hexano caliente, se retiró por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 17,3 g (91% del rendimiento teórico) de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,15–2,41 (m, 6H), 2,75–3,01 (m, 4H), 3,69–3,83 (m, 2H).

Intermediario 2-16

(*RS*)-4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 4-clorobutilo

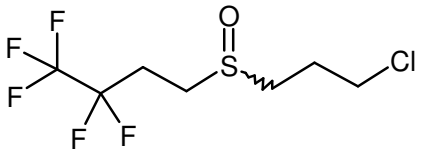


Se hicieron reaccionar 13 g (45,66 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 4-clorobutilo de acuerdo con el procedimiento general 16. El producto crudo se digirió en hexano caliente, se retiró por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 12,77 g (93% del rendimiento teórico) de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,90–2,12 (m, 4H), 2,15–2,41 (m, 4H), 2,68–2,90 (m, 4H), 3,62 (t, 2H).

Intermediario 3-16

(*RS*)- 3,3,4,4,4-pentafluorobutilsulfóxido de 3-cloropropilo

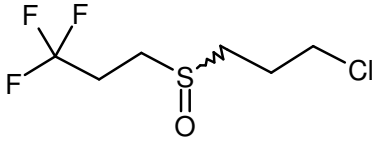


Se hicieron reaccionar 5,02 g (19,56 mmol) de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilsulfuro de 3-cloropropilo de acuerdo con el procedimiento general 16. Se obtuvieron 4,8 g (90% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,31 (quin, 2H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,83-3,01 (m, 4H), 3,66-3,78 (m, 2H).

Intermediario 4-16

(*RS*)-3,3,3-trifluoropropilsulfóxido de 3-cloropropilo



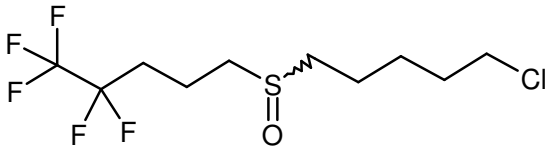
Se hicieron reaccionar 18 g (87,1 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfuro de 3-cloropropilo de acuerdo con el procedimiento general 16. Se obtuvieron 17,5 g (90% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,25-2,36 (m, 2H), 2,54-2,71 (m, 2H), 2,80-2,99 (m, 4H), 3,64-3,78 (m, 2H).

Intermediario 5-16

(*RS*)- 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 5-

cloropentilo

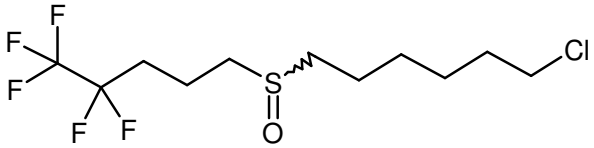


Se hicieron reaccionar 14 g (46,86 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 5-cloropentilo de acuerdo con el procedimiento general 16. El producto crudo se digirió en hexano caliente, se retiró por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 14,31 g (97% del rendimiento teórico) de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,54–1,74 (m, 2H), 1,77–1,90 (m, 4H), 2,09–2,35 (m, 4H), 2,60–2,82 (m, 4H), 3,56 (t, 2H).

Intermediario 6-16

(*RS*)- 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 6-clorohexilo



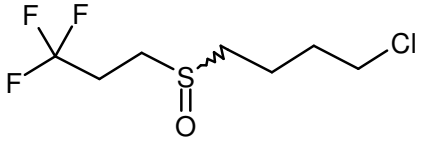
Se hicieron reaccionar 15 g (47,96 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 6-clorohexilo de acuerdo con el procedimiento general 16. El producto crudo se digirió en hexano caliente, se retiró por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 14,5 g (92% del rendimiento teórico) de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,47–1,67 (m, 4H),

1,75–1,97 (m, 4H), 2,12–2,40 (m, 4H), 2,65–2,85 (m, 4H), 3,59 (t, 2H).

Intermediario 7–16

(*RS*)– 3,3,3–trifluoropropilsulfóxido de 4–clorobutilo



Se hicieron reaccionar 20,0 g (0,091 mol) de 3,3,3–trifluoropropilsulfuro de 4–clorobutilo de acuerdo con el procedimiento general 16. Se obtuvieron 19 g (95% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d_1): δ = 1,88–2,05 (m, 4H), 2,55–2,95 (m, 6H), 3,55–3,62 (m, 2H).

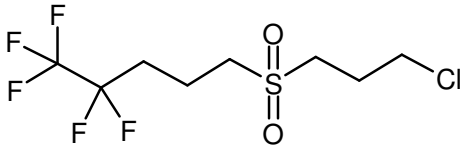
Intermediarios 18

Procedimiento General 18 para la preparación de 18: se disolvió 1 equivalente molar de tioéter en cloroformo. En un baño de hielo, se agregó ácido meta–cloroperbenzoico (aproximadamente 80–90%) en porciones de manera que la temperatura no excediera 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5–3 horas y luego se diluyó con diclorometano. El exceso de perácido se redujo lavando con solución de bisulfito de sodio 39%. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y/o con solución saturada de carbonato de sodio y/o con NaOH 2 M y opcionalmente con agua, se secó sobre sulfato de sodio

o sulfato de magnesio y se concentró.

Intermediario 1-18

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo

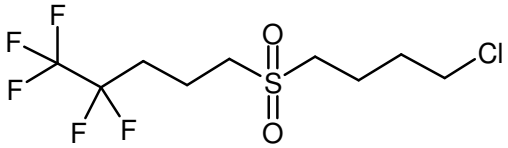


Se hicieron reaccionar 2,7 g (9,97 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 3-cloropropilo en 27 ml de cloroformo con 3,44 g (19,95 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18. Se obtuvieron 2,81 g (93% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,15-2,40 (m, 6H), 3,09 (t, 2H), 3,19 (mc, 2H), 3,71 (t, 2H).

Intermediario 2-18

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 4-clorobutilo

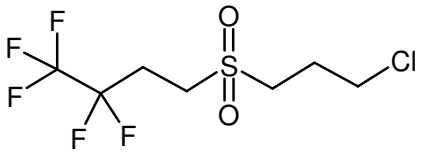


Se hicieron reaccionar 15 g (52,68 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 4-clorobutilo en 143 ml de cloroformo con 27,27 g (158,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 18. Se obtuvieron 16,25 g (97% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,91-2,12 (m, 4H), 2,14-2,38 (m, 4H), 2,99-3,11 (m, 4H), 3,59 (t, 2H).

Intermediario 3-18

3,3,4,4,4-pentafluorobutilsulfona de 3-cloropropilo

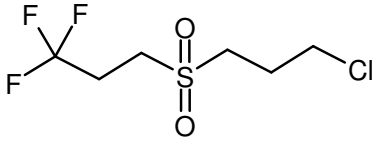


Se hicieron reaccionar 7 g (27,27 mmol) de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilsulfuro de 3-cloropropilo en 75 ml de cloroformo con 15,06 g (87,27 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18. Se obtuvieron 7,28 g (92% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,38 (mc, 2H), 2,54-2,75 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 4H), 3,72 (t, 2H).

Intermediario 4-18

3,3,3-trifluoropropilsulfona de 3-cloropropilo

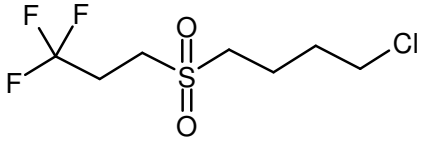


Se hicieron reaccionar 18,2 g (88,07 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfuro de 3-cloropropilo en 300 ml de cloroformo con 45,59 g (264,2 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18. El producto crudo se agitó con hexano, se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado. Se obtuvieron 20,6 g (98% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,32-2,40 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 4H), 3,72 (t, 2H).

Intermediario 5-18

3,3,3-trifluoropropilsulfona de 4-clorobutilo

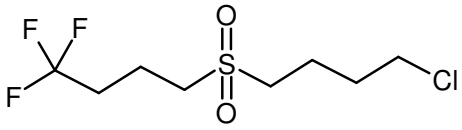


Se hicieron reaccionar 20,0 g (0,091 mol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfuro de 4-clorobutilo en 200 ml de cloroformo con 46,92 g (0,272 mol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18. El producto crudo se trituró con pentano, se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado. Se obtuvieron 22,5 g (98% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 6-18

4,4,4-trifluorobutilsulfona de 4-clorobutilo



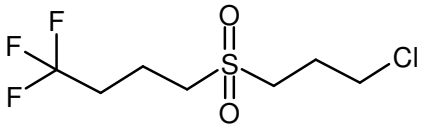
Se hizo reaccionar 1 g (4,26 mmol) de 4,4,4-trifluorobutilsulfuro de 4-clorobutilo en 10 ml de cloroformo con 3 g (17,38 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento

general 18. Se obtuvieron 1,1 g (97% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,90–2,22 (m, 6H), 2,25–2,43 (m, 2H), 2,98–3,10 (m, 4H), 3,59 (t, 2H).

Intermediario 7–18

4,4,4-trifluorobutilsulfona de 3-cloropropilo

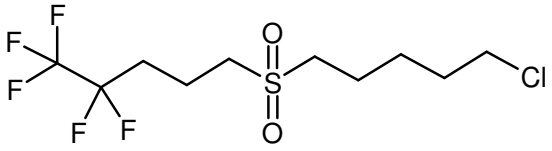


Se hicieron reaccionar 5 g (22,7 mmol) de 4,4,4-trifluorobutilsulfuro de 3-cloropropilo en 53 ml de cloroformo con 14,66 g (85,0 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18, pero la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó pentano al residuo, y la mezcla se retiró por filtración con succión. Se obtuvieron 4,9 g (86% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 8–18

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 5-cloropentilo



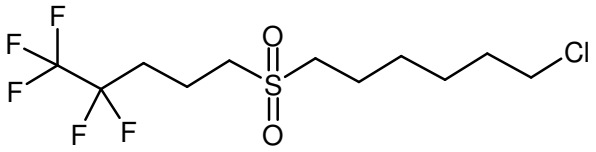
Se hicieron reaccionar 15 g (50,21 mmol) de 4,4,5,5,5-

pentafluoropentilsulfuro de 5-cloropentilo en 135 ml de cloroformo con 26 g (150,64 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18. Se obtuvieron 16,11 g (97% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,59-1,68 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 4H), 2,15-2,36 (m, 4H), 3,01 (mc, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,56 (t, 2H).

Intermediario 9-18

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 6-clorohexilo



Se hicieron reaccionar 15 g (47,96 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 6-clorohexilo en 130 ml de cloroformo con 24,83 g (143,87 mmol) de ácido meta-cloroperbenzoico de acuerdo con el procedimiento general 18. Se obtuvieron 16,44 g (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,45-1,55 (m, 4H), 1,75-1,93 (m, 4H), 2,15-2,36 (m, 4H), 3,00 (mc, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,54 (t, 2H).

Intermediarios 15, 17, 19

Procedimiento General 15-17-19-A para la preparación de 15-17-19: se disolvió 1 equivalente molar de cloruro en etanol (1,7-5,5 ml por cada g de cloruro), y se agregó

una solución acuosa de metilamina 40% (12–18 ml por cada g de cloruro). La mezcla se agitó en un autoclave a 40°C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla se extrajo tres veces con éter metílico tert-butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró

Procedimiento General 15–17–19–B para la preparación de 15–17–19: se disolvió 1 g de cloruro en 10–25 ml de solución etanólica de metilamina 33% y se agitó en un autoclave a 40°C. Luego de enfriar, la mezcla se concentró.

Procedimiento General 15–17–19–C para la preparación de 15–17–19: se disolvió 1 g de cloruro en 7–14 ml de metanol y se agitó con 1,05 equivalentes molares de trietilamina y 2–5 equivalentes molares de amina a 60°C. De manera alternativa, la mezcla también se agitó en un microondas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo, se agregó solución saturada de carbonato de sodio o agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M y la mezcla se extrajo tres o cuatro veces con diclorometano o cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua de ser necesario, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

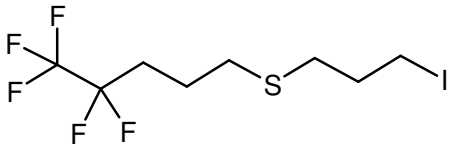
Procedimiento General 15–17–19–D para la preparación de

15-17-19: se disolvió 1 g de cloruro en 10-67 ml de solución etanólica de metilamina 33% y se agitó a 40°C en un autoclave. Luego de enfriar, la mezcla se concentró. El residuo se colocó en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase acuosa se ajustó a pH >10 con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró.

Intermediario 1-15

Paso A:

4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 3-iodopropilo



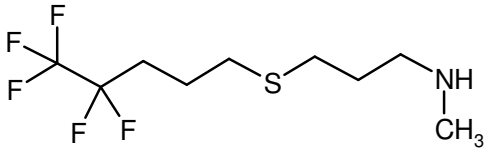
Se disolvieron 10 g (36,94 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 3-cloropropilo en 220 ml de metiletilcetona, y se agregaron 17,6 g (117,4 mmol) de ioduro de sodio. La mezcla se agitó a una temperatura de baño de 100°C durante 5 horas. Luego de enfriar, se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Esto dio 13,32 g (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,84-1,96 (m, 2H), 2,01-2,31 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 4H), 3,29 (t, 2H).

Paso B:

N-Metil-3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina



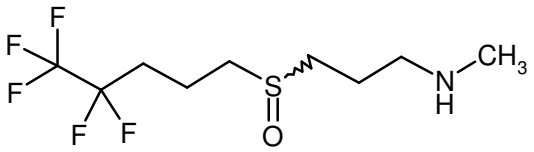
Se disolvieron 13,2 g (36,45 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfuro de 3-iodopropilo en 20 ml de etanol y 140 ml de solución acuosa de metilamina 40%. La mezcla se agitó en un autoclave a 40°C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla se extrajo tres veces con éter metílico tert-butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con hidróxido de sodio 1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 y metanol). Esto dio 5,15 g (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 1-17

N-Metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina

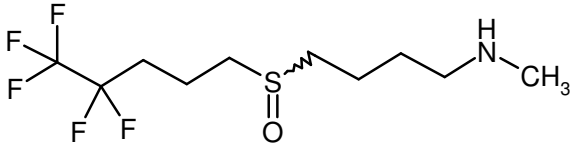


Se hicieron reaccionar 30 g (104,6 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-A a 40°C durante 24 horas. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 1:1 y metanol). Esto dio 12,84 g (44% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 2-17

N-Metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina



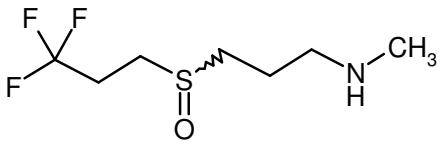
Se hicieron reaccionar 14 g (46,56 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 4-clorobutilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-A. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 y metanol con 1% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 12,09 g (88% del

rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,56–1,93 (m, 4H), 1,96–2,36 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,60–2,83 (m, 6H).

Intermediario 3-17

N-Metil-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propan-1-amina

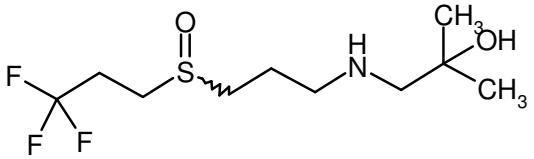


Se hicieron reaccionar 4,2 g (18,86 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfóxido de 3-cloropropilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-B durante 20 horas. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 2% en volumen y 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 1,86 g (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,72–1,88 (m, 2H), 2,25–2,33 (m, 3H), 2,54–2,92 (m, 7H), 2,96–3,06 (m, 1H).

Intermediario 4-17

2-Metil-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol



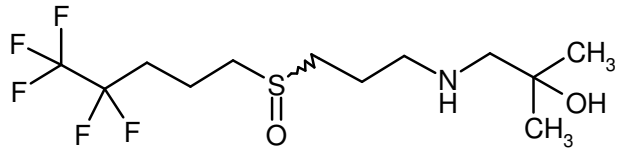
Se agitaron 4 g (17,96 mmol) de 3,3,3-

trifluoropropilsulfóxido de 3-cloropropilo y 5,61 ml de 1-amino-2-metilpropan-2-ol durante 30 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol). Esto dio 2,2 g (44% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,23 (s, 6H), 2,09 (quin, 2H), 2,58-2,78 (m, 4H), 2,84-3,06 (m, 5H), 3,12 (ddd, 1H).

Intermediario 5-17

2-Metil-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol

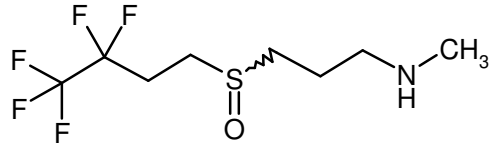


Se agitaron 6,126 g (21,4 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo y 4,84 g (54,3 mmol) de 1-amino-2-metilpropan-2-ol de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C a 60°C durante 5 días y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 5% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 2,3 g (31% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 6–17

N–Metil–3–[(*RS*)–(3,3,4,4,4–pentafluorobutil)sulfinil]propan–1–amina

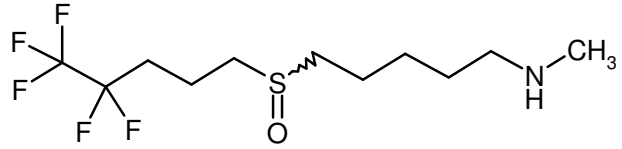


Se agitaron 4,75 g (17,4 mmol) de 3,3,4,4,4–pentafluorobutilsulfóxido de 3–cloropropilo en 100 ml de solución etanólica de metilamina 33% durante 20 horas y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 2:1, 1:1 y metanol con 5% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 4,45 g (96% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,74 (mc, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,44–2,91 (m, 7H), 3,06 (ddd, 1H).

Intermediario 7–17

N–Metil–5–[(*RS*)–(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfinil]pentan–1–amina:

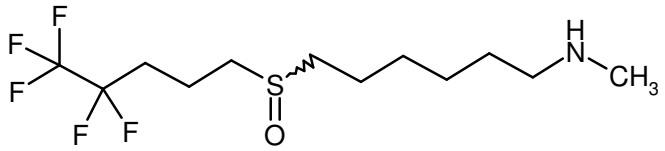


Se hicieron reaccionar 14 g (44,48 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 5-cloropentilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-A. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 11,4 g (83% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,43-1,62 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 4H), 2,04-2,32 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,71-2,84 (m, 2H), 2,91 (t, 2H).

Intermediario 8-17

N-Metil-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexan-1-amina:



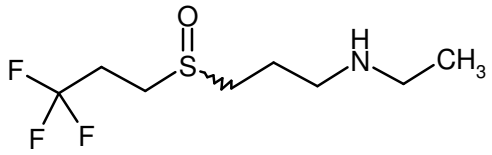
Se hicieron reaccionar 14 g (42,58 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 6-clorohexilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-A. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 12,92 g (94% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,37-1,56 (m, 6H),

1,74–1,84 (m, 2H), 2,12–2,30 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,62–2,78 (m, 4H).

Intermediario 9–17

N–Etil–3–[(*RS*)–(3,3,3–trifluoropropil)sulfinil]propan–1–amina:

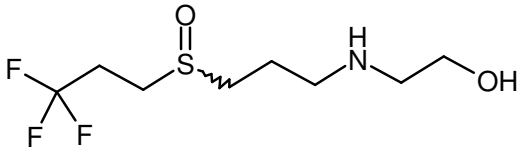


Se agitaron 4 g (17,96 mmol) de 3,3,3–trifluoropropilsulfóxido de 3–cloropropilo con 25 ml de solución metanólica de etilamina 30–40% a 60°C durante 30 horas. La solución de reacción fría se concentró, se agregó solución saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se aislaron 3,4 g (82% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo–d_1): δ = 1,10 (t, 3H), 1,28 (s–br, 1H), 1,87–2,04 (m, 2H), 2,51–2,70 (m, 4H), 2,73–2,97 (m, 6H).

Intermediario 10–17

2–({3–[(*RS*)–(3,3,3–Trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)etanol:

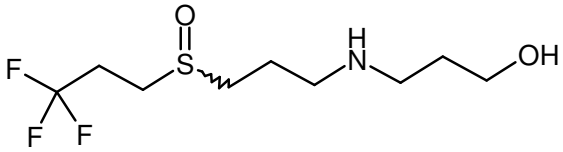


Se agitaron 4 g (17,96 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfóxido de 3-cloropropilo y 6,41 ml de 2-aminoetanol durante 30 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol). Esto dio 1,67 g (38% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,98 (quin, 2H), 2,54-2,68 (m, 2H), 2,74-2,94 (m, 8H), 3,63 (t, 2H).

Intermediario 11-17

3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-Trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-1-ol:



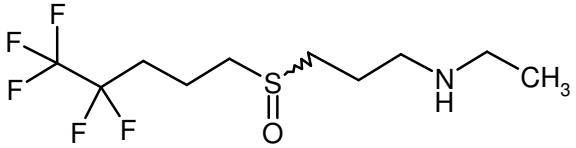
Se agitaron 4 g (17,96 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfóxido de 3-cloropropilo y 6,41 ml de 3-aminopropan-1-ol durante 30 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol). Esto dio 2,1

g (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,70 (quin, 2H), 1,99 (quin, 2H), 2,54-2,69 (m, 2H), 2,72-2,94 (m, 8H), 3,79 (t, 2H).

Intermediario 12-17

N-Etil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina:



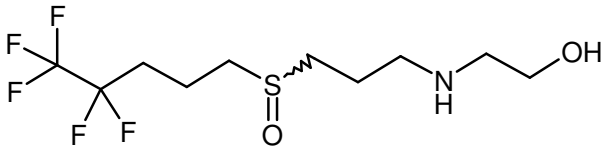
A -5°C, se agregaron 35 ml de solución metanólica de etilamina 30-40% a 6,5 g (22,67 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo. La mezcla se agitó en un autoclave a 40°C durante 120 horas. La mezcla se concentró, se agregó solución saturada de carbonato de sodio al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1 y 2,1). Esto dio 3,08 g (46% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,44 (t, 3H), 2,03-2,61 (m, 6H), 2,82-3,28 (m, 8H).

Intermediario 13-17

2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

Pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)etanol:

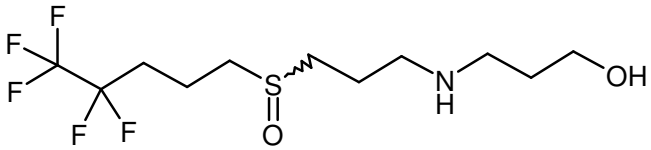


Se agitaron 7 g (24,4 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo y 5,85 ml (97,7 mmol) de 2-aminoetanol en un microondas a 120 watt durante 30 minutos de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 2:1, 1:1 y metanol con 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 2,85 g (37% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,98 (quin, 2H), 2,05-2,33 (m, 6H), 2,67-2,87 (m, 8H), 3,64 (mc, 2H).

Intermediario 14-17

3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)propan-1-ol:



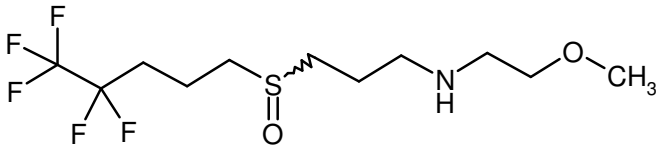
Se agitaron 7 g (24,4 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo y 7,45 ml (97,7 mmol) de 3-aminopropan-1-ol en un microondas a 120 watt durante 30 minutos de acuerdo con el

procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol con 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 3,54 g (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,71 (quin, 2H), 1,99 (quin, 2H), 2,10-2,32 (m, 4H), 2,70-2,83 (m, 6H), 2,89 (t, 2H), 3,80 (t, 2H).

Intermediario 15-17

N-(2-Metoxietil)-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina:

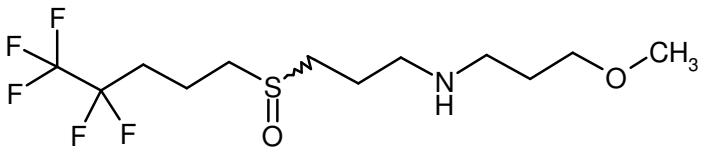


Se hicieron reaccionar 6,2 g (21,6 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo y 6,50 g (86,5 mmol) de 2-metoxietan-1-amina de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C a 60°C durante 5 días. La mezcla se purificó dos veces sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 90:10, 80:20, 67:33 y metanol con 5% en volumen de solución de amoníaco 33%, y diclorometano, diclorometano-metanol 9:1, 4:1, 2:1 y metanol con 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 2,30 g (33% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,96 (quin, 2H), 2,07–2,33 (m, 4H), 2,68–2,85 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 3,47 (t, 2H).

Intermediario 16–17

3-Metoxi-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}propan-1-amina:

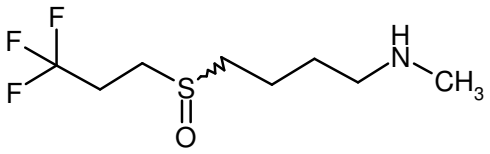


Se hicieron reaccionar 6,3 g (22,0 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfóxido de 3-cloropropilo y 7,84 g (88,0 mmol) de 3-metoxipropan-1-amina de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C a 60°C durante 5 días. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 90:10, 50:50 y metanol con 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 3,33 g (42% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,74 (quin, 2H), 1,94 (quin, 2H), 2,08–2,35 (m, 4H), 2,61–2,84 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (t, 2H).

Intermediario 17–17

N-Metil-4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]butan-1-amina:

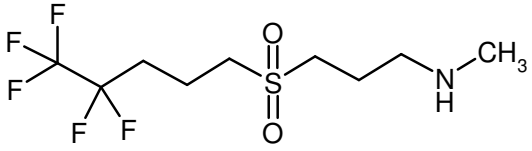


Se agitaron 4,40 g (18,6 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfóxido de 4-clorobutilo en 75 ml de solución etanólica de metilamina 33% a 40°C durante 24 horas. Los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se agregaron 50 ml de agua y la mezcla se lavó dos veces con diclorometano. El pH se ajustó a 14 usando solución de hidróxido de sodio 2 M, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 2,5 g (58% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,58–1,74 (m, 2H), 1,77–1,92 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,55–2,93 (m, 8H).

Intermediario 1-19

N-Metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina



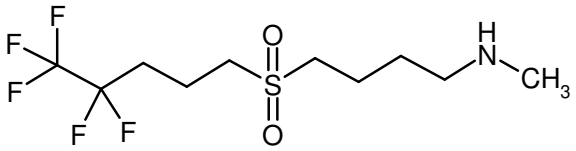
Se hicieron reaccionar 30 g (99,1 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo a 40°C durante 24 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-A y se sometió a tratamiento

posterior. Esto dio 27,8 g (94% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,22 (s-br, 1H), 2,00 (mc, 2H), 2,13-2,34 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,06 (t, 2H) 3,11 (mc, 2H).

Intermediario 2-19

N-Metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina

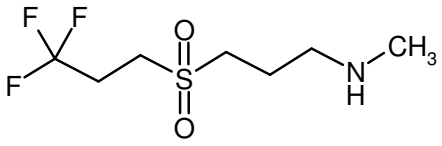


Se hicieron reaccionar 16,2 g (51,15 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 4-clorobutilo a 40°C durante 20 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-B y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 14,2 g (89% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,49 (s-br, 1H), 1,66 (quin, 2H), 1,92 (mc, 2H), 2,16-2,34 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 3,01-3,08 (m, 4H).

Intermediario 3-19

N-Metil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina

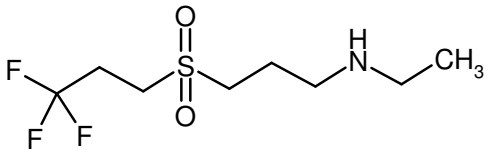


Se agitaron 5,8 g (24,2 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfona de 3-cloropropilo durante 20 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-B y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1,5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 3,92 g (69% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,03 (quin, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,66-2,81 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,33-3,45 (m, 4H).

Intermediario 4-19

N-Etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina



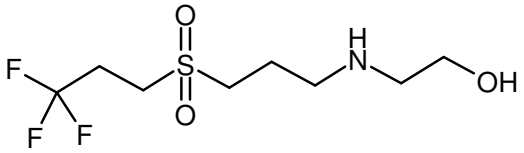
Se agitaron 4 g (16,76 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfona de 3-cloropropilo y 25 ml de solución metanólica de etilamina 30-40% a 60°C durante 30 horas. La solución de reacción fría se concentró, se agregó solución saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las

fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se aislaron 3,6 g (87% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 5-19

2-({3-[(3,3,3-Trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)etanol



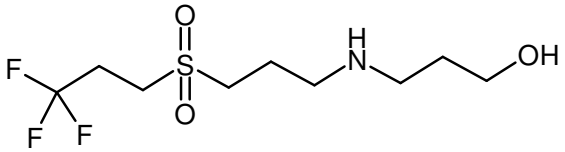
Se agitaron 4 g (16,76 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfona de 3-cloropropilo y 5,98 ml de 2-aminoetan-1-ol durante 30 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol). Esto dio 2,3 g (52% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 6-19

3-({3-[(3,3,3-

Trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)propan-1-ol

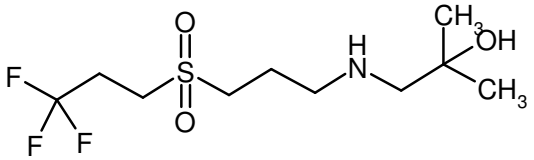


Se agitaron 4 g (16,76 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfona de 3-cloropropilo y 5,88 ml de 3-aminopropan-1-ol durante 30 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol). Esto dio 2,7 g (58% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 7-19

2-Metil-1-({3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)propan-2-ol



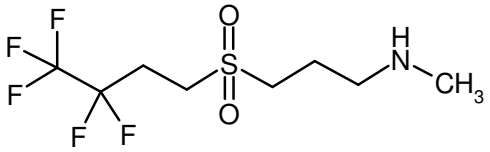
Se agitaron 4 g (16,76 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfona de 3-cloropropilo y 5,24 ml de 1-amino-2-metilpropan-2-ol durante 30 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre

gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 4:1 y 1:1). Esto dio 2,1 g (43% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol–d_4): 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).

Intermediario 8–19

N–Metil–3–[(3,3,4,4,4–pentafluorobutil)sulfonil]propan–1–amina

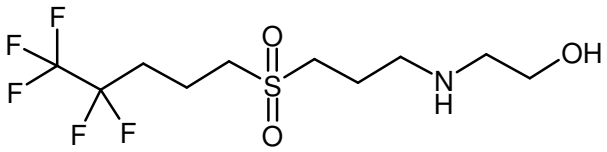


Se agitaron 7,7 g (26,67 mmol) de 3,3,4,4,4–pentafluorobutilsulfona de 3–cloropropilo durante 20 horas de acuerdo con el procedimiento general 15–17–19–B y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1,5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 5,21 g (69% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): 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).

Intermediario 9–19

2–({3–[(4,4,5,5,5–Pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)etanol



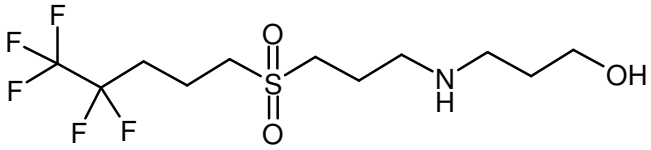
Se agitaron 7,39 g (24,4 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo y 5,97 g (97,7 mmol) de 3-aminopropan-1-ol en un microondas a 120 watt durante 30 minutos y se extrajo cuatro veces con cloroformo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C. Después de la extracción, se retiró un precipitado blanco por filtración con succión de las fases orgánicas combinadas y se secó. Esto dio 385 mg (5% del rendimiento teórico) de producto. Se retiró un precipitado por filtración con succión de la fase acuosa, este precipitado se colocó en cloroformo, se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo 0,92 g (12% del rendimiento teórico) de producto blanco. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol con 4% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 1,36 g (17% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,98-2,09 (m, 2H), 2,14-2,38 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,03-3,16 (m, 4H) 3,66 (mc, 2H).

Intermediario 10-19

3-({3-[(4,4,5,5,5-

Pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)propan-1-ol



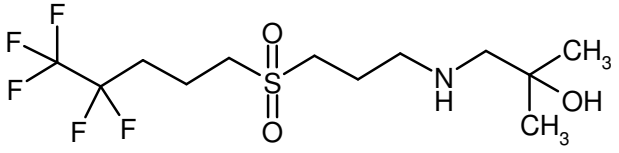
Se agitaron 7 g (23,1 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo y 6,95 g (92,5 mmol) de 3-aminopropan-1-ol a 60°C durante 7 días de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol con 2% en volumen y 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 4,18 g (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,71 (quin, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,14-2,35 (m, 4H), 2,71 (br s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,03-3,11 (m, 4H) 3,79 (t, 2H).

Intermediario 11-19

2-Metil-1-({3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)propan-2-ol

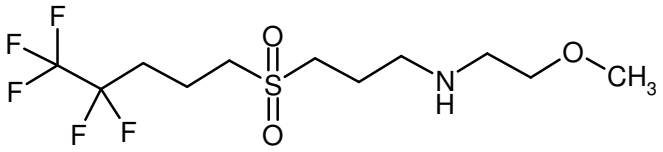


Se agitaron 6,5 g (21,5 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo y 4,86 g (54,6 mmol) de 1-amino-2-metilpropan-2-ol a 60°C durante 8 días de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C y se sometió a tratamiento posterior. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol con 4% en volumen y 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 1,45 g (19% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,19 (s, 6H), 2,03 (mc, 2H), 2,15-2,38 (m, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,07 (t, 2H) 3,12 (mc, 2H).

Intermediario 12-19

N-(2-Metoxietil)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina



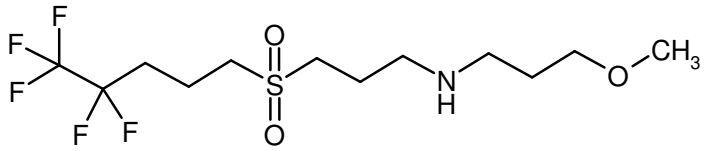
Se hicieron reaccionar 8,00 g (26,4 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo y 5,96 g (79,3 mmol) de 2-metoxietilamina de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C a 60°C durante 7 días. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10, 80:20, 50:50 y metanol con 4% en volumen de

solución de amoníaco 33%). Esto dio 3,36 g (37% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 13-19

3-Metoxi-*N*-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}propan-1-amina



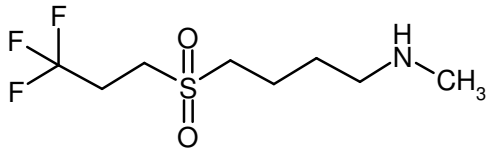
Se hicieron reaccionar 8,00 g (26,4 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo y 5,89 g (66,1 mmol) de 3-metoxipropilamina a 60°C durante 7 días de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-C. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10, 70:30, 50:50 y metanol con 4% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 3,99 g (42% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 14-19

N-Metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-

amina

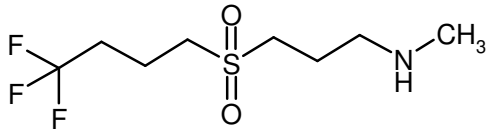


Se agitaron 5,0 g (19,8 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilsulfona de 4-clorobutilo en 80 ml de solución etanólica de metilamina 33% a 40°C durante 24 horas. Los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se agregaron 50 ml de agua y la mezcla se lavó dos veces con diclorometano. El pH se ajustó a 14 usando solución de hidróxido de sodio 2 M y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 4,4 g (90% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,65 (quin, 2H), 1,88–1,98 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,66–2,75 (m, 4H), 3,08 (mc, 2H), 3,15–3,21 (m, 2H).

Intermediario 15–19

N–Metil–3–[(4,4,4–trifluorobutil)sulfonil]propan–1–amina



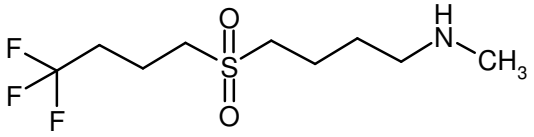
Se agitó 1,0 g (3,96 mmol) de 4,4,4-trifluorobutilsulfona de 3–cloropropilo en 50 ml de

solución de metilamina en etanol 33% durante 24 horas y se sometió a tratamiento posterior de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-D. Esto dio 0,56 g (57% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): 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).

Intermediario 16-19

N-Metil-4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butan-1-amina

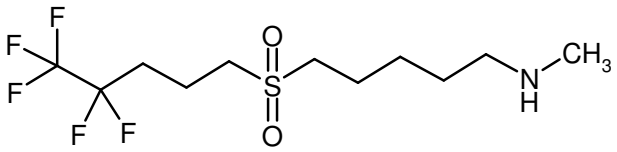


Se agitaron 15,0 g (56,2 mmol) de 4,4,4-trifluorobutilsulfona de 4-clorobutilo en 300 ml de solución de metilamina en etanol 33% durante 36 horas de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-D y se sometió a tratamiento posterior. Esto dio 12,8 g (87% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,65 (quin, 2H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 3,00-3,07 (mc, 4H).

Intermediario 17-19

N-Metil-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentan-1-amina:

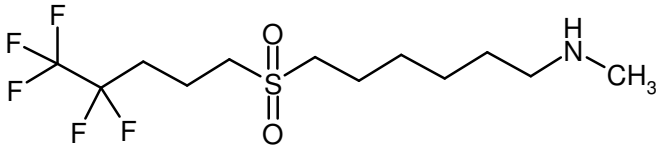


Se hicieron reaccionar 16 g (48,36 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 5-cloropentilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-B a 40°C durante 20 horas. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 12,02 g (76% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,49-1,62 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,86 (mc, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,25-2,46 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,99 (mc, 2H), 3,14 (mc, 2H), 3,21 (t, 2H).

Intermediario 18-19

N-Metil-6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexan-1-amina:



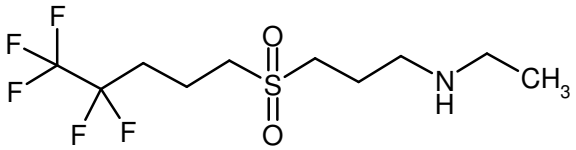
Se hicieron reaccionar 16,4 g (47,57 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 6-clorohexilo de acuerdo con el procedimiento general 15-17-19-B a 40°C durante 16 horas. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-

metanol 2:1, 1:1 y metanol con 1% en volumen y 10% en volumen de solución de amoníaco 33%). Esto dio 10,07 g (62% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,30–1,36 (m, 2H), 1,37–1,43 (m, 2H), 1,53 (quin, 2H), 1,64–1,71 (m, 2H), 1,90–1,98 (m, 2H), 2,34–2,48 (m, 5H), 2,75 (t, 2H), 3,12 (mc, 2H), 3,22 (t, 2H).

Intermediario 19-19

N-Etil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina:

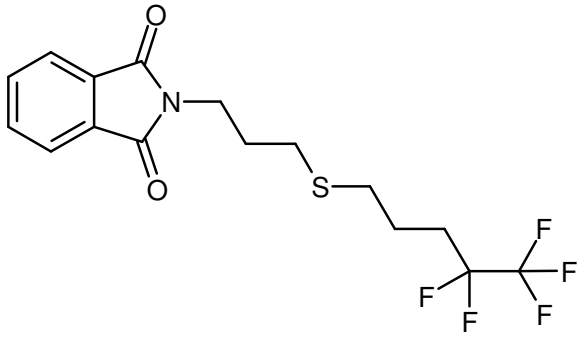


Se agitaron 6,5 g (21,5 mmol) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfona de 3-cloropropilo con 35 ml de solución metanólica de etilamina 30-40% en un autoclave a 40°C durante 2 días. La solución de reacción fría se concentró, se agregó solución saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 4:1, 1:1 y metanol con 5% en volumen de solución de amoníaco 33%). Se aislaron 2,48 g (37% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10 (t, 3H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,14-2,34 (m, 4H), 2,65 (q, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,06 (t, 2H) 3,12 (mc, 2H).

Intermediario 21

2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfanil]propil}-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona:



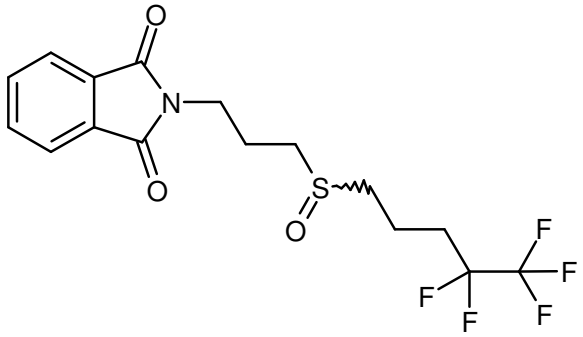
En un baño de hielo, se agregó 1 equivalente molar de una solución de metóxido de sodio en metanol 30% a 5 g (21,17 mmol) de tioacetato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilo) en 25 ml de metanol, y la mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos. Se agregaron 5,68 g (21,18 mmol) de 2-(3-bromopropil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se recogió en agua y se extrajo tres veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se aislaron 8 g (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,82-1,91 (m, 2H),

1,97 (quin, 2H), 2,07–2,22 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 7,69–7,75 (m, 2H), 7,82–8,87 (m, 2H).

Intermediario 22

2-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfinil]propil}-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona:

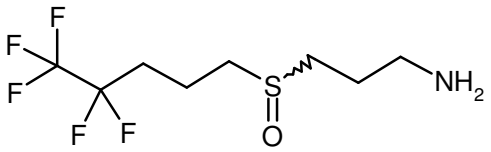


Se hicieron reaccionar 8 g (20,98 mmol) de 2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona de acuerdo con el procedimiento general 17. El residuo se digirió con hexano, se retiró por filtración con succión y se secó. Se aislaron 7 g (84% del rendimiento teórico) de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 2,07–2,33 (m, 6H), 2,66–2,83 (m, 4H), 3,80–3,94 (m, 2H), 7,74 (dd, 2H), 7,85 (dd, 2H).

Intermediario 23

3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina:



Se agitaron 3,5 g (8,81 mmol) de 2-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona en 30 ml de una solución de metilamina en etanol 33% bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta secar. El residuo se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: metanol y metanol con 1,5% en volumen de solución de amoníaco 25%). Las fracciones recogidas se concentraron hasta secar, se recogió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se agregó hexano al residuo, el material se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado sobre hidróxido de potasio. Se aislaron 400 mg (17% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,59-1,70 (m, 2H), 1,87 (quin, 2H), 2,24-2,46 (m, 2H), 2,56-2,88 (m, 6H).

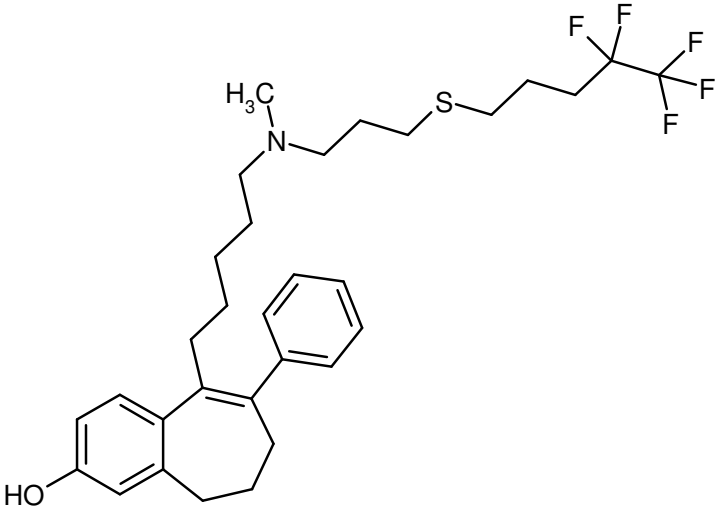
Ejemplos

Procedimiento General 11 para la preparación de los ejemplos bajo una atmósfera de gas de protección y con exclusión de humedad: se disolvió 1 g de bromuro en aproximadamente 30-55 ml de DMF. Se agregaron 1,2-1,4 equivalentes de amina (en base al bromuro), 0,5 equivalentes de ioduro de sodio (en base al bromuro) y

1,0 equivalente de carbonato de sodio (en base al bromuro). La mezcla se agitó a una temperatura de baño de 80-85°C durante 10-24 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró bajo bomba de vacío de aceite en un evaporador rotativo. El residuo se colocó en acetato de etilo o diclorometano, se lavó dos veces o tres veces (agua, opcionalmente solución saturada de cloruro de sodio), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto luego se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 o HPLC.

Ejemplo 1

9-[5-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



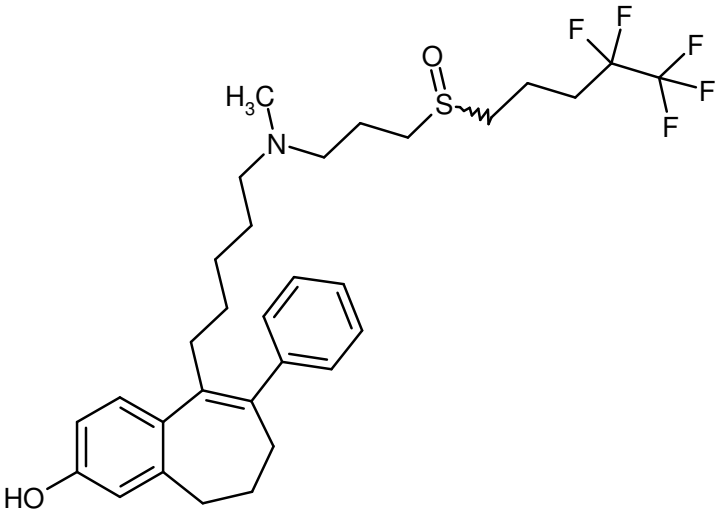
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,78 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

con 289,2 mg (1,09 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5). Esto dio 240 mg (54% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,08-1,46 (m, 6H), 1,74-1,97 (m, 4H), 2,08-2,71 (m, 21H), 6,70-6,78 (m, 2H), 7,20 (mc, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H).

Ejemplo 2

9-[5-(Metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



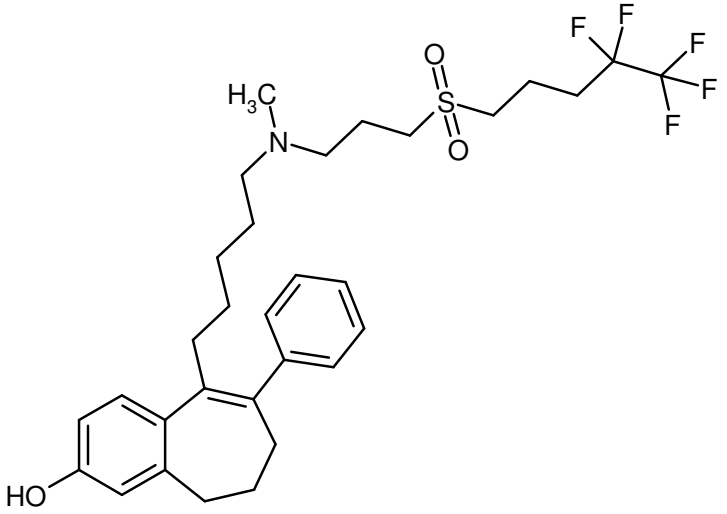
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,78 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 306,6 mg (1,09 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 330 mg (72% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,15 (m, 2H), 1,16-1,35 (m, 4H), 1,90 (mc, 2H), 2,03-2,47 (m, 17H), 2,57-2,85 (m, 6H), 6,70-6,79 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 3

9-[5-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



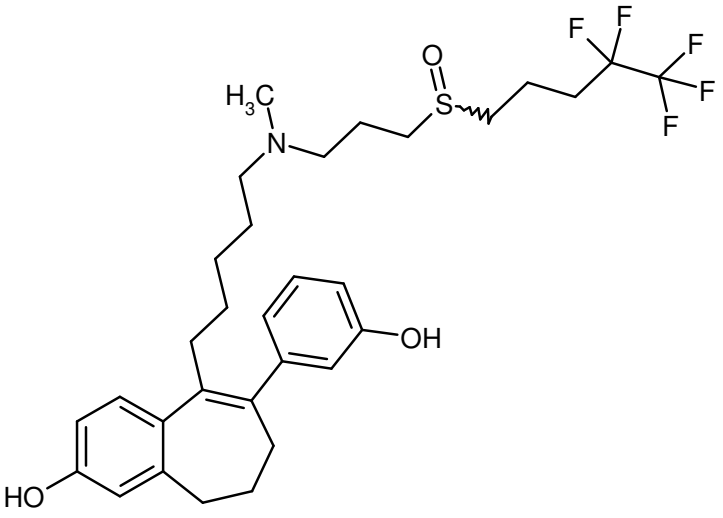
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,78 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 324 mg (1,09 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo

con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5). Se agregó hexano al residuo, y el producto se retiró por filtración con succión y se secó en una cabina de secado a 50°C. Esto dio 280 mg (60% del rendimiento teórico) de producto. P.f.: 111°C.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01–1,32 (m, 6H), 1,94 (mc, 2H), 2,04–2,44 (m, 17H), 2,63 (mc, 2H), 2,96–3,08 (m, 4H), 6,68–6,76 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,21–7,29 (m, 3H), 7,31–7,40 (m, 2H).

Ejemplo 4

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



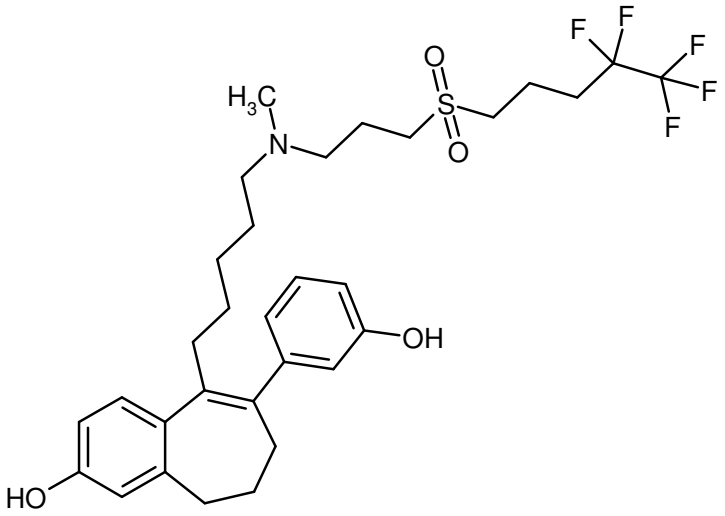
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-

benzo[7]anulen-3-ol con 245 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 369 mg (98% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,13-1,23 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,40 (mc, 2H), 1,95-2,34 (m, 15H), 2,43 (t, 2H), 2,51 (mc, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,69-2,86 (m, 4H), 6,65-6,76 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 5

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



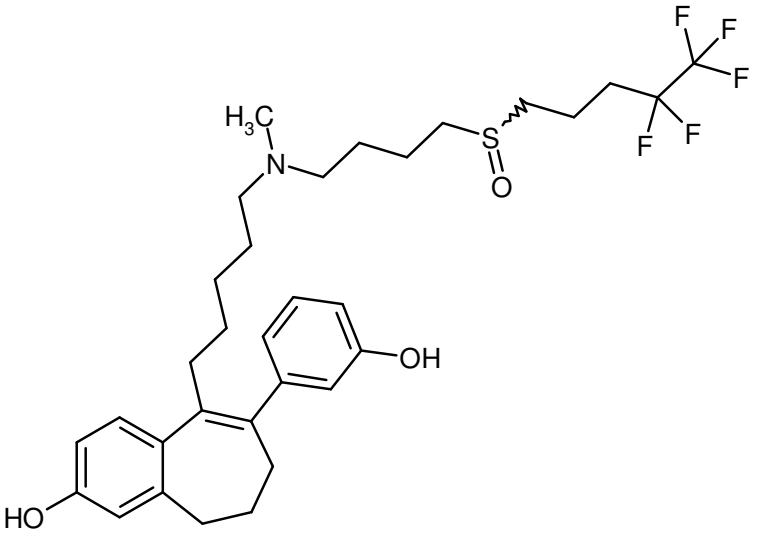
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 259 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina

de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 285 mg (74% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,16–1,34 (m, 4H), 1,46 (mc, 2H), 2,03–2,33 (m, 13H), 2,37 (mc, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,02–3,11 (m, 4H), 6,61–6,64 (m, 1H), 6,69–6,76 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (t, 1H).

Ejemplo 6

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



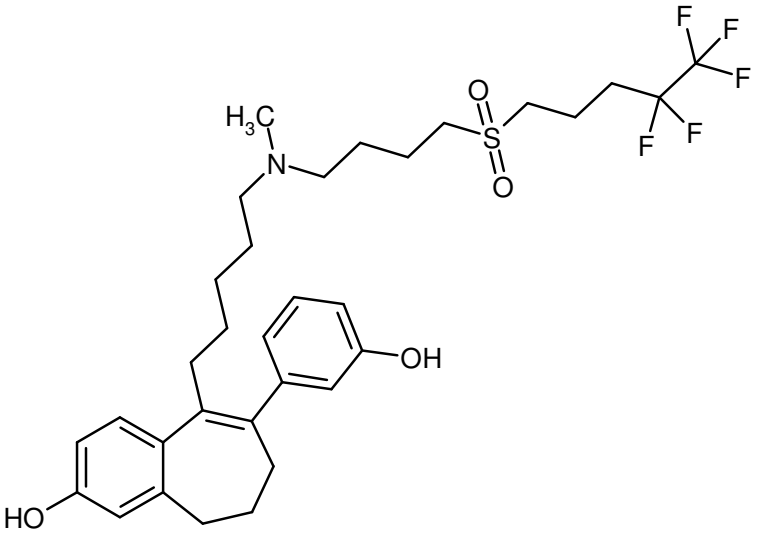
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 258 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material

se purificó mediante HPLC método 3. Esto dio 339 mg (88% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,16–1,35 (m, 4H), 1,45 (mc, 2H), 1,60–1,87 (m, 4H), 2,02–2,37 (m, 13H), 2,38–2,50 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,65–2,85 (m, 4H), 6,61–6,64 (m, 1H), 6,68–6,76 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 7

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



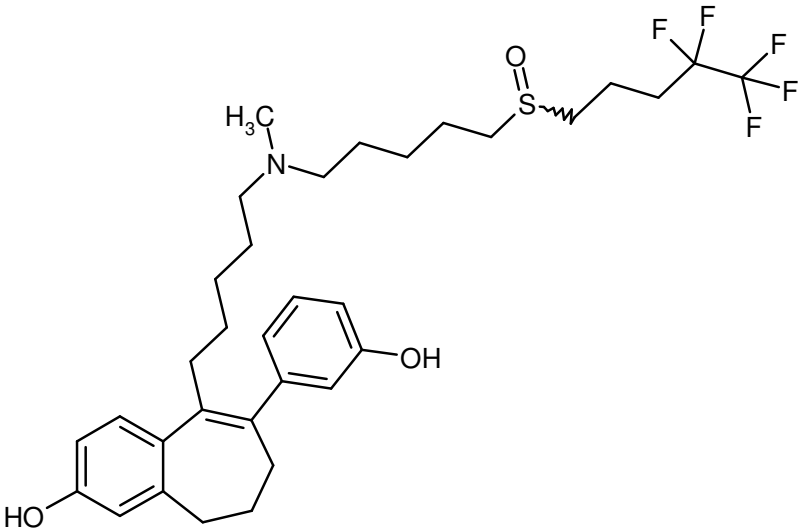
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 271 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 339 mg (88%

del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,19–1,37 (m, 4H), 1,51 (mc, 2H), 1,69–1,78 (m, 2H), 1,84–1,93 (m, 2H), 2,02–2,31 (m, 11H), 2,36–2,50 (m, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,98–3,06 (m, 4H), 6,58–6,60 (m, 1H), 6,68–6,76 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,23 (t, 1H).

Ejemplo 8

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

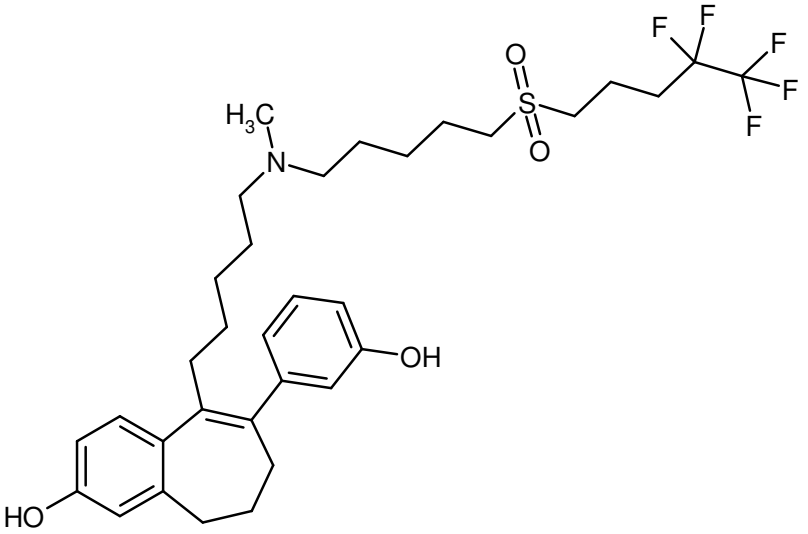


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 270 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 344 mg (88% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,17–1,35 (m, 4H), 1,38–1,65 (mc, 6H), 1,83 (mc, 2H), 2,02–2,31 (m, 11H), 2,32–2,49 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,62–2,83 (m, 4H), 6,61–6,64 (m, 1H), 6,68–6,76 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 9

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



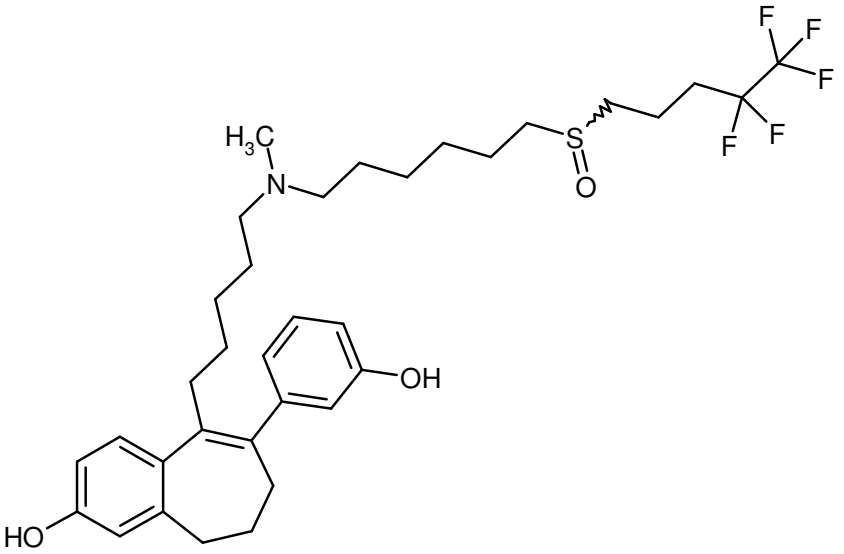
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 284 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 313 mg (78% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,20–1,37 (m, 4H),

1,42–1,57 (m, 4H), 1,59–1,69 (m, 2H), 1,89 (mc, 2H), 2,02–2,12 (m, 2H), 2,13–2,34 (m, 9H), 2,37–2,51 (m, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,95–3,05 (m, 4H), 6,57–6,60 (m, 1H), 6,67–6,77 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,23 (t, 1H).

Ejemplo 10

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



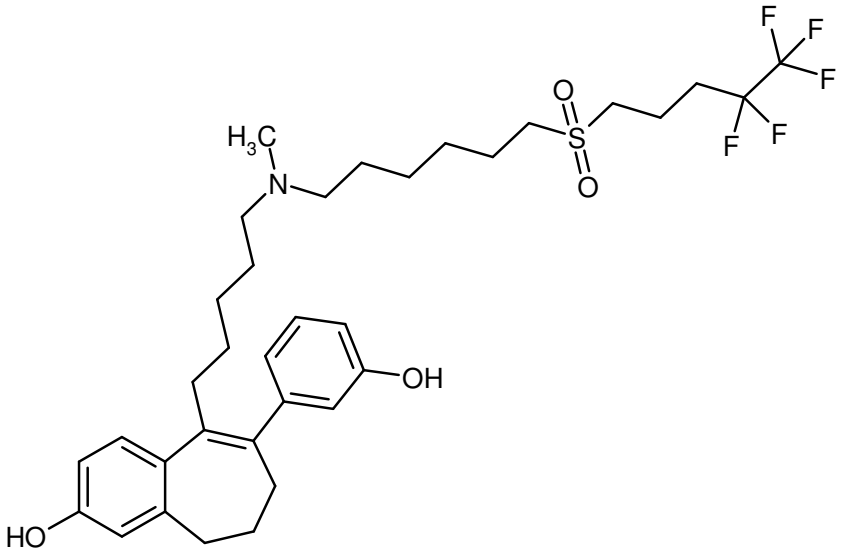
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 282 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 355 mg (88% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,17–1,39 (m, 6H),

1,41–1,62 (m, 6H), 1,79 (mc, 2H), 2,01–2,32 (m, 11H), 2,34–2,49 (m, 6H), 2,55–2,81 (m, 6H), 6,59–6,63 (m, 1H), 6,67–6,77 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 11

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



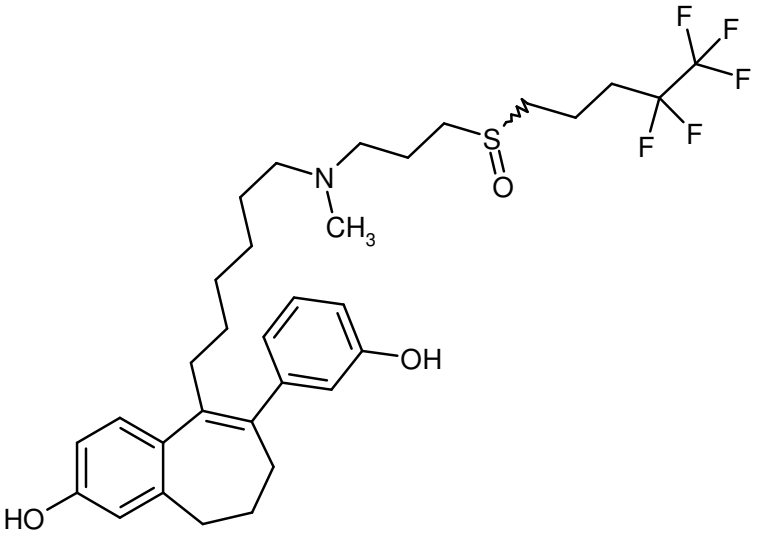
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 296 mg (0,87 mmol) de *N*-metil-6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 320 mg (78% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,20–1,40 (m, 6H), 1,43–1,66 (m, 6H), 1,85 (mc, 2H), 2,02–2,11 (m, 2H),

2,13–2,36 (m, 9H), 2,38–2,51 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,92–3,05 (m, 4H), 6,57–6,60 (m, 1H), 6,66–6,77 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (t, 1H).

Ejemplo 12

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



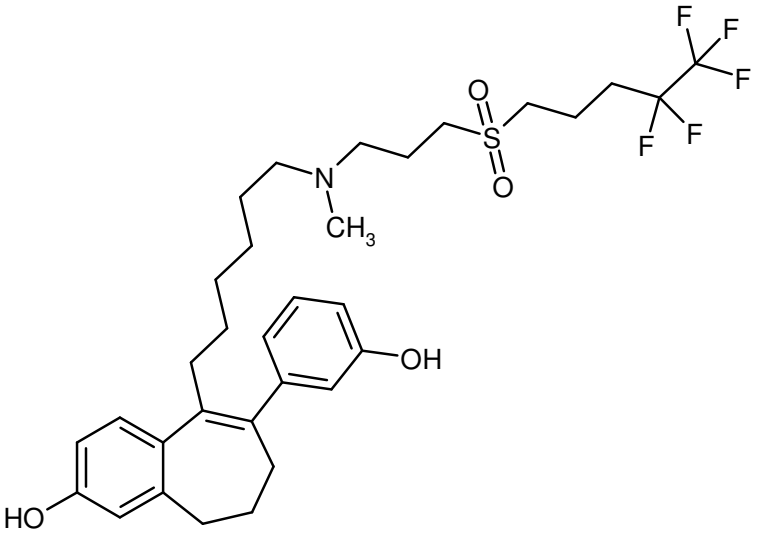
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 237 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 290 mg (78% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,97–1,17 (m, 6H), 1,19–

1,31 (m, 2H), 1,75 (mc, 2H), 1,85–2,47 (m, 17H), 2,52–2,57 (m, 2H), 2,59–2,78 (m, 3H), 2,80–2,89 (m, 1H), 6,59–6,69 (m, 5H), 7,08–7,17 (m, 2H), 9,20–9,36 (m, 2H).

Ejemplo 13

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



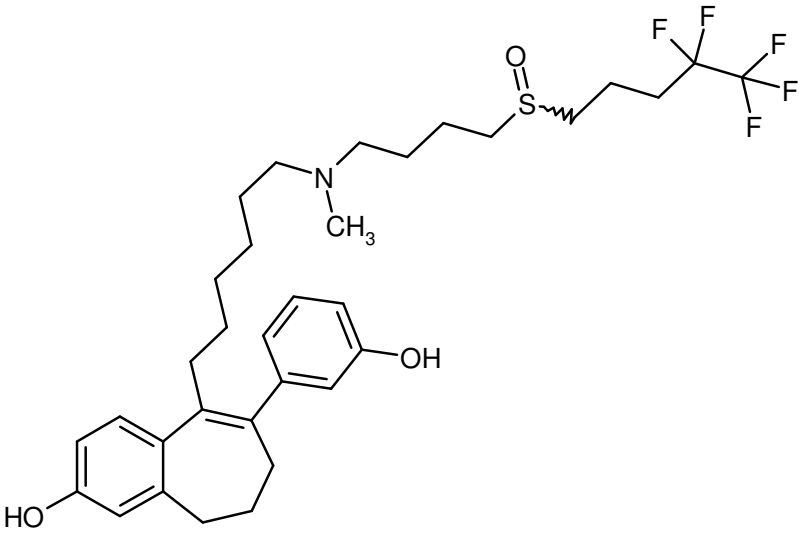
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 251 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5). Esto dio 300 mg (79% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,98–1,17 (m, 6H), 1,19-

1,38 (m, 2H), 1,78 (mc, 2H), 1,87–2,47 (m, 17H), 2,52–2,57 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 6,60–6,68 (m, 5H), 7,08–7,17 (m, 2H), 9,20–9,34 (m, 2H).

Ejemplo 14

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



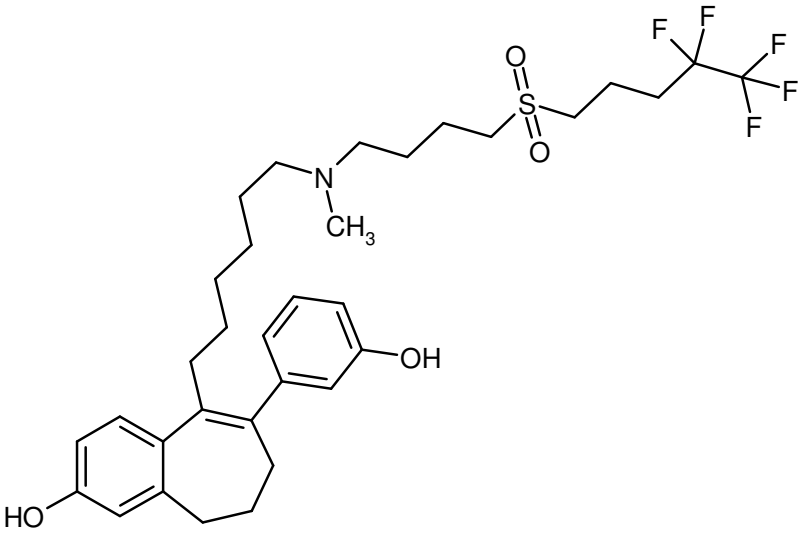
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 249 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 290 mg (77% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05–1,28 (m, 6H),

1,40 (mc, 2H), 1,65–1,92 (m, 4H), 2,04–2,41 (m, 15H), 2,52 (mc, 2H), 2,59 (mc, 2H), 2,68–2,89 (m, 4H), 6,69–6,77 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (t, 1H).

Ejemplo 15

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



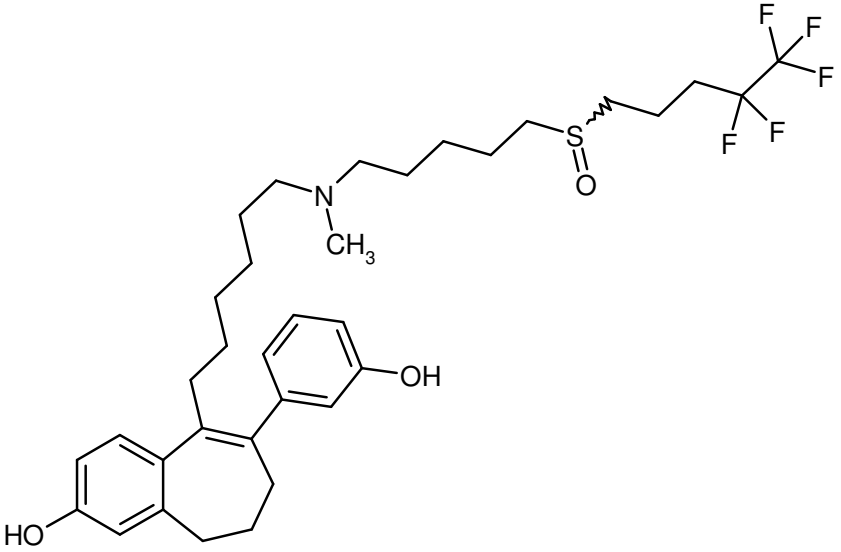
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 262 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 300 mg (77% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04–1,28 (m, 6H),

1,46 (mc, 2H), 1,79 (mc, 2H), 1,94 (mc, 2H), 2,05-2,39 (m, 15H), 2,52-2,63 (m, 4H), 3,03-3,11 (m, 4H), 6,69-6,77 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 16

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

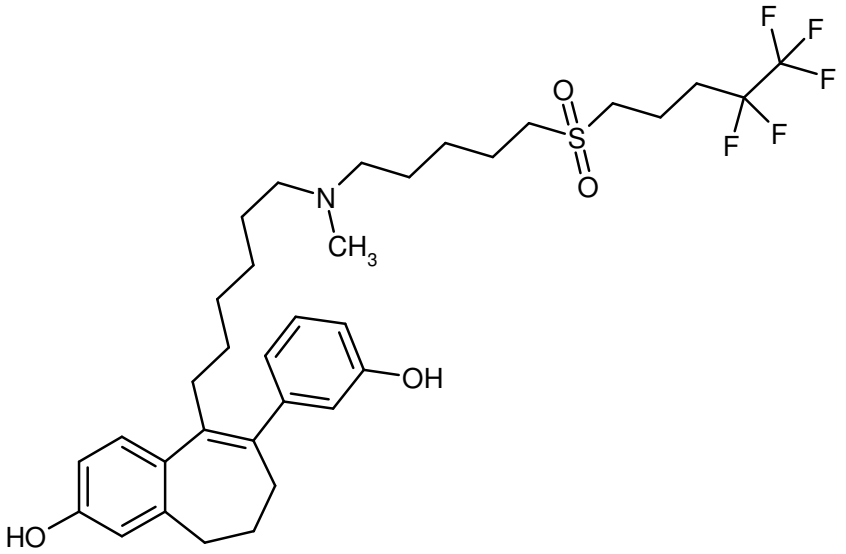


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 261 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 300 mg (77% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04–1,31 (m, 6H), 1,40–1,74 (m, 6H), 1,87 (mc, 2H), 2,01–2,47 (m, 15H), 2,49–2,62 (m, 4H), 2,65–2,87 (m, 4H), 6,68–6,77 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (t, 1H).

Ejemplo 17

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



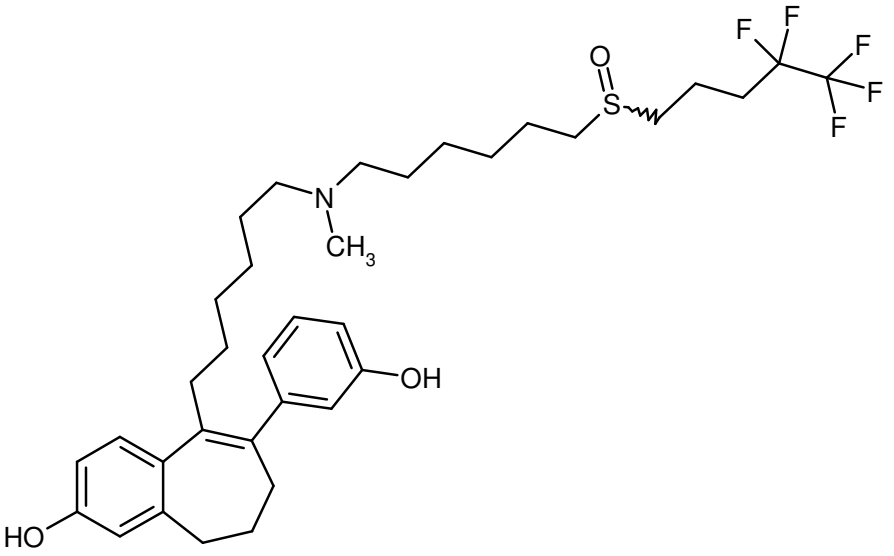
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 274 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 300 mg (76% del rendimiento teórico) de

producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,03-1,28 (m, 6H), 1,44-1,60 (m, 4H), 1,71 (mc, 2H), 1,92 (mc, 2H), 2,05-2,13 (m, 4H), 2,15-2,50 (m, 11H), 2,53-2,65 (m, 4H), 3,01-3,10 (m, 4H), 6,70-6,77 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 18

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



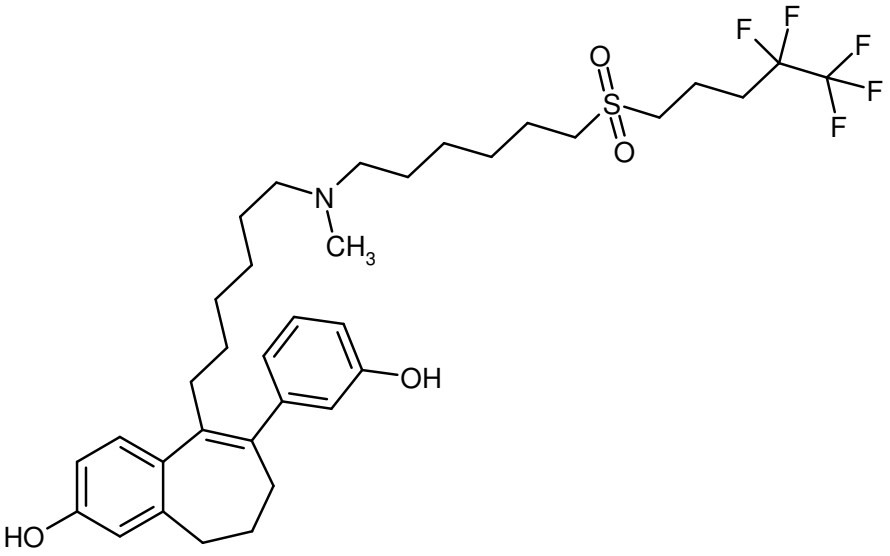
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 272 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil:

diclorometano, diclorometano–metanol 90:10 y 80:20). Esto dio 230 mg (58% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05–1,27 (m, 6H), 1,30–1,60 (m, 8H), 1,80 (mc, 2H), 2,06–2,10 (m, 4H), 2,11–2,44 (m, 13H), 2,56 (mc, 2H), 2,61–2,84 (m, 4H), 6,66–6,78 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (t, 1H).

Ejemplo 19

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



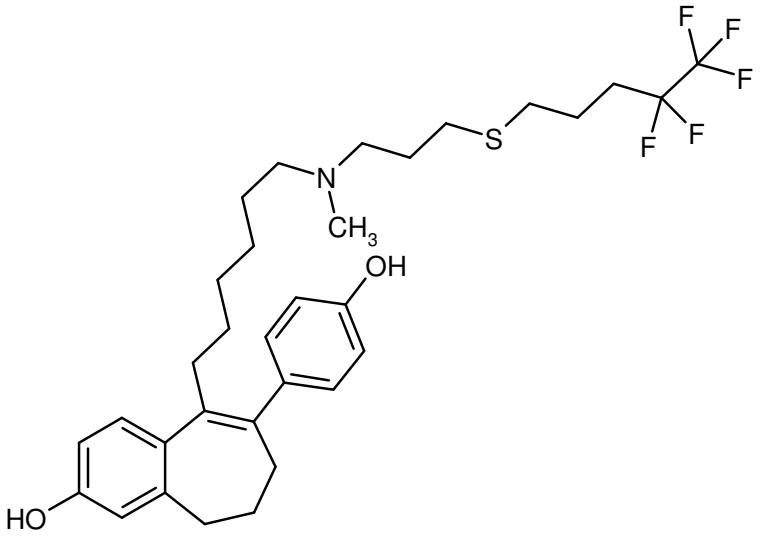
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 286 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se

purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 300 mg (74% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,03–1,29 (m, 6H), 1,44 (mc, 2H), 1,49–1,61 (m, 4H), 1,72 (mc, 2H), 1,89 (mc, 2H), 2,03–2,40 (m, 11H), 2,42–2,74 (m, 8H), 2,98–3,12 (m, 4H), 6,70–6,78 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 20

8-(4-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



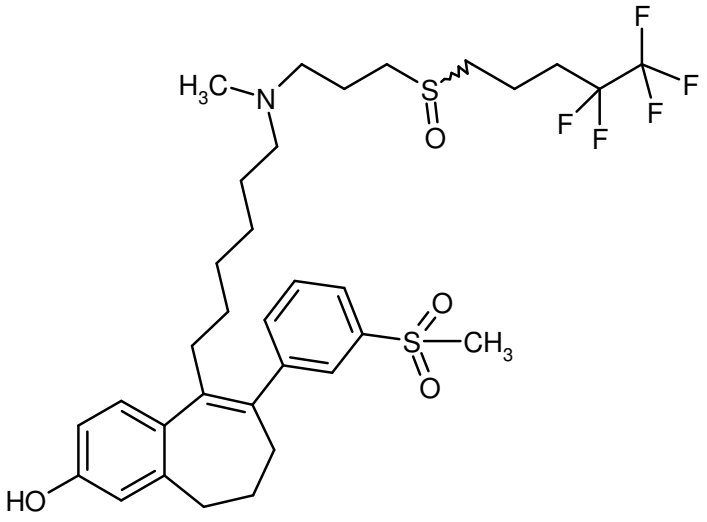
Se hicieron reaccionar 500 mg (1,20 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 479 mg (1,81 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina

de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5 y 90:10). El sólido se digirió con éter diisopropílico. Esto dio 348 mg (48% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol–d_4): δ = 1,01–1,38 (m, 8H), 1,64–1,76 (m, 2H), 1,77–1,89 (m, 2H), 1,97–2,33 (m, 11H), 2,35–2,40 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,59 (t, 4H), 6,61–6,69 (m, 2H), 6,74 (dt, 2H), 7,03 (dt, 2H), 7,10 (d, 1H).

Ejemplo 21

8–(3–Mesilfenil)–9–[6–(metil{3–[(*RS*)–(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol

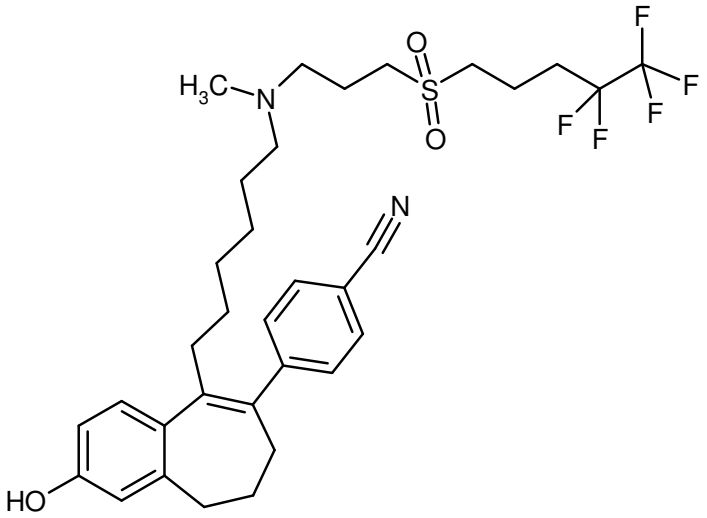


Una mezcla de 163 mg de *N*–metil–3–[(*RS*)–(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfinil]propan–1–amina y 198 mg de 9–(6–bromohexil)–8–(3–mesilfenil)–6,7–dihidro–5*H*–

benzo[7]anulen-3-ol, 44 mg de carbonato de sodio y 34 mg de ioduro de potasio en 5 ml de DMF se agitó a 85°C durante 4 h. La mezcla luego se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Esto dio 161 mg del compuesto del título. $C_{33}H_{44}F_5NO_4S_2$ (677,84). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, señales seleccionadas): δ 1,0 - 1,4 (m, 8H), 3,1 (s), 6,8 - 6,9 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 2H), 7,8 - 7,9 (m, 2H). LC-MS (ESIpos) masa encontrada: 677,00.

Ejemplo 22

4-{3-Hidroxi-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il}benzonitrilo

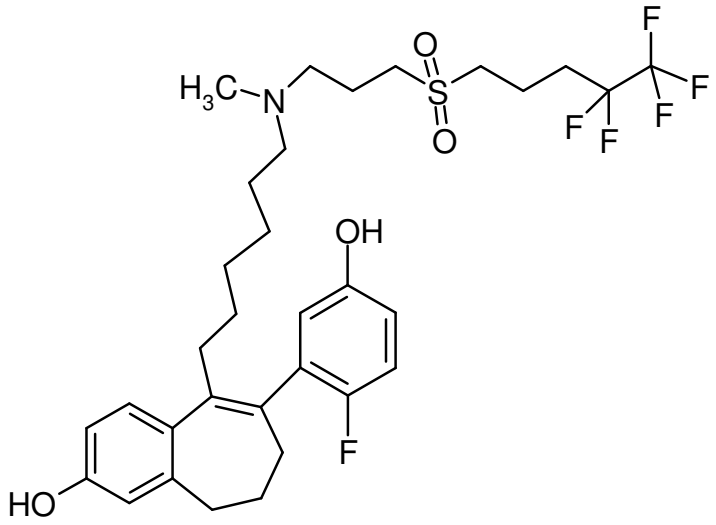


Se hicieron reaccionar 100 mg de 4-[9-(6-bromohexil)-3-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il]benzonitrilo (producto crudo) de manera analoga con 84 mg de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina. La purificación mediante HPLC preparativa dio 85 mg del compuesto del título.

$C_{33}H_{41}F_5N_2O_3S$ (640,76). MS (ESIpos) masa encontrada: 640,28. 1H RMN (señales seleccionadas, 300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,66 -1,80 (m, 2H), 2,03 (s), 2,10 (t, 2H), 2,99 - 3,10 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 6,59 - 6,67 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Ejemplo 23

8-(2-Fluoro-5-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

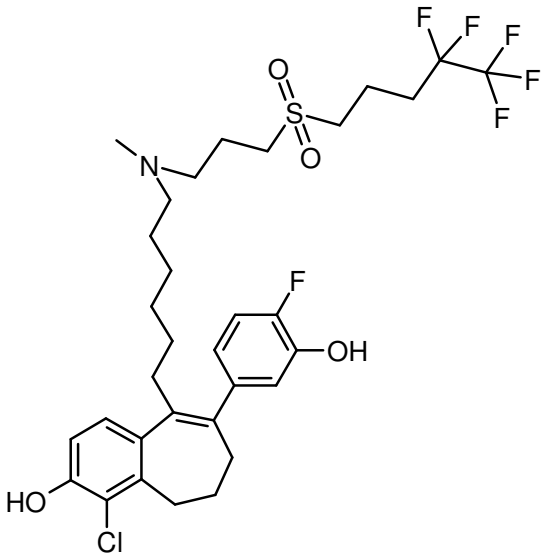


Se hicieron reaccionar 100 mg de 9-(6-bromohexil)-8-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-

ol con 96 mg de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de manera análoga al Procedimiento General 11, seguido por purificación HPLC (columna XBridge de Waters, C18 5µm 30 x 100mm, acetonitrilo / agua + amoníaco 0,1%) y secado por congelamiento para dar 50 mg del compuesto del título. $C_{32}H_{41}F_6NO_4S$. MS (ESIpos) masa encontrada: 649,27. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,93 – 1,29 (m, 8H), 1,67 – 1,76 (m, 2H), 1,83 – 1,93 (m, 4H), 1,95 – 2,05 (5H), 2,09 (t, 2H), 2,19 – 2,44 (m), 3,01 – 3,07 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 6,53 – 6,57 (m, 1H), 6,59 – 6,65 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 9,29 (s).

Ejemplo 24

4-Cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

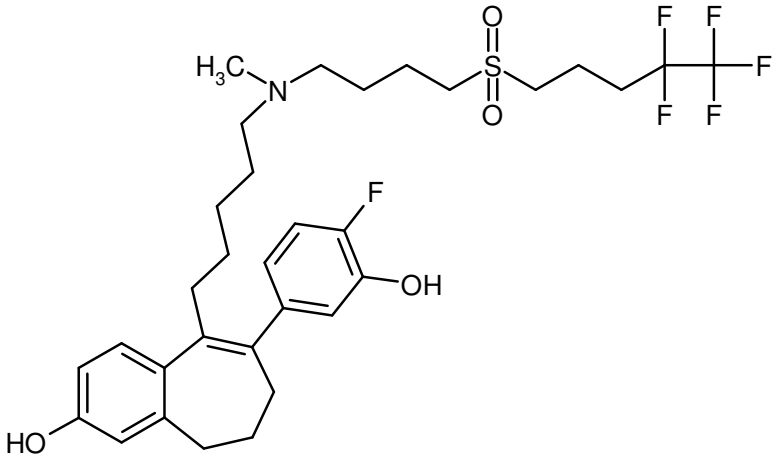


Se hicieron reaccionar 170 mg de 9-(6-bromohexil)-4-cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 130 mg de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de manera análoga al Procedimiento General 11. La purificación mediante HPLC preparativa dio 30 mg del compuesto del título. $C_{32}H_{40}ClF_6NO_4S$ (684,19). MS ESI(pos) masa encontrada: 683,23. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,94 – 1,26 (m, 8H), 1,66 – 1,78 (m, 2H), 1,81 – 2,01 (m), 2,02 (s), 2,11 (t, 2H), 2,24 – 2,41 (m), 2,99 – 3,08 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 6,55 – 6,63 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02 – 7,13 (m, 2H), 9,8 – 10,2 (ancho s.).

Ejemplo 25

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

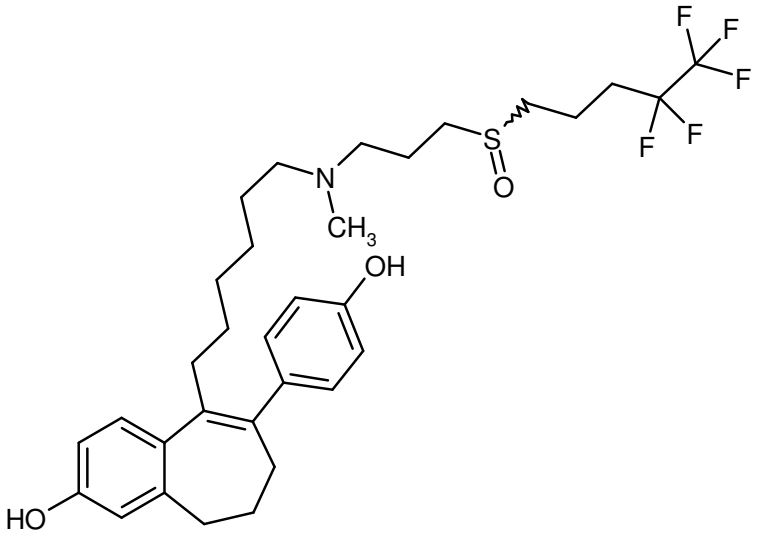


Se hicieron reaccionar 106 mg (0,25 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 95 mg (0,30 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de manera análoga al Procedimiento General 11. La purificación mediante HPLC preparativa dio 72 mg (44% del rendimiento teórico) del compuesto del título. $C_{32}H_{41}F_6NO_4S$ (649,74). MS ESI(pos) masa encontrada: 649,27. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,96 – 1,26 (m, 6H), 1,43 (quin, 2H), 1,51 – 1,68 (m, 2H), 1,81 – 2,06 (9H, comprende singulete a 2,02 ppm), 2,06 – 2,17 (m, 2H), 2,22 (t, 2H), 2,25 – 2,44 (m), 3,02 – 3,12 (m, 2H), 3,12 – 3,22 (m, 2H), 6,55 – 6,64 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 6,95 – 7,18 (m, 2H), 8,17 (s).

Ejemplo 26

8-(4-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



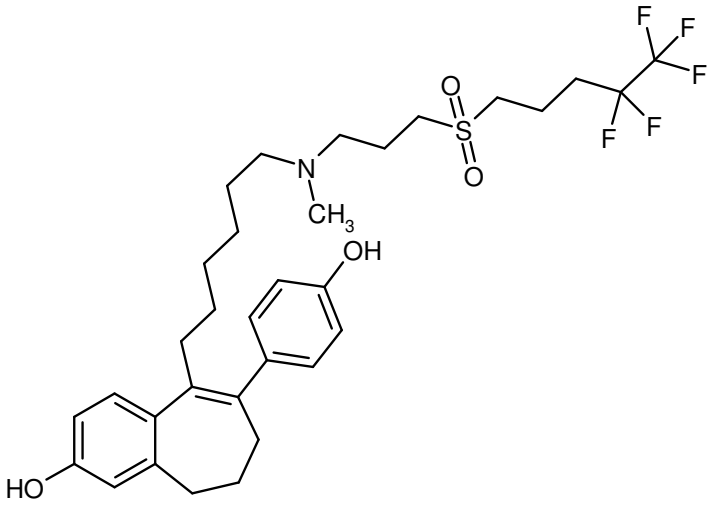
Se hicieron reaccionar 500 mg (1,20 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 508 mg (1,81 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10 y 80:20). Esto dio 613 mg (83% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ = 1,01-1,40 (m, 8H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 6H), 2,20-2,43 (m, 9H), 2,47-2,63 (m, 4H), 2,70-2,96 (m, 4H), 6,61-6,68 (m, 2H), 6,74 (dt, 2H), 7,03 (dt, 2H), 7,10 (d, 1H).

Ejemplo 27

8-(4-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



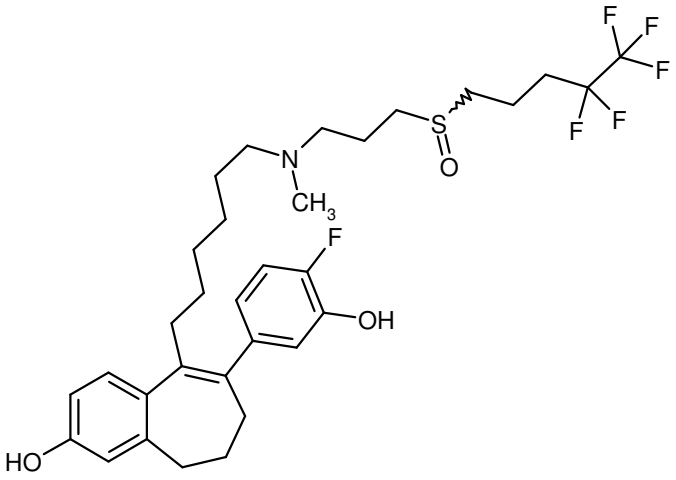
Se hicieron reaccionar 500 mg (1,20 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 537 mg (1,81 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10 y 80:20). Esto dio 489 mg (64% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ = 1,02-1,24 (m, 6H), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,92 (mc, 2H), 1,99-2,13 (m, 6H), 2,16-2,43 (m, 9H), 2,46 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,10 (mc, 2H), 3,19 (t, 2H), 6,61-6,69 (m, 2H), 6,75 (dt, 2H), 7,03 (dt, 2H), 7,10 (d, 1H).

Ejemplo 28

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-

(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



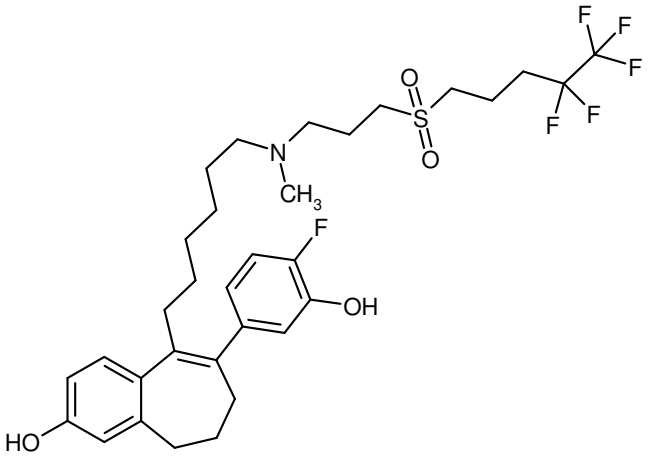
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 227 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10 y 80:20). El material luego se purificó mediante HPLC método 3. Esto dio 184 mg (50% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,36 (m, 8H), 2,00 (mc, 2H), 2,04-2,12 (m, 4H), 2,13-2,37 (m, 11H), 2,50 (mc, 2H), 2,59 (mc, 2H), 2,73-2,88 (m, 4H), 6,66 (ddd, 1H), 6,70. (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H),

7,01 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H).

Ejemplo 29

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

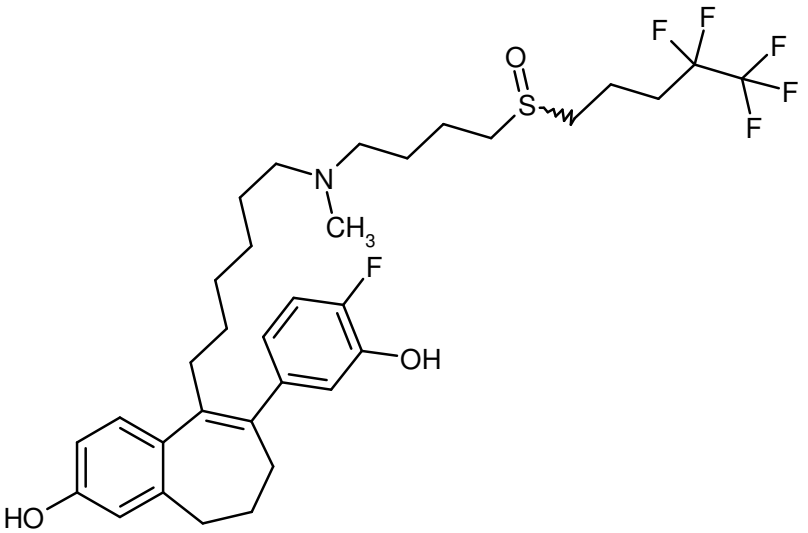


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 240 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). El material luego se purificó mediante HPLC método 3. Esto dio 170 mg (45% del rendimiento teórico) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02-1,11 (m, 2H), 1,13-1,28 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 6H), 2,15-2,35 (m, 11H), 2,51 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,06-3,13 (m, 4H), 6,66-6,75 (m, 3H), 6,92 (dd, 1H), 7,03

(dd, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 30

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



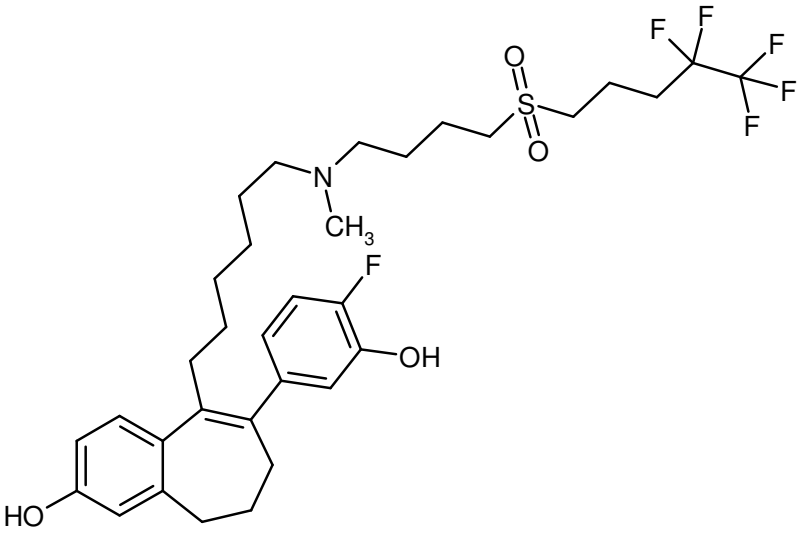
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 239 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10 y 80:20). El material luego se purificó mediante HPLC método 3. Esto dio 162 mg (43% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,03-1,38 (m, 8H),

1,60–1,89 (m, 4H), 2,03–2,34 (m, 15H), 2,35–2,43 (m, 2H), 2,59 (mc, 2H), 2,67–2,88 (m, 4H), 6,66 (ddd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H).

Ejemplo 31

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

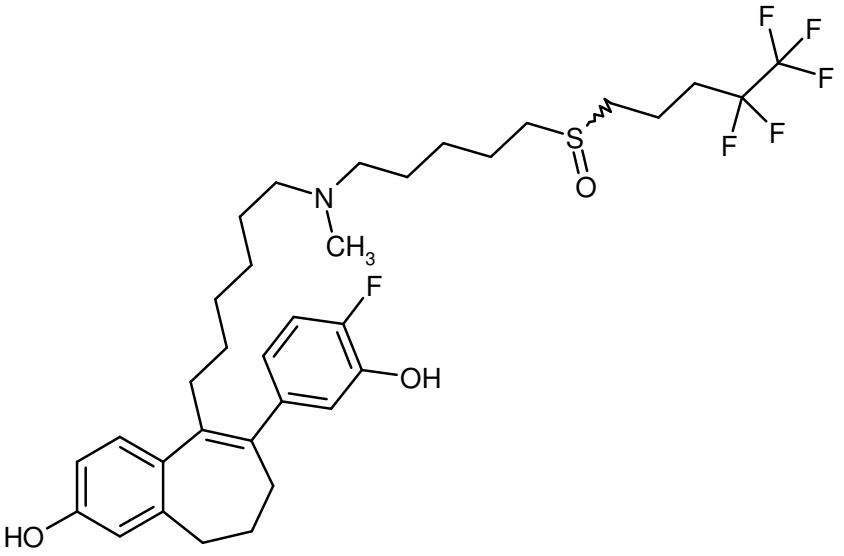


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 251 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5 y 90:10). El material luego se purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 141 mg (57% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01–1,11 (m, 2H) 1,15–1,30 (m, 4H), 1,33–1,43 (m, 2H), 1,69–1,79 (m, 2H), 1,86–1,96 (m, 2H), 2,03–2,12 (m, 4H), 2,15–2,34 (m, 11H), 2,43 (mc, 2H), 2,59 (mc, 2H), 3,03–3,10 (m, 4H), 6,64–6,70 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 32

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



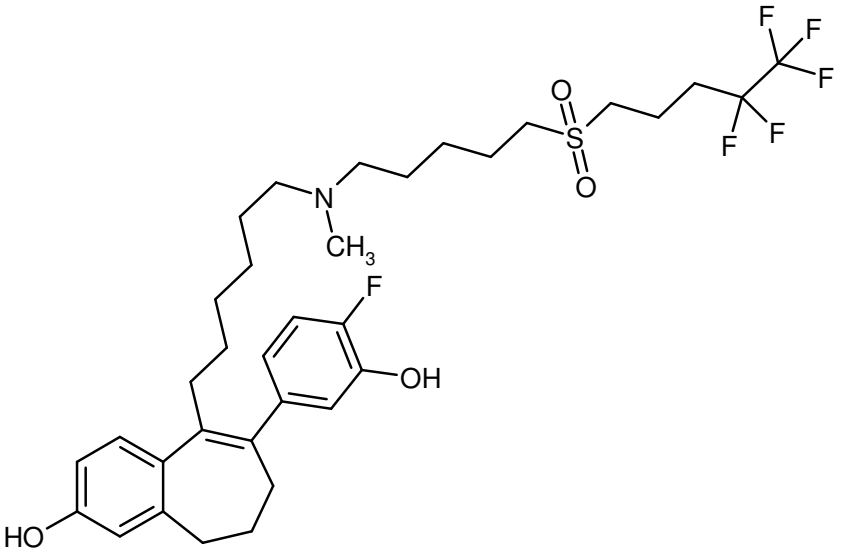
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 250 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material

se purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 213 mg (56% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02–1,29 (m, 6H), 1,32–1,65 (m, 6H), 1,85 (mc, 2H), 2,03–2,11 (m, 4H), 2,12–2,33 (m, 11H), 2,39 (mc, 2H), 2,58 (mc, 2H), 2,64–2,84 (m, 4H), 6,64 (ddd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H).

Ejemplo 33

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



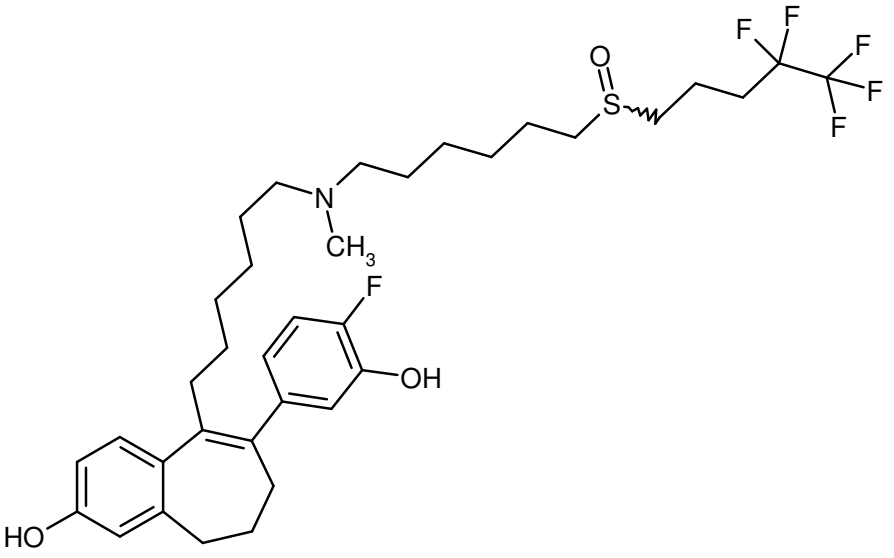
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 263 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se

purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 201 mg (51% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01–1,11 (m, 2H), 1,15–1,28 (m, 4H), 1,36–1,56 (m, 4H), 1,60–1,70 (m, 2H), 1,91 (mc, 2H), 2,01–2,11 (m, 4H), 2,15–2,35 (m, 11H), 2,45 (mc, 2H), 2,57 (mc, 2H), 2,99–3,09 (m, 4H), 6,64 (ddd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,15 d, 1H).

Ejemplo 34

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



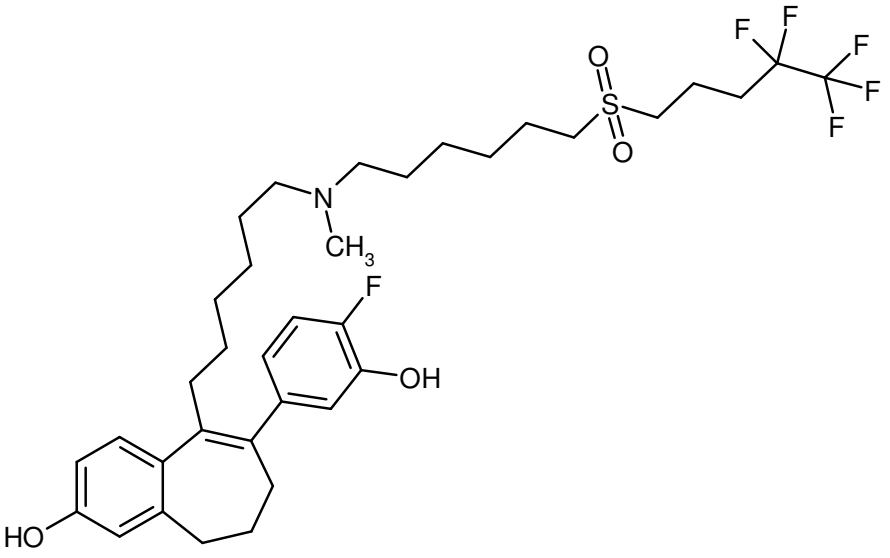
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 261 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-

6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 232 mg (59% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,26 (m, 6H), 1,31-1,64 (m, 8H), 1,81 (mc, 2H), 1,99-2,09 (m, 4H), 2,11-2,33 (m, 11H), 2,44 (mc, 2H), 2,55 (mc, 2H), 2,63-2,83 (m, 4H), 6,61 (ddd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H).

Ejemplo 35

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



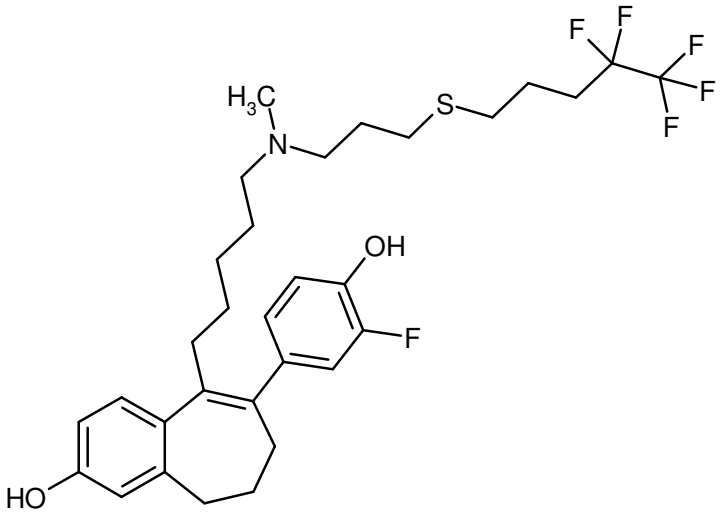
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,58 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 274 mg (0,81 mmol) de *N*-metil-

6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 2. Esto dio 321 mg (80% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,11 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 4H), 1,33-1,56 (m, 6H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,88 (mc, 2H), 2,03-2,12 (m, 4H), 2,14-2,34 (m, 11H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,58 (mc, 2H), 2,97-3,07 (m, 4H), 6,64 (ddd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H).

Ejemplo 36

8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



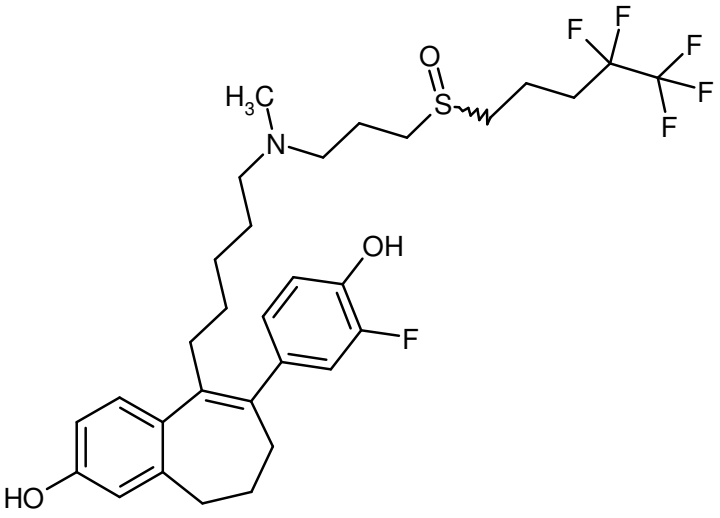
Se hicieron reaccionar 500 mg (1,19 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 459 mg (1,73 mmol) de *N*-

metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). El residuo se trituró con éter diisopropílico. Esto dio 378 mg (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,38 (m, 6H), 1,70-1,93 (m, 4H), 2,02-2,33 (m, 13H), 2,37 (mc, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,56-2,65 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 37

8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



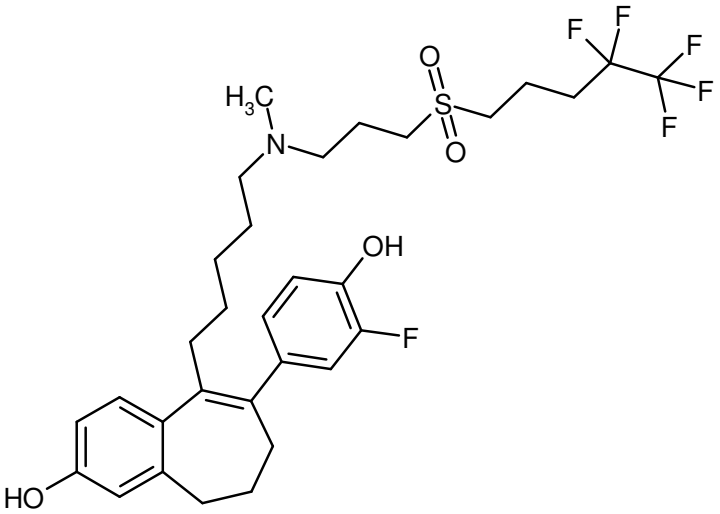
Se hicieron reaccionar 270 mg (0,64 mmol) de 9-(5-

bromopentil)-8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 273 mg (0,97 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 90:10). Esto dio 292 mg (73% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ = 1,08-1,35 (m, 6H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,99-2,14 (m, 6H), 2,18-2,43 (m, 9H), 2,46-2,53 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,71-2,94 (m, 4H), 6,63 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 7,11 (d, 1H).

Ejemplo 38

8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

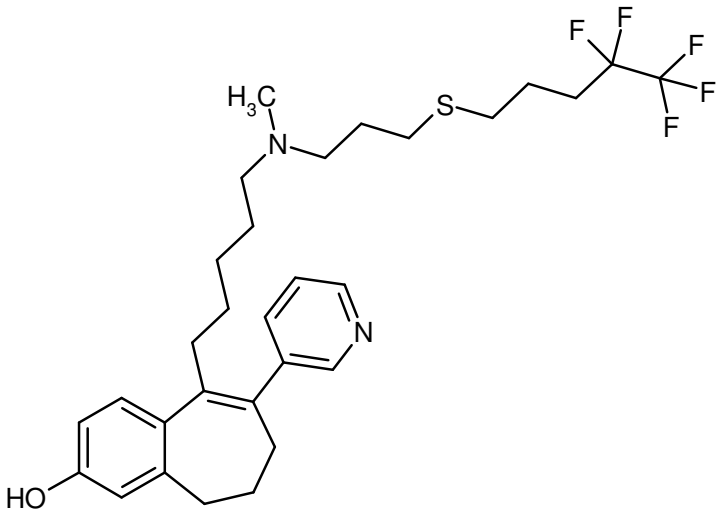


Se hicieron reaccionar 500 mg (1,19 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 532 mg (1,79 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 477 mg (63% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,14 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 4H), 1,95 (mc, 2H), 2,03-2,42 (m, 17H), 2,60 (t, 2H), 3,00-3,08 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 39

9-[5-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



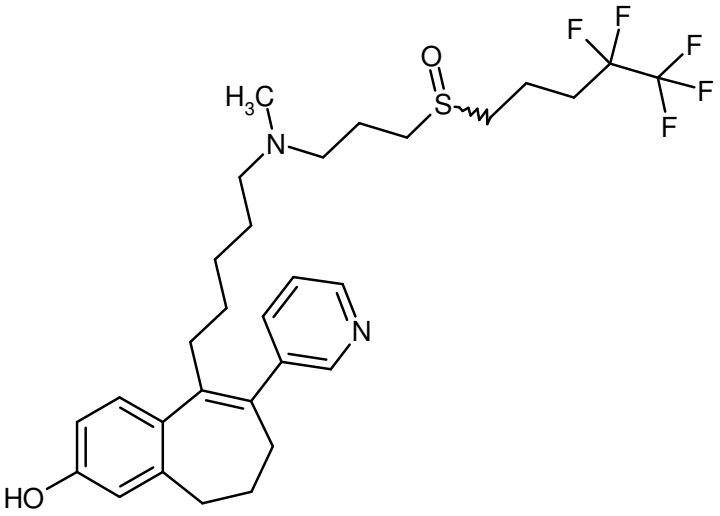
Se hicieron reaccionar 320 mg (0,83 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 308 mg (1,16 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 92,5:7,5). Esto dio 310 mg (66% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,08-1,15 (m, 2H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,34 (mc, 2H), 1,77 (mc, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H), 2,07-2,32 (m, 11H), 2,36 (mc, 2H), 2,47 (mc, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,56 (dt, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H).

Ejemplo 40

9-[5-(Metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

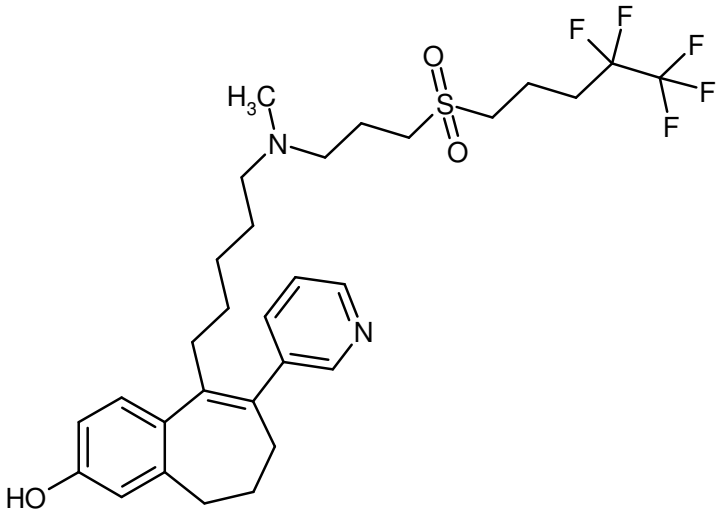


Se hicieron reaccionar 320 mg (0,83 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 326 mg (1,16 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 240 mg (49% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07 (mc, 2H), 1,19-1,31 (m, 4H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,05 (t, 2H), 2,09-2,31 (m, 11H), 2,32-2,41 (m, 4H), 2,60-2,69 (m, 3H), 2,72-2,84 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,56 (dt, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H).

Ejemplo 41

9-[5-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



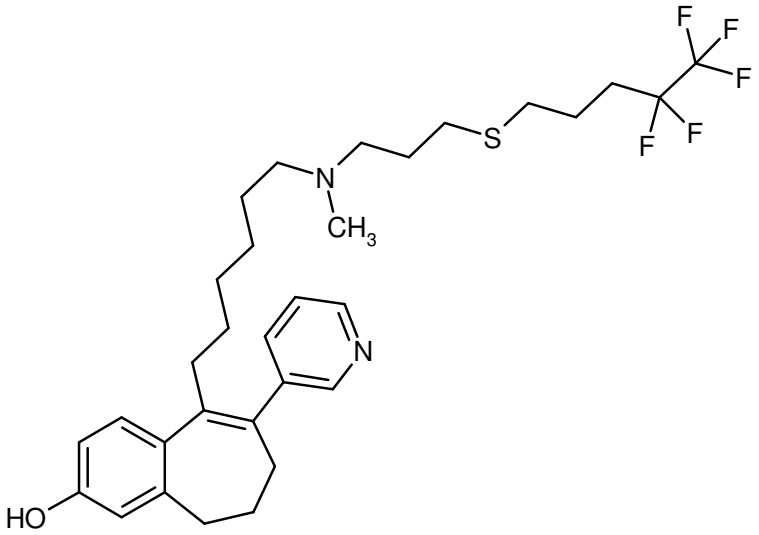
Se hicieron reaccionar 320 mg (0,83 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 345 mg (1,16 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 92,5:7,5). Esto dio 310 mg (62% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06-1,13 (m, 2H), 1,19-1,30 (m, 4H), 1,96 (mc, 2H), 2,08-2,32 (m, 13H), 2,37 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,01-3,08 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31

(dd, 1H), 7,57 (dt, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H).

Ejemplo 42

9-[6-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



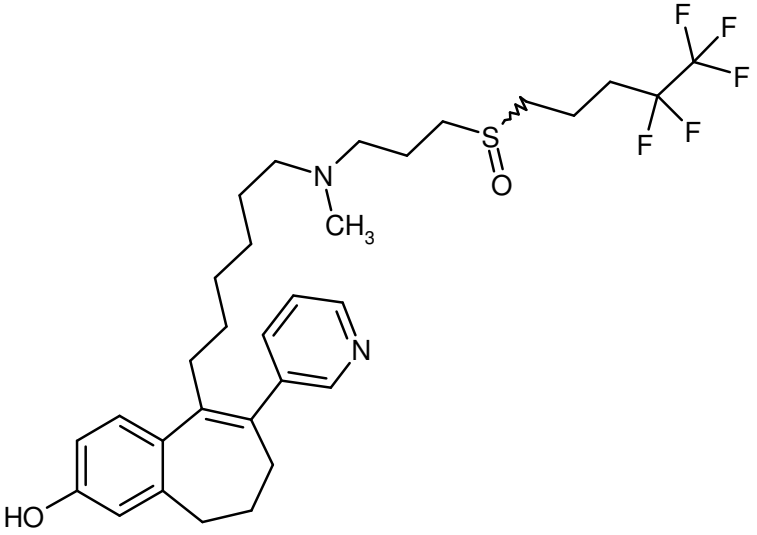
Se hicieron reaccionar 331 mg (0,83 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 308 mg (1,16 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 92,5:7,5). Esto dio 300 mg (62% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,16 (m, 4H), 1,16-1,27 (m, 2H), 1,39 (mc, 2H), 1,78-1,92 (m, 4H), 2,06-2,23 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,33-2,41 (m, 4H),

2,51–2,66 (m, 8H), 6,74–6,79 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,57 (dt, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H).

Ejemplo 43

9-[6-(Metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



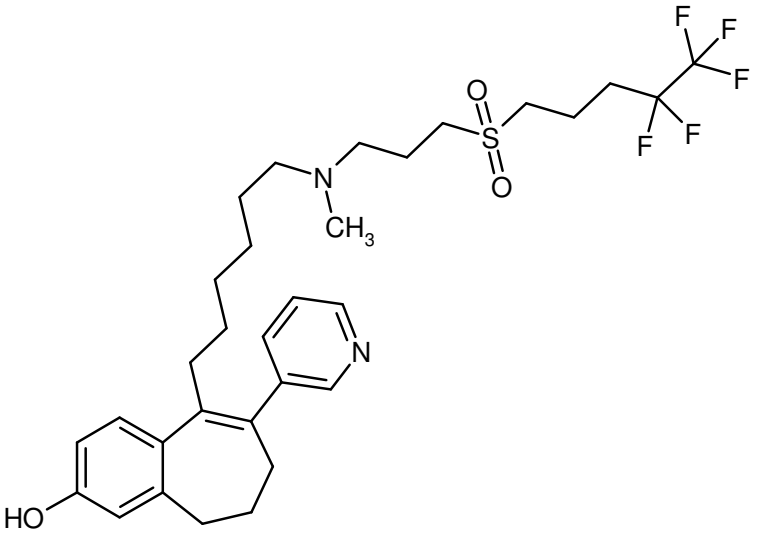
Se hicieron reaccionar 331 mg (0,83 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 326 mg (1,16 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5, 92,5:7,5 y 90:10). Esto dio 330 mg (66% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04–1,15 (m, 4H),

1,17–1,29 (m, 4H), 1,86–1,99 (m, 2H), 2,05–2,50 (m, 17H), 2,63 (mc, 2H), 2,76–2,86 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 6,78 dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,56 (dt, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H).

Ejemplo 44

9–[6–(Metil{3–[(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]–8–(3–piridil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol:

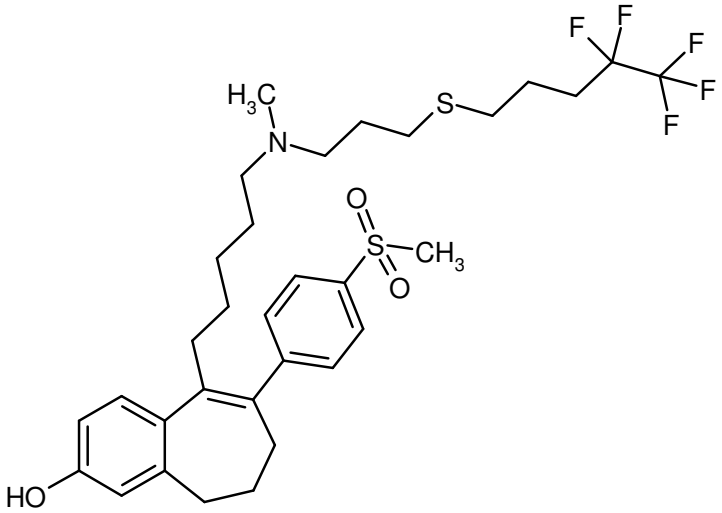


Se hicieron reaccionar 331 mg (0,83 mmol) de 9–(6–bromohexil)–8–(3–piridil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol con 345 mg (1,16 mmol) de *N*–metil–3–[(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfonil]propan–1–amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 95:5 y 92,5:7,5). Esto dio 340 mg (67% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,03–1,16 (m, 4H), 1,16–1,34 (m, 4H), 1,96–2,05 (m, 2H), 2,07–2,40 (m, 15H), 2,48 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,07 (mc, 4H), 6,74 (d, 1H), 6,77 dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,57 (dt, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H).

Ejemplo 45

8-(4-Mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



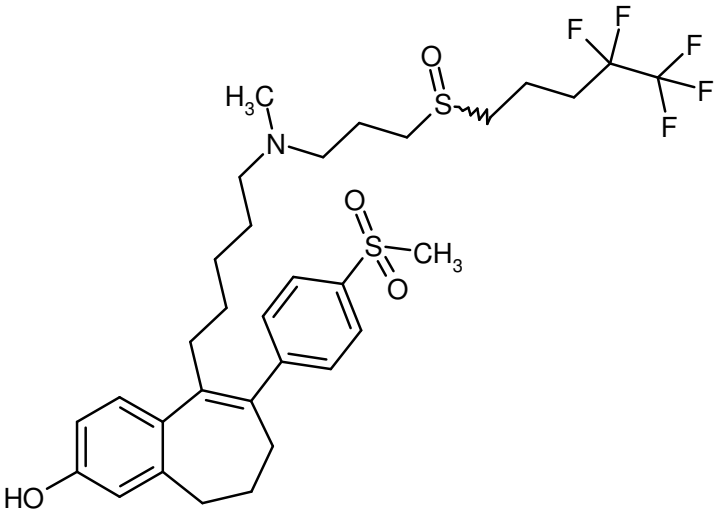
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,65 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 258 mg (0,97 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5 y 90:10). Esto dio 258 mg (60% del rendimiento teórico) de

producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,16 (m, 2H), 1,17-1,35 (m, 4H), 1,72 (mc, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,07-2,26 (m, 11H), 2,30-2,44 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,62-2,67 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 6,69-6,74 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,44 (dt, 2H), 7,92 (dt, 2H).

Ejemplo 46

8-(4-Mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



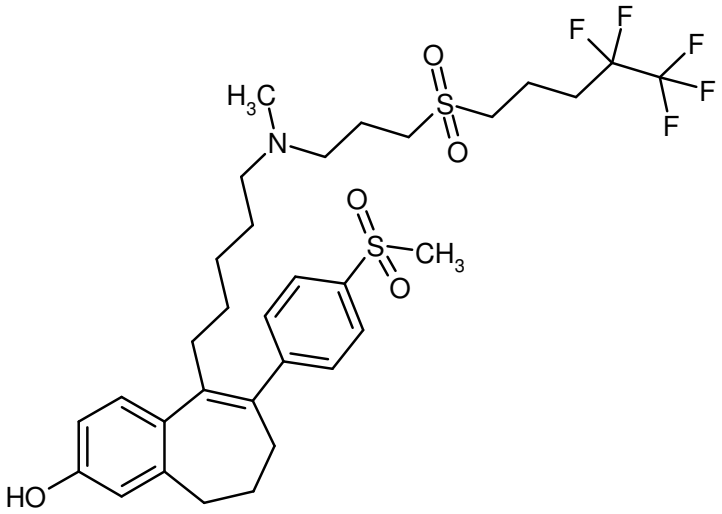
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,65 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 273 mg (0,97 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil:

diclorometano, diclorometano–metanol 90:10). Esto dio 346 mg (81% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04–1,11 (m, 2H), 1,18–1,33 (m, 4H), 1,84–1,94 (m, 2H), 2,06–2,31 (m, 13H), 2,35 (t, 2H), 2,41 (mc, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,65–2,72 (m, 1H), 2,73–2,84 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,44 (mc, 2H), 7,92 (mc, 2H).

Ejemplo 47

8–(4–Mesilfenil)–9–[5–(metil{3–[(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol:



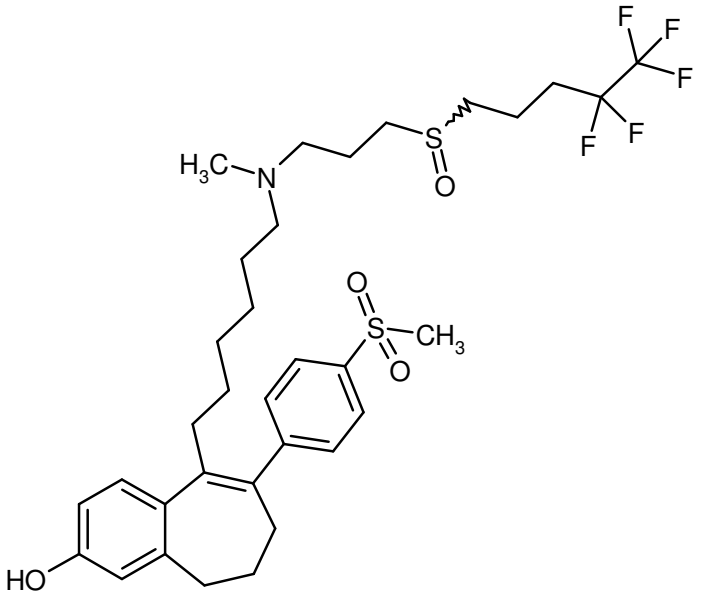
Se hicieron reaccionar 500 mg (1,08 mmol) de 9–(5–bromopentil)–8–(4–mesilfenil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol con 481 mg (1,62 mmol) de *N*–metil–3–[(4,4,5,5,5–pentafluoropentil)sulfonil]propan–1–amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se

purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano–metanol 90:10). Esto dio 257 mg (35% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04–1,14 (m, 2H), 1,17–1,29 (m, 4H), 1,93 (mc, 2H), 2,07–2,41 (m, 17H), 2,65 (t, 2H), 2,98–3,09 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,45 (dt, 2H), 7,93 (dt, 2H).

Ejemplo 48

8-(4-Mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



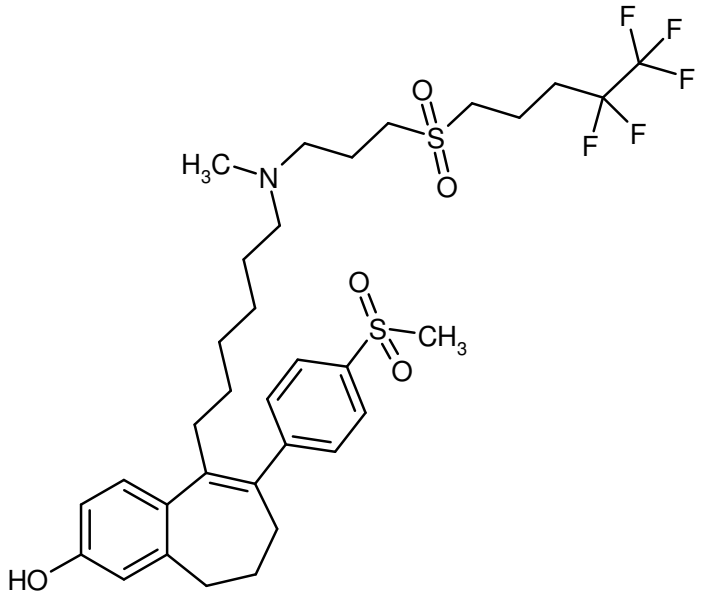
Se hicieron reaccionar 135 mg (0,28 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 111,3 mg (0,40 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano -> diclorometano-metanol 90:10). Esto dio 190 mg (99% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,14 (m, 4H), 1,18-1,27 (m, 4H), 1,93 (mc, 2H), 2,08-2,31 (m, 13H), 2,35 (t, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,63 (mc, 2H), 2,71-2,87 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 6,78 dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,44 (dt, 2H), 7,92 (dt, 2H).

Ejemplo 49

8-(4-Mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



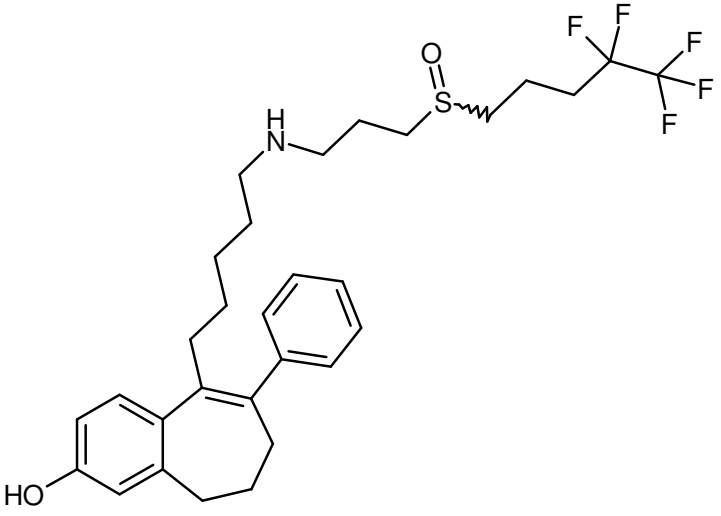
Se hicieron reaccionar 135 mg (0,28 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-mesilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-

benzo[7]anulen-3-ol con 117,7 mg (0,40 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano -> diclorometano-metanol 95:5). Esto dio 100 mg (51% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,16-1,30 (m, 4H), 1,97 (mc, 2H), 2,08-2,37 (m, 15H), 2,42 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,02-3,09 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (dt, 2H), 7,93 (dt, 2H).

Ejemplo 50

9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



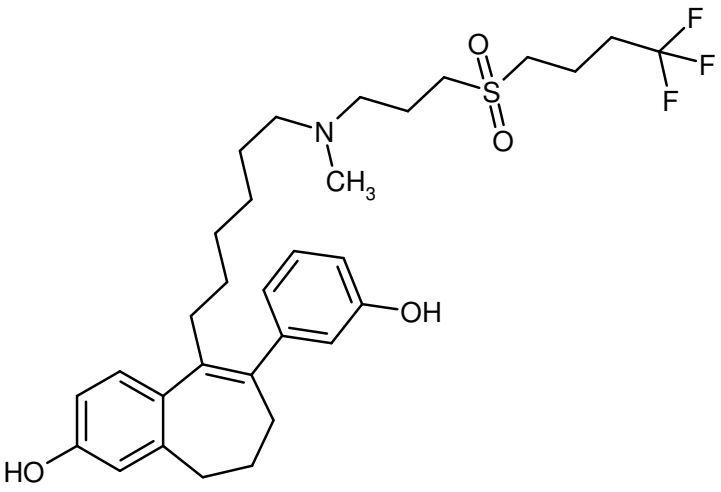
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,78 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

con 291 mg (1,09 mmol) de 3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano, diclorometano-metanol 95:5, 90:10 y 80:20). Esto dio 280 mg (63% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02-1,18 (m, 4H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,77 (mc, 2H), 1,91 (mc, 2H), 1,97-2,07 (m, 4H), 2,28-2,46 (m, 6H), 2,56 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,65-2,82 (m, 3H), 2,82-2,88 (m, 1H), 6,62-6,69 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 51

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



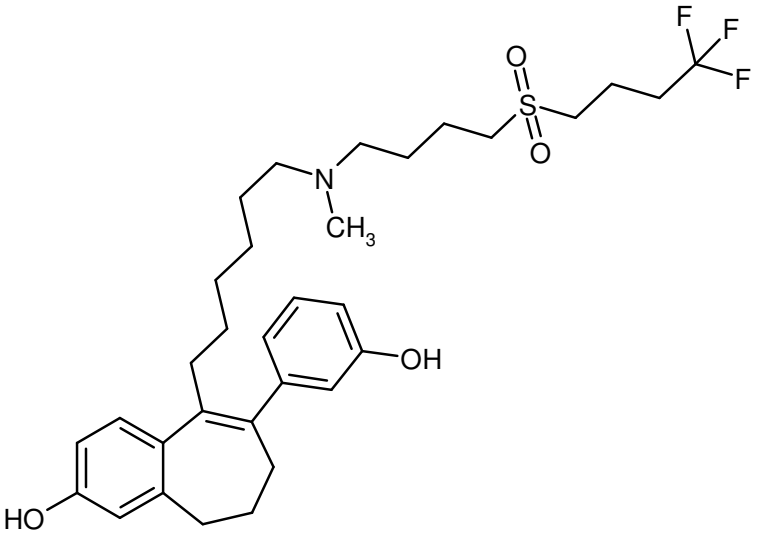
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-

bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 167 mg (0,67 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 160 mg (57% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06-1,17 (m, 4H), 1,18-1,23 (m, 2H), 1,35 (mc, 2H), 2,01-2,11 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (mc, 2H), 2,28-2,38 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,04-3,09 (m, 4H), 6,69 (d, 1H), 6,71-6,78 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (t, 1H).

Ejemplo 52

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



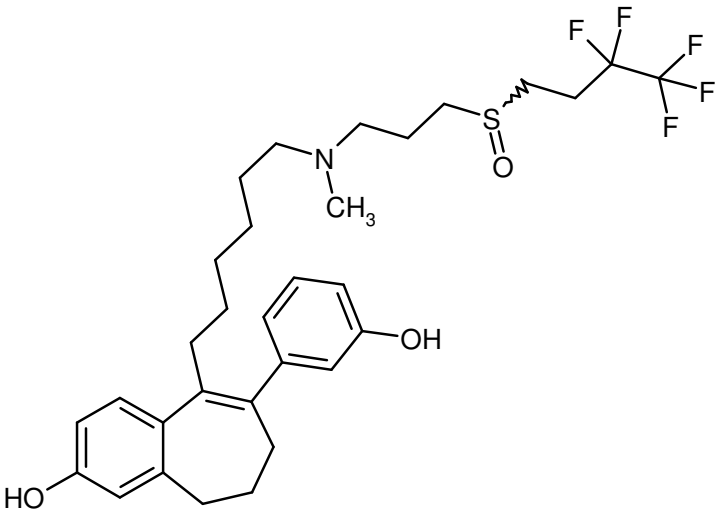
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-

bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 176,1 mg (0,67 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto luego se purificó usando HPLC Método 1 y Chiralpak IA (5µ, 250 x 20 mm, 20 ml/min, fase móvil: n-hexano con dietilamina 0,1% -etanol 80:20). Esto dio 45 mg (16% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,08-1,27 (m, 6H), 1,39 (mc, 2H), 1,70 (mc, 2H), 1,89 (mc, 2H), 2,04-2,11 (m, 4H), 2,12-2,19 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 9H), 2,43 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,02-3,07 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,73-6,77 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (t, 1H).

Ejemplo 53

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

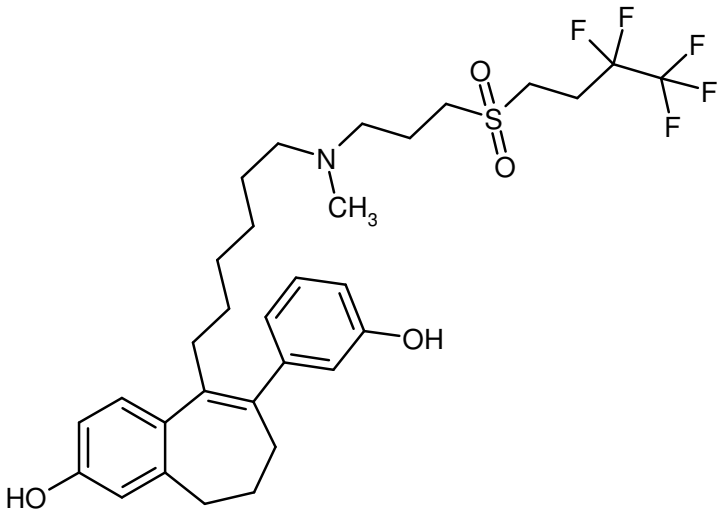


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 180 mg de *N*-metil-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 120 mg (41% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,17 (m, 4H), 1,18-1,26 (m, 2H), 1,31 (mc, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,05-2,13 (m, 4H), 2,17-2,27 (m, 5H), 2,38 (mc, 2H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,53-2,67 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 3H), 6,70 (d, 1H), 6,71-6,78 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 54

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



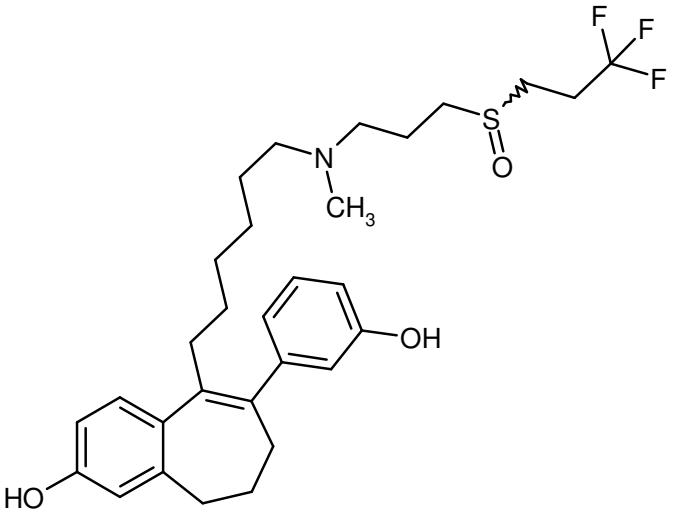
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 191 mg (0,67 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El producto luego se purificó usando HPLC Método 1 y Chiralpak IA (5µ, 250 x 20 mm, 20 ml/min, fase móvil: n-hexano con dietilamina 0,1%-etanol 80:20). Esto dio 90 mg (30% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,19 (m, 4H), 1,23 (mc, 2H), 1,34 (mc, 2H), 2,02-2,13 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,58-2,69 (m, 4H), 3,15 (mc, 2H), 3,23 (mc, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (t, 1H).

Ejemplo 55

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-

trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



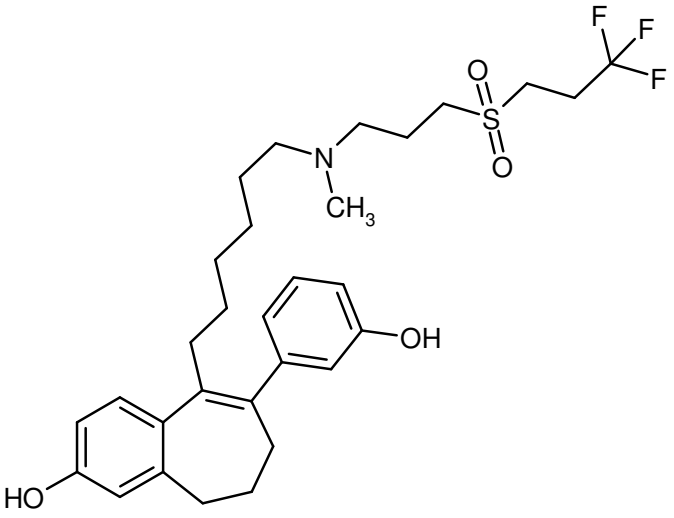
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 146 mg (0,67 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 175 mg (66% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,16 (m, 4H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,29-1,35 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 4H), 2,18-2,27 (m, 5H), 2,37 (mc, 2H), 2,44-2,54 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 4H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 3H), 6,69 (d, 1H), 6,71-6,77 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 56

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,3-

trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



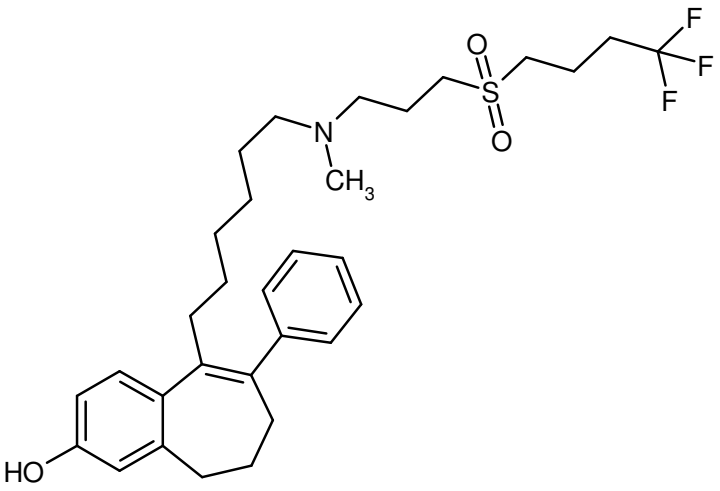
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 157 mg (0,67 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 1. Esto dio 120 mg (44% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,18 (m, 4H), 1,19-1,29 (m, 2H), 1,31-1,37 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,24 (mc, 2H), 2,37 (mc, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,13 (mc, 2H), 3,21 (mc, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (t, 1H).

Ejemplo 57

9-[6-(Metil{3-[(4,4,4-

trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



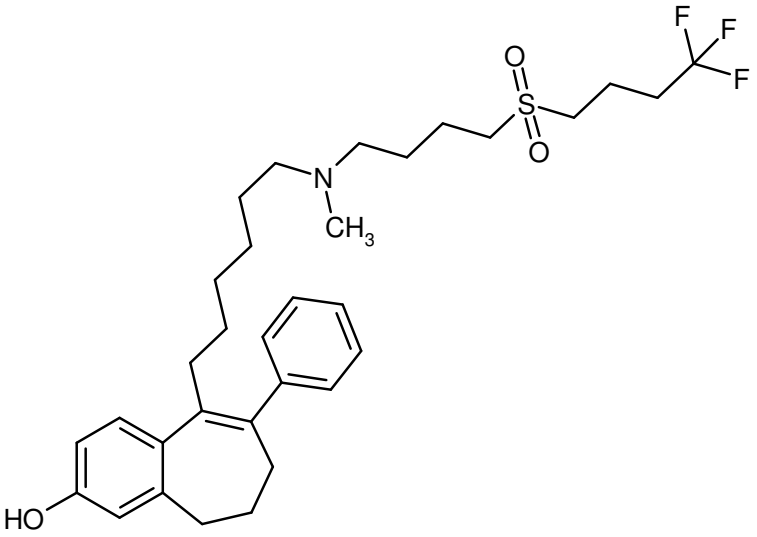
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 185,8 mg (0,75 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 5 y HPLC método 6. Esto dio 77 mg (22% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,17-1,28 (m, 4H), 1,94 (mc, 2H), 2,09-2,20 (m, 11H), 2,27-2,41 (m, 6H), 2,64 (mc, 2H), 3,00-3,05 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,33-7,34 (m, 2H).

Ejemplo 58

9-[6-(Metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

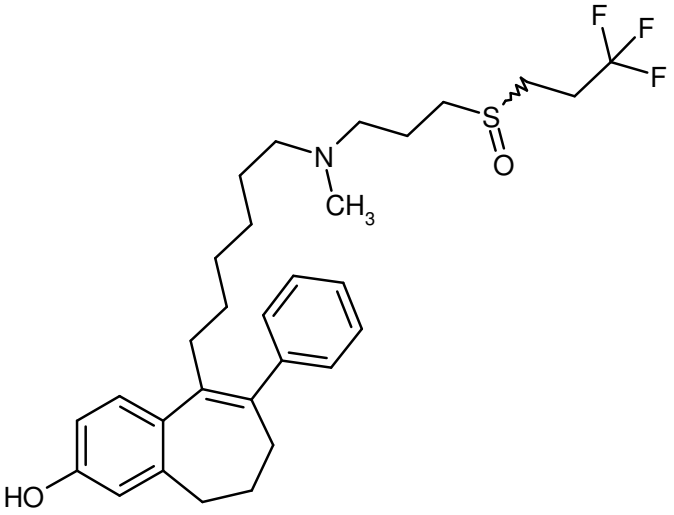


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 229 mg (0,88 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 5 y Chiralpak IB (5µ, 150 x 20 mm, 25 ml/min, fase móvil: hexano con dietilamina 0,1%-etanol 90:10). Esto dio 67,8 mg (19% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,14 (m, 4H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,61 (mc, 2H), 1,86 (mc, 2H), 2,09-2,24 (m, 11H), 2,28-2,40 (m, 6H), 2,63 (mc, 2H), 2,99-3,05 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 59

9-[6-(Metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

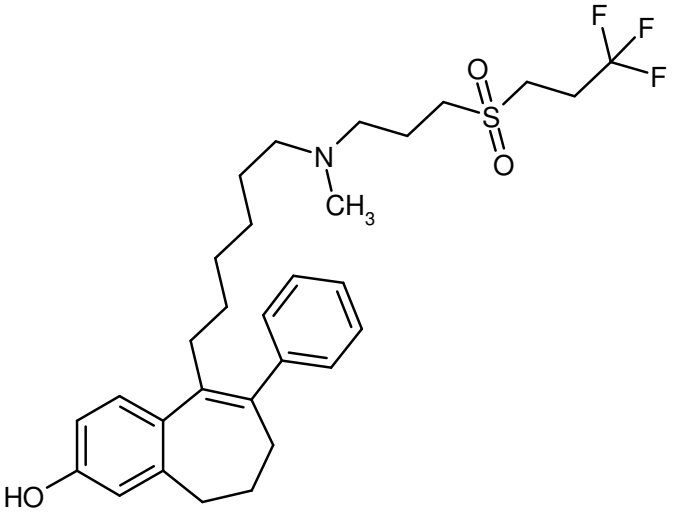


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 190,4 mg (0,88 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 4 y HPLC método 9. Esto dio 148 mg (44% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06-1,13 (m, 4H), 1,17-1,26 (m, 4H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 9H), 2,33-2,43 (m, 4H), 2,58-2,69 (m, 4H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 60

9-[6-(Metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

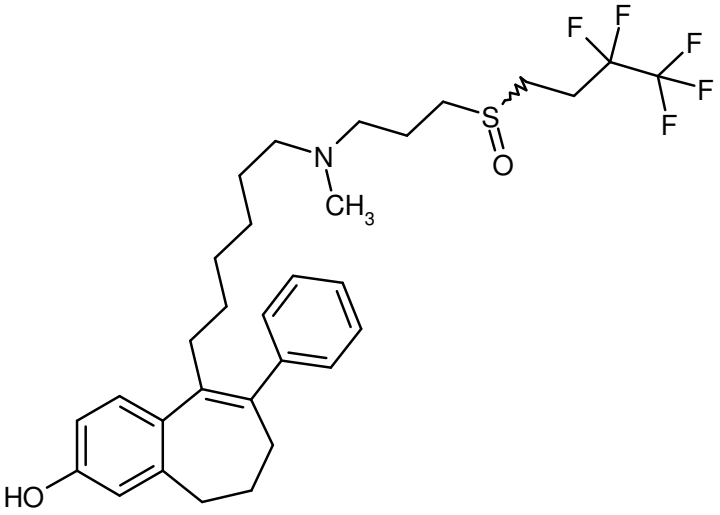


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 204 mg (0,88 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 4. Esto dio 160 mg (46% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,14 (m, 4H), 1,16-1,23 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 2,00 (mc, 2H), 2,07-2,14 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,60-2,72 (m, 4H), 3,09 (mc, 2H), 3,18 (mc, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,35 (t, 2H).

Ejemplo 61

9-[6-(Metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



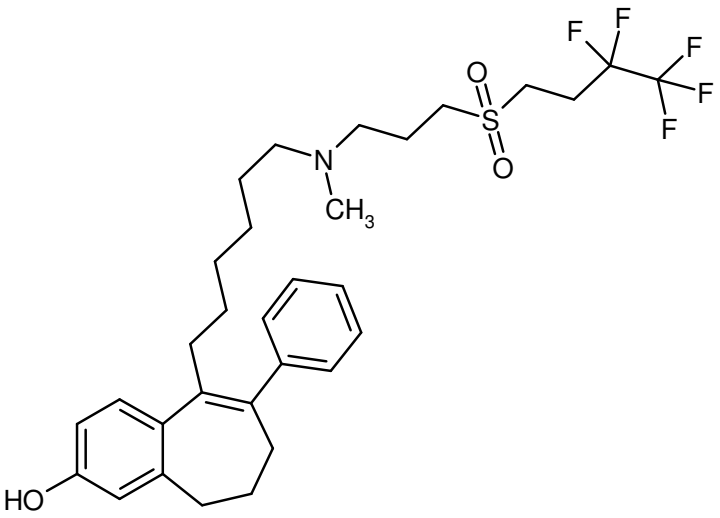
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 187,4 mg (0,70 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 4. Esto dio 103 mg (35% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05 (mc, 2H), 1,14 (mc, 2H), 1,19-1,33 (m, 4H), 2,05-2,19 (m, 6H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 5H), 2,53-2,67 (m, 4H), 2,69-3,04 (m, 6H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,35 (t, 2H).

Ejemplo 62

9-[6-(Metil{3-[(3,3,4,4,4-

pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



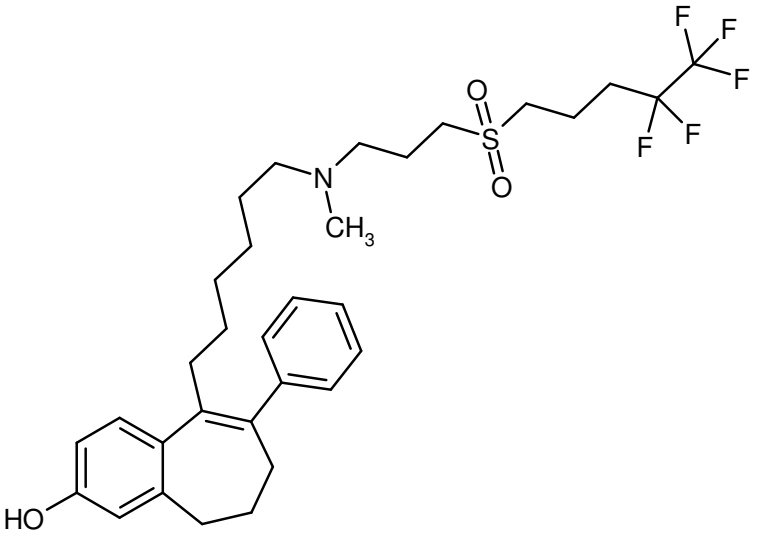
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 199 mg (0,70 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 4. Esto dio 85 mg (28% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,21 (mc, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 6H), 2,26-2,32 (m, 5H), 2,39 (t, 2H), 2,58-2,69 (m, 6H), 3,16 (t, 2H), 3,24 (mc, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,35 (t, 2H).

Ejemplo 63

9-[6-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-

6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

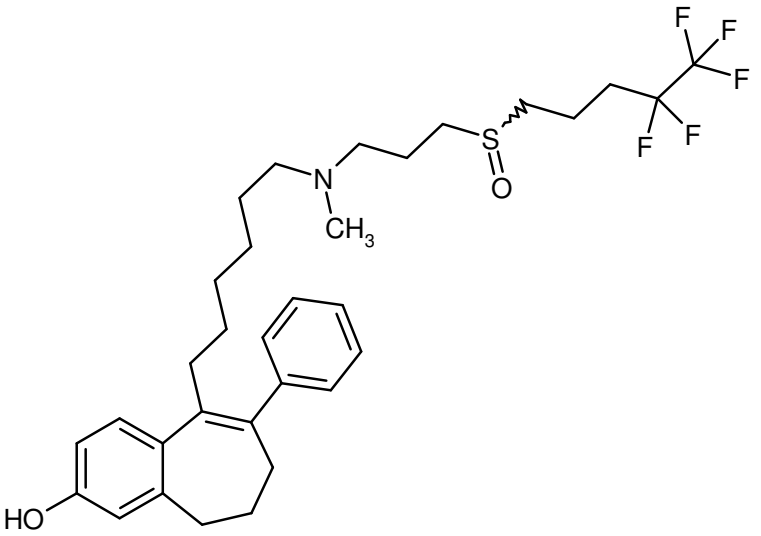


Se hicieron reaccionar 240 mg (0,60 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 250 mg (0,84 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 9. Esto dio 188 mg (51% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,17-1,29 (m, 4H), 1,95 (mc, 2H), 2,08-2,15 (m, 7H), 2,15-2,32 (m, 6H), 2,35-2,41 (m, 4H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 64

9-[6-(Metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

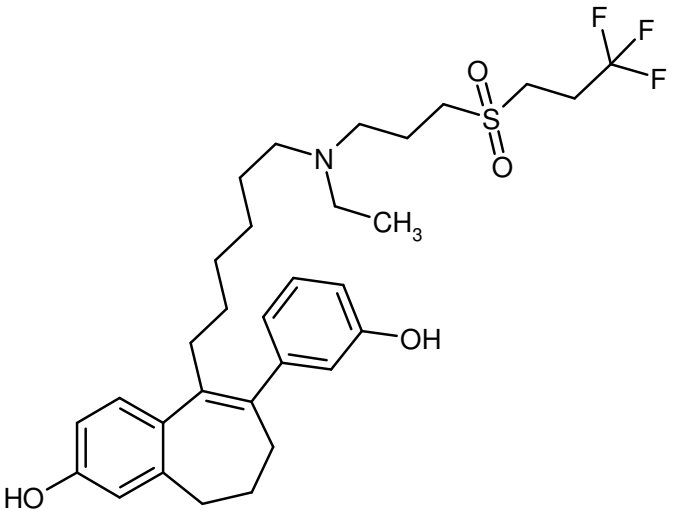


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 247 mg (0,88 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 6. Esto dio 193 mg (51% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,15-1,26 (m, 4H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,06-2,30 (m, 13H), 2,32-2,43 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,69-2,85 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 65

9-[6-(Etil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

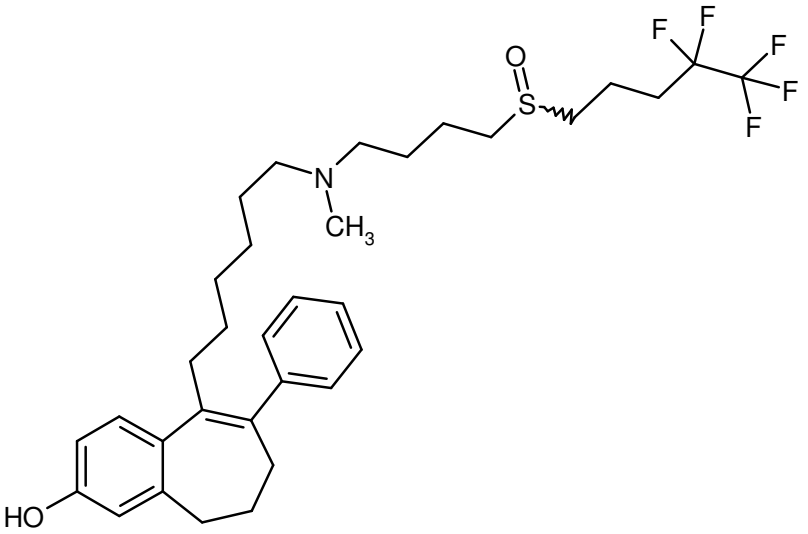


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 166,7 mg (0,67 mmol) de *N*-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 10. Esto dio 100 mg (36% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,17 (m, 7H), 1,21 (mc, 2H), 1,42 (mc, 2H), 2,04-2,16 (m, 6H), 2,37 (t, 2H), 2,50 (mc, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,65-2,82 (m, 6H), 3,16 (t, 2H), 3,23 (mc, 2H) 6,70 (d, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

Ejemplo 66

9-[6-(Metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

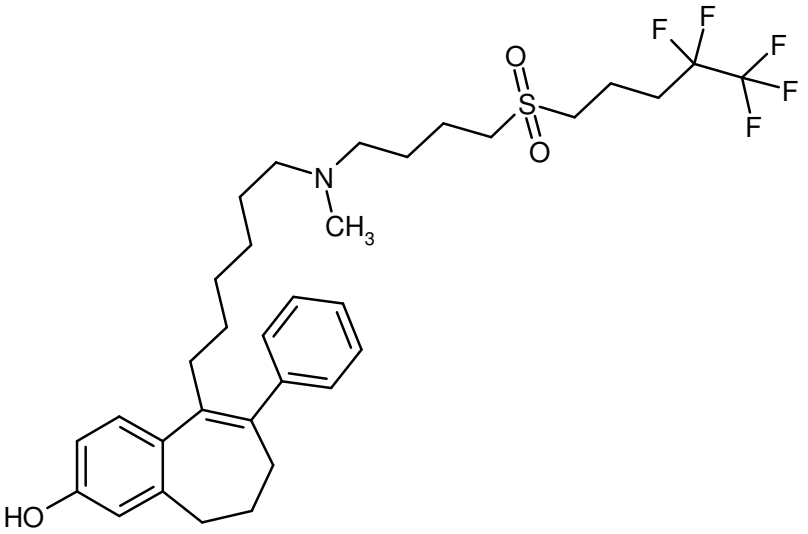


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 207 mg (0,70 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 254 mg (78% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,12 (m, 2H), 1,12-1,24 (m, 4H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 4H), 2,08-2,32 (m, 8H), 2,39 (t, 2H), 2,46-2,55 (m, 5H), 2,59-2,69 (m, 3H), 2,70-2,87 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 67

9-[6-(Metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

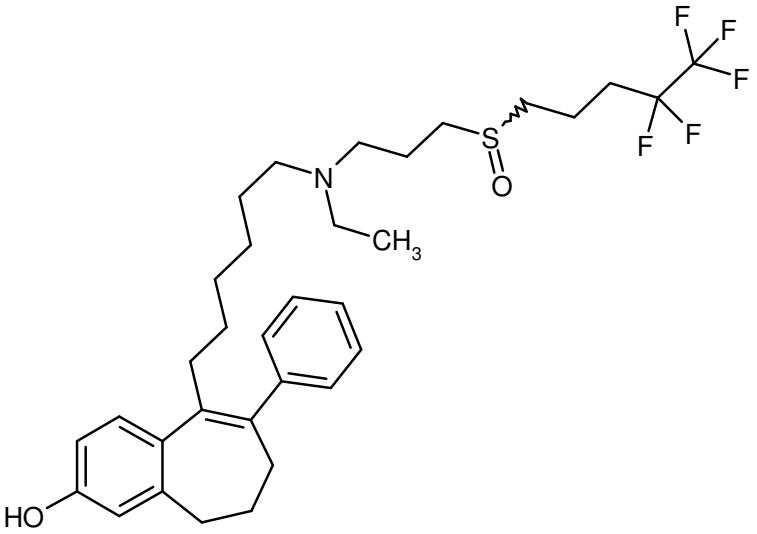


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 218,3 mg (0,70 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 231 mg (73% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,14 (m, 4H), 1,16-1,24 (m, 2H), 1,30-1,36 (m, 2H), 1,73 (mc, 2H), 1,89 (mc, 2H), 2,06-2,14 (m, 4H), 2,15-2,32 (m, 4H), 2,33-2,41 (m, 7H), 2,55 (t, 2H), 2,62 (mc, 2H), 3,01-3,08 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 68

9-[6-(Etil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

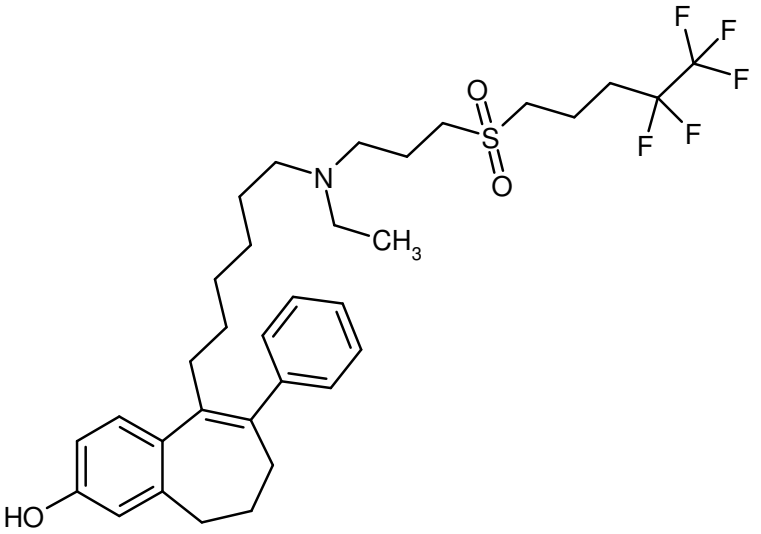


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 207 mg (0,70 mmol) de *N*-etil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 121 mg (38% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,07 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 5H), 1,21-1,30 (m, 4H), 2,07-2,32 (m, 10H), 2,37-2,45 (m, 4H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,76-2,93 (m, 8H), 6,75 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 69

9-[6-(Etil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

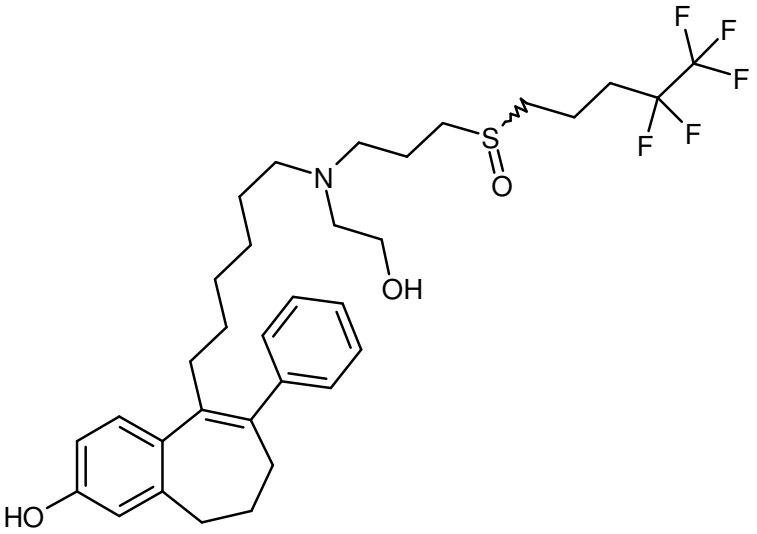


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 218,3 mg (0,70 mmol) de *N*-etil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 141 mg (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,95 (t, 3H), 1,04-1,14 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 4H), 1,91 (mc, 2H), 2,08-2,32 (m, 10H), 2,37 (t, 2H), 2,42-2,49 (m, 4H), 2,64 (mc, 2H), 3,01-3,07 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 70

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

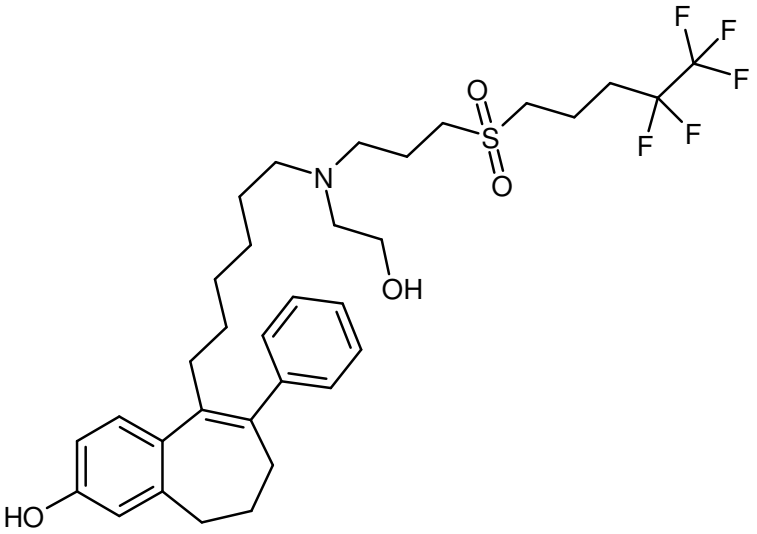


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 218,3 mg (0,70 mmol) de 2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 90,6 mg (28% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,08 (m, 2H), 1,09-1,16 (m, 2H), 1,19-1,26 (m, 4H), 2,03-2,32 (m, 10H), 2,36-2,42 (m, 4H), 2,61-2,67 (m, 2H), 2,69-2,82 (m, 7H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,66 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 71

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

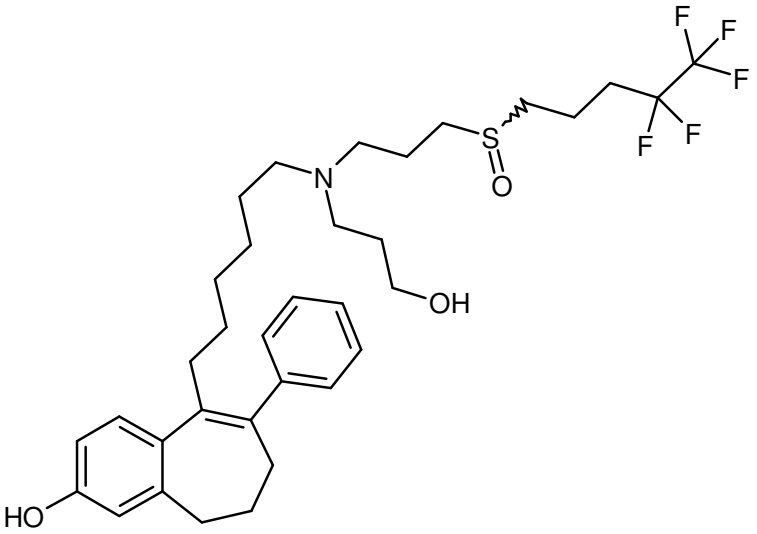


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 229,5 mg (0,70 mmol) de 2-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 95,8 mg (29% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,15 (m, 4H), 1,16-1,31 (m, 4H), 2,03-2,46 (m, 14H), 2,64 (mc, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,03-3,12 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 72

9-{6-[(3-Hidroxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

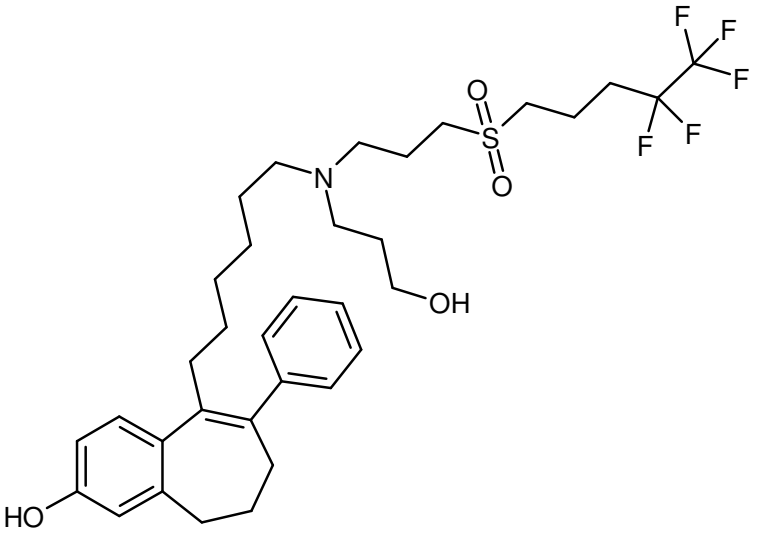


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 218,3 mg (0,67 mmol) de 3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 147,5 mg (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,03-1,18 (m, 4H), 1,19-1,28 (m, 4H), 1,77 (mc, 2H), 2,05-2,32 (m, 10H), 2,36-2,45 (m, 4H), 2,63 (mc, 2H), 2,72-2,90 (m, 8H), 3,74 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 73

9-{6-[(3-Hidroxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

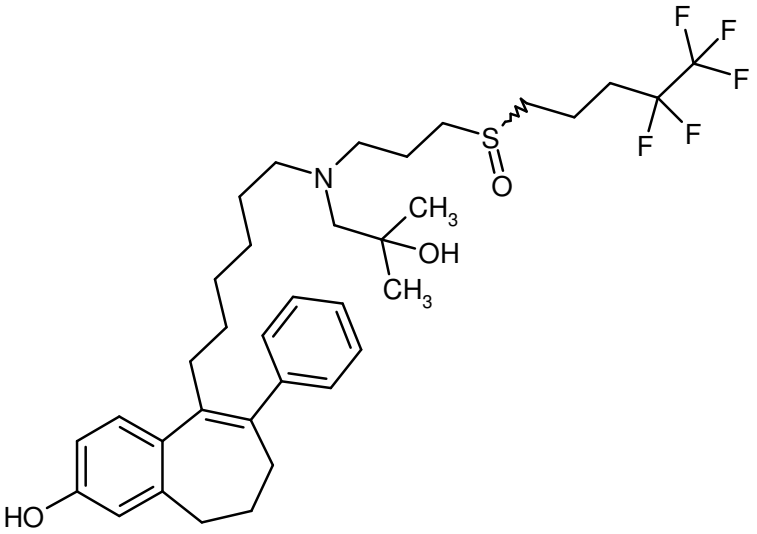


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 239,3 mg (0,70 mmol) de 3-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 137,4 mg (42% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,17-1,28 (m, 4H), 1,70 (mc, 2H), 2,01-2,42 (m, 14H), 2,58-2,71 (m, 6H), 3,04 (mc, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 74

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



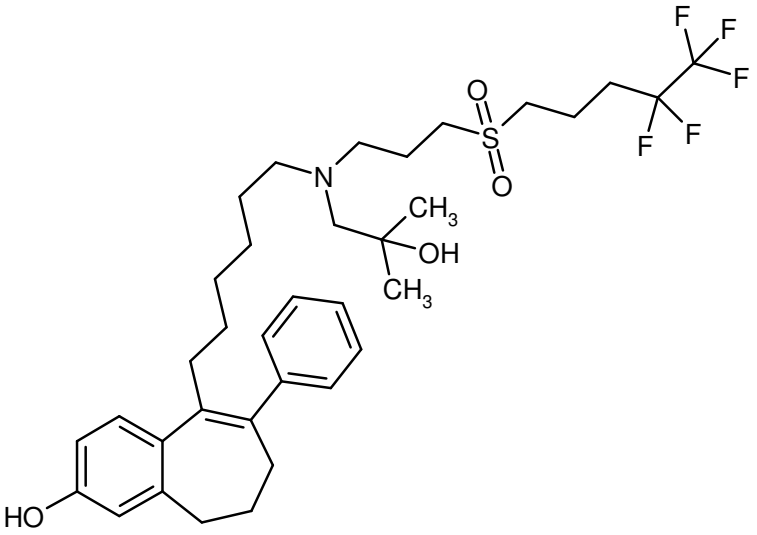
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 305,9 mg (0,90 mmol) de 2-metil-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 88,4 mg (27% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,15 (m, 4H), 1,16-1,26 (m, 10H), 2,02 (mc, 2H), 2,08-2,32 (m, 8H), 2,35-2,45 (m, 4H), 2,46-2,51 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,70-2,82 (m, 5H), 2,84-2,90 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 75

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-

6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

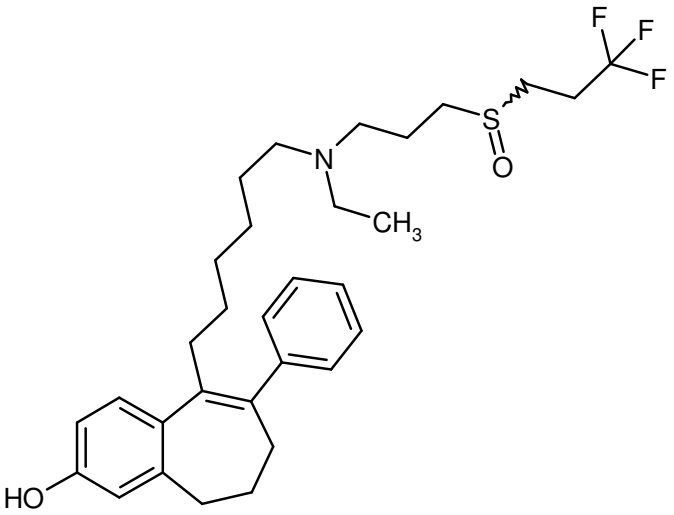


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 213,6 mg (0,60 mmol) de 2-metil-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 42,6 mg (12% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,30 (m, 14H), 1,96 (mc, 2H), 2,08-2,43 (m, 14H), 2,59-2,68 (m, 4H), 2,98-3,09 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 76

9-[6-(Etil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

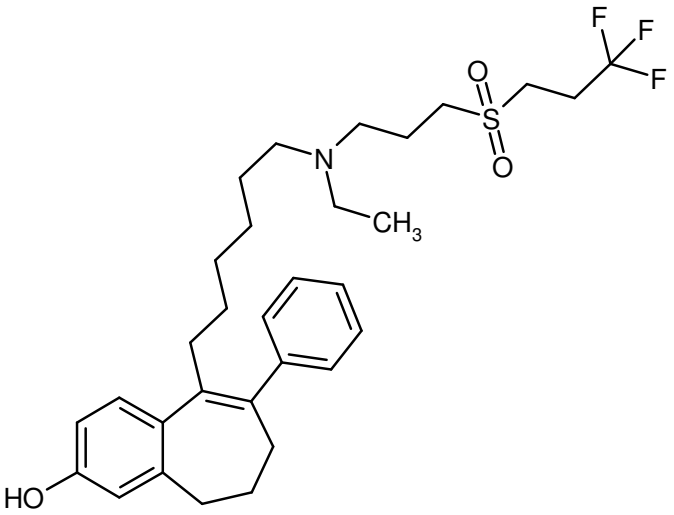


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 162,1 mg (0,70 mmol) de *N*-etil-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 176 mg (63% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,18 (m, 7H), 1,19-1,34 (m, 4H), 2,04-2,22 (m, 6H), 2,39 (t, 2H), 2,45 (mc, 2H), 2,57-2,70 (m, 4H), 2,76-3,01 (m, 8H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 77

9-[6-(Etil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

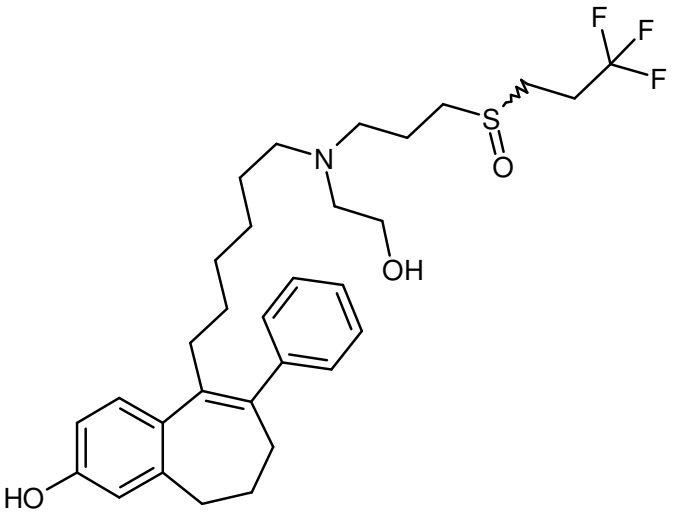


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 173,4 mg (0,70 mmol) de *N*-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 185 mg (65% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,36 (m, 11H), 2,06-2,17 (m, 4H), 2,22 (mc, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,53 (mc, 2H), 2,60-2,76 (m, 4H), 2,88 (q, 2H), 2,93 (mc, 2H), 3,18-3,29 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 78

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

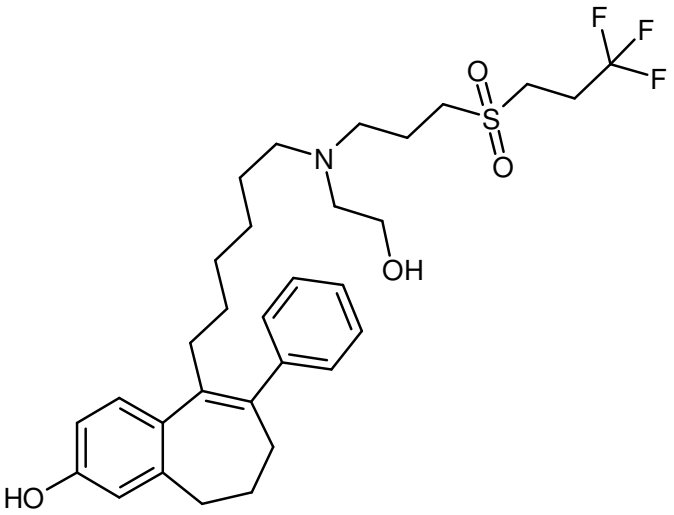


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 173,4 mg (0,70 mmol) de 2-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 176 mg (61% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,35 (m, 8H), 2,06-2,25 (m, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,51 (mc, 2H), 2,59-2,71 (m, 4H), 2,78-3,01 (m, 8H), 3,76 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 79

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

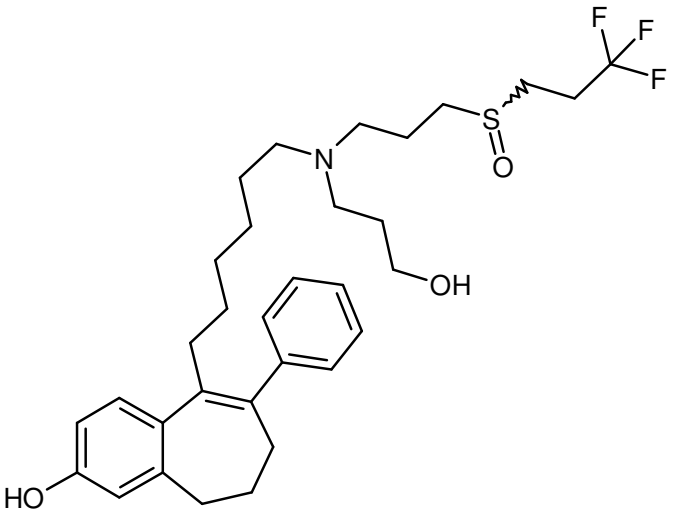


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 184,6 mg (0,70 mmol) de 2-({3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 136,5 mg (47% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,35 (m, 8H), 2,06-2,19 (m, 6H), 2,39 (t, 2H), 2,51 (mc, 2H), 2,58-2,76 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,24 (mc, 2H), 3,71 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 80

9-{6-[(3-Hidroxipropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

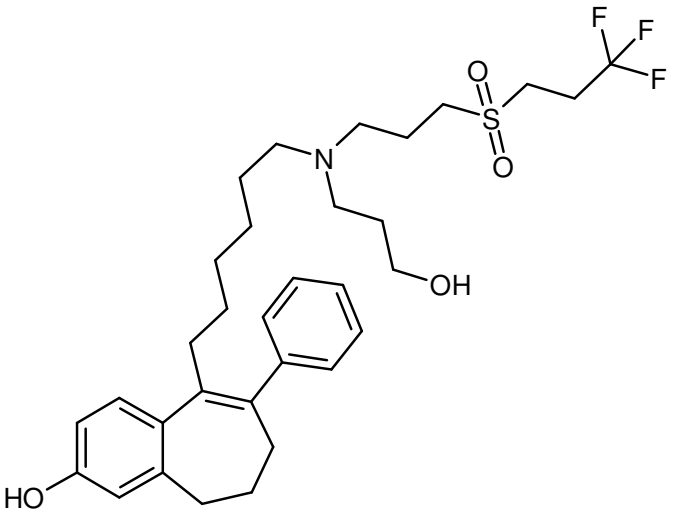


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 183,2 mg (0,70 mmol) de 3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 135,6 mg (46% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,16 (m, 4H), 1,17-1,28 (m, 4H), 1,72 (mc, 2H), 1,98-2,16 (m, 6H), 2,30-2,42 (m, 4H), 2,56-2,83 (m, 10H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 81

9-{6-[(3-Hidroxipropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

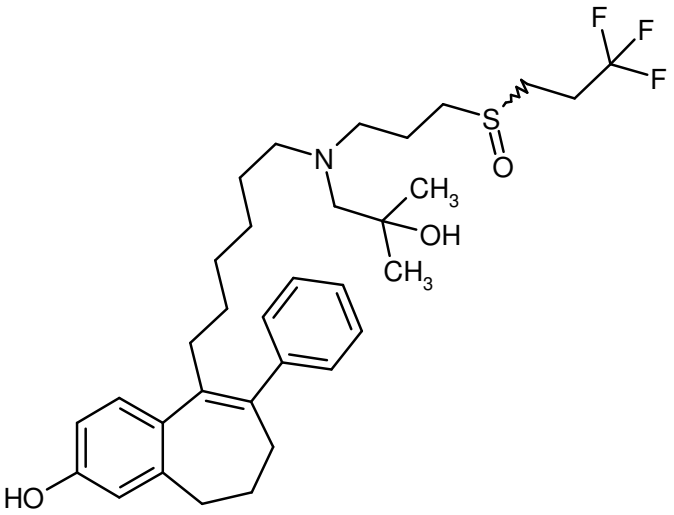


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 194,4 mg (0,70 mmol) de 3-({3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 115 mg (39% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,17 (m, 4H), 1,18-1,32 (m, 4H), 1,77 (mc, 2H), 2,06-2,20 (m, 6H), 2,39 (t, 2H), 2,45 (mc, 2H), 2,58-2,86 (m, 8H), 3,15 (t, 2H), 3,25 (mc, 2H), 3,75 (t, 2H), 6,74-6,79 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 82

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

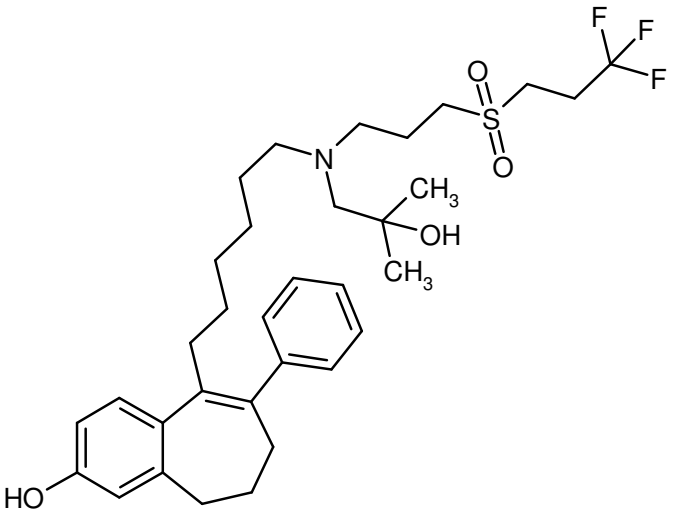


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 241,3 mg (0,88 mmol) de 2-metil-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 43,8 mg (12% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,02-1,13 (m, 4H), 1,15-1,29 (m, 4H), 1,99 (mc, 2H), 2,06-2,17 (m, 4H), 2,34-2,47 (m, 6H), 2,58-2,85 (m, 8H), 2,89-2,95 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 83

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

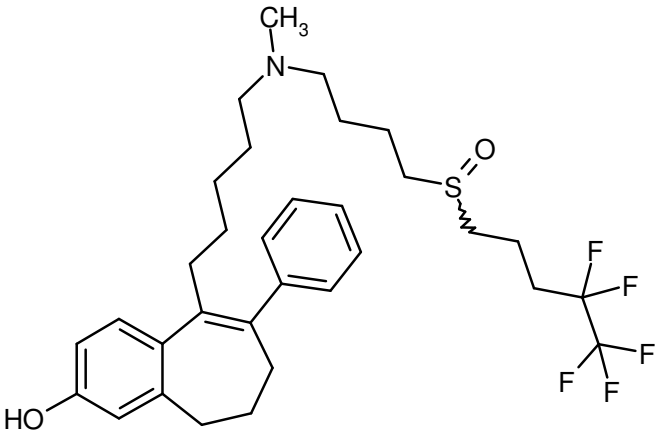


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,63 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 255,3 mg (0,88 mmol) de 2-metil-1-({3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 60,4 mg (16% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,04-1,14 (m, 4H), 1,17-1,36 (m, 10H), 2,05-2,17 (m, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,49-2,56 (m, 4H), 2,60-2,76 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 84

9-[5-(Metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

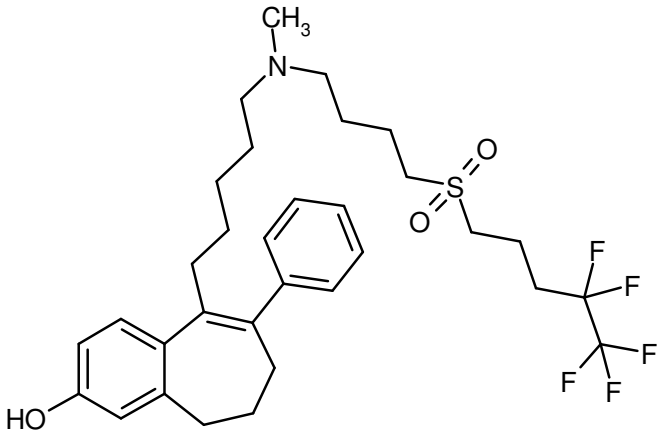


Se hicieron reaccionar 210,8 mg (0,55 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 226,2 mg (0,77 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 287 mg (87% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,15 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,69-1,92 (m, 4H), 2,07-2,32 (m, 8H), 2,37-2,51 (m, 7H), 2,59-2,88 (m, 8H), 6,73 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 85

9-[5-(Metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

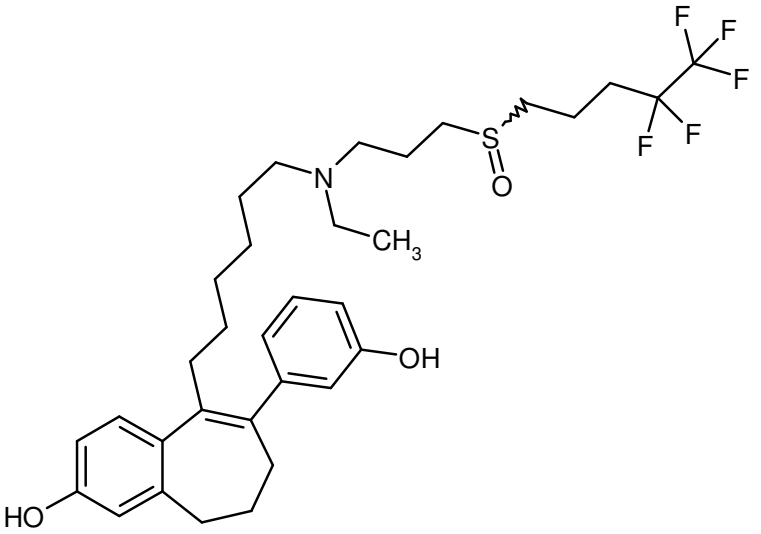


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,52 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 226,2 mg (0,73 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 299,6 mg (94% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,14 (m, 2H), 1,19-1,26 (m, 2H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 4H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,55 (mc, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,03-3,10 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 86

9-[6-(Etil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

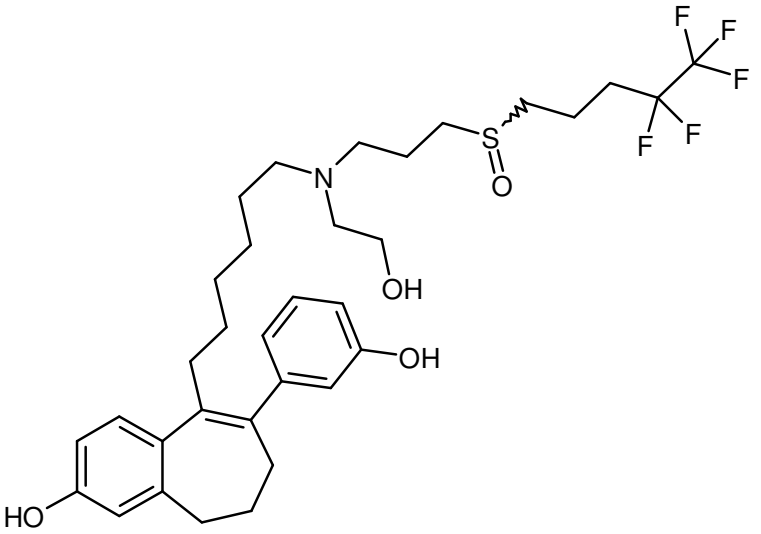


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 199,1 mg (0,67 mmol) de *N*-etil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 164,2 mg (54% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,26 (m, 9H), 1,44-1,53 (m, 2H), 2,05-2,34 (m, 10H), 2,40 (t, 2H), 2,57-2,68 (m, 4H), 2,75-3,05 (m, 8H), 6,67-6,76 (m, 4H), 6,82 (t-br., 1H), 7,14-7,22 (m, 2H).

Ejemplo 87

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



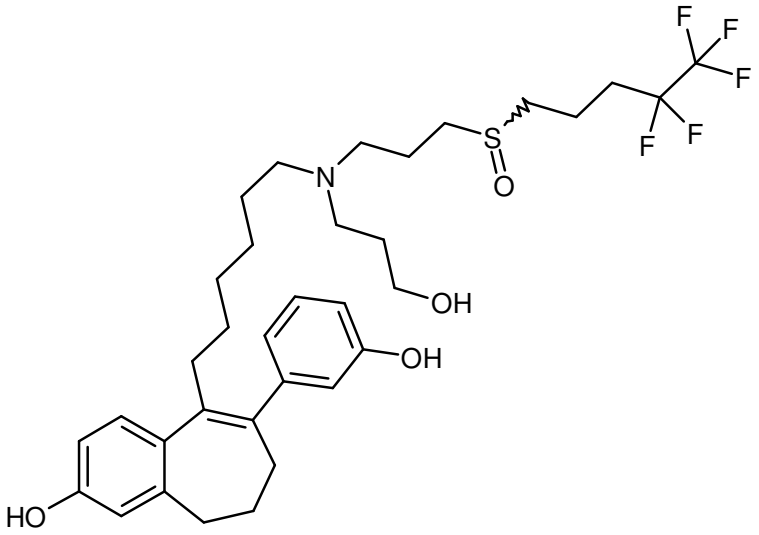
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 209,9 mg (0,67 mmol) de 2-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 165,2 mg (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,17 (m, 4H), 1,18-1,30 (m, 4H), 1,39-1,49 (m, 2H), 2,05-2,34 (m, 10H), 2,41 (t, 2H), 2,59-2,66 (m, 4H), 2,75-3,00 (m, 8H), 3,76 (t, 2H), 6,69-6,76 (m, 4H), 6,78 (s-br., 1H), 7,14-7,22 (m, 2H).

Ejemplo 88

8-(3-Hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



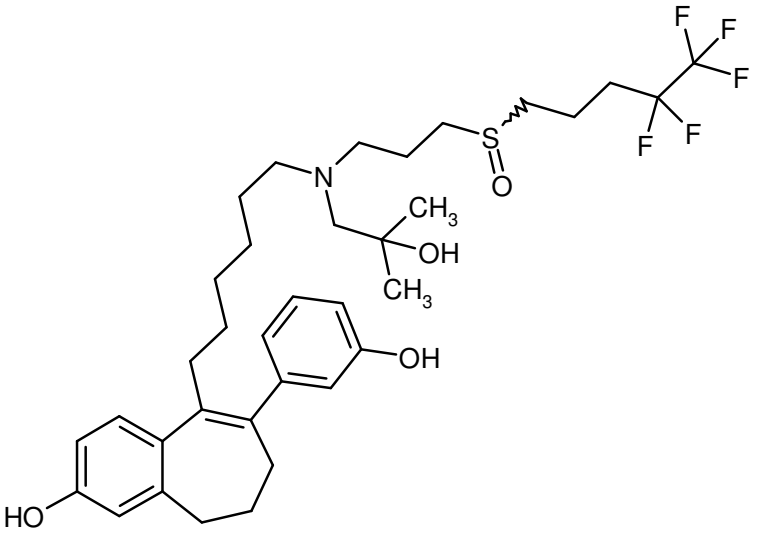
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 209,9 mg (0,65 mmol) de 3-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 169 mg (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,29 (m, 6H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,86 (mc, 2H), 2,04-2,33 (m, 10H), 2,40 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,66 (mc, 2H), 2,74-2,90 (m, 4H), 2,92-3,07 (m, 4H), 3,79 (t, 2H), 6,67-6,77 (m, 4H), 6,80 (s-br., 1H), 7,13-7,22 (m, 2H).

Ejemplo 89

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-

hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



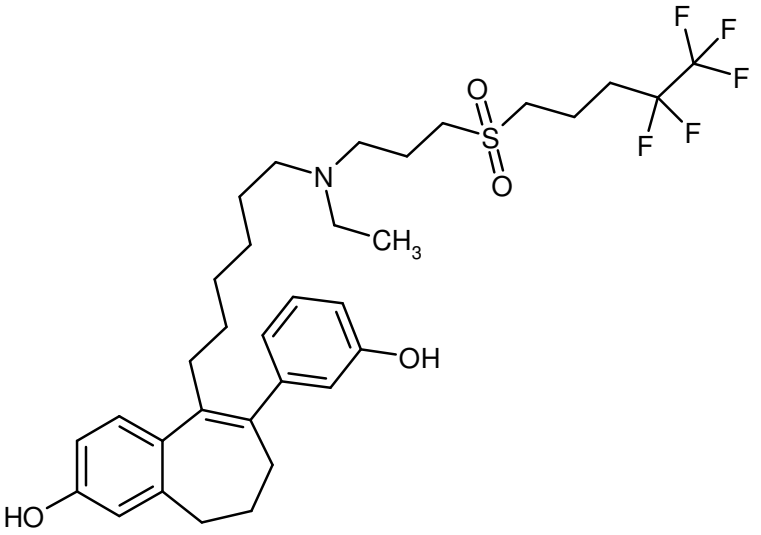
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 228,8 mg (0,67 mmol) de 2-metil-1-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 54 mg (17% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,07 (m, 2H), 1,12 (mc, 2H), 1,18-1,24 (m, 8H), 1,35 (mc, 2H), 2,02-2,32 (m,10H), 2,41 (mc, 2H), 2,46-2,57 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,70-2,90 (m, 6H), 6,70-6,76 (m, 4H), 6,77 (t, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H).

Ejemplo 90

9-[6-(Etil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-

hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

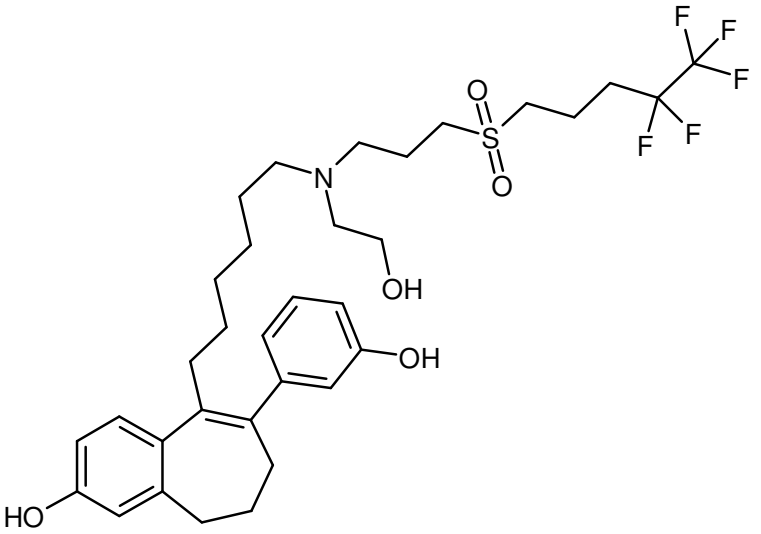


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 209,9 mg (0,67 mmol) de *N*-etil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 153 mg (49% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,30 (m, 9H), 1,57 (mc, 2H), 2,02-2,14 (m, 4H), 2,15-2,41 (m, 8H), 2,57 (t, 2H), 2,77 (mc, 2H), 3,04-3,23 (m, 8H), 6,66-6,76 (m, 4H), 6,82 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H).

Ejemplo 91

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



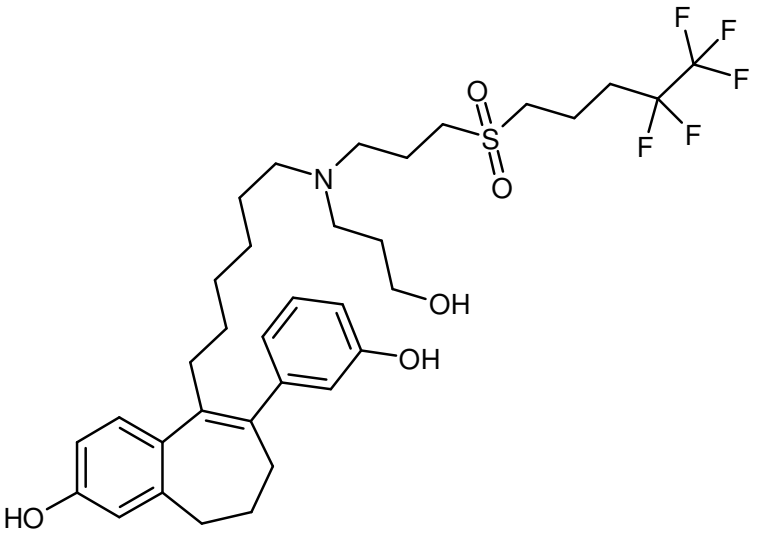
Se hicieron reaccionar 140 mg (0,34 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 154,5 mg (0,47 mmol) de 2-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 63,9 mg (29% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,99-1,09 (m, 4H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 2H), 1,73 (mc, 2H), 1,88-1,98 (m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,36-2,43 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 3,09 (mc, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 6,61-6,67 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 9,28 (s-br., 1H), 9,31 (s-br., 1H).

Ejemplo 92

8-(3-Hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-

[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

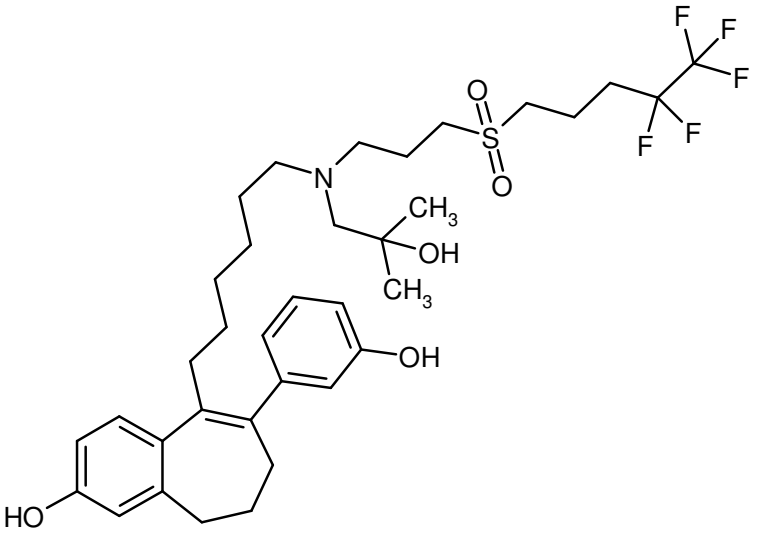


Se hicieron reaccionar 140 mg (0,34 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 161,1 mg (0,47 mmol) de 3-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 82,9 mg (36% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,98-1,16 (m, 6H), 1,21 (mc, 2H), 1,48 (mc, 2H), 1,74 (mc, 2H), 1,88-1,98 (m, 4H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,30-2,46 (m, 8H), 2,53 (mc, 2H), 3,08 (mc, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 6,60-6,67 (m, 5H), 7,07-7,16 (m, 2H), 9,30 (s-br., 2H).

Ejemplo 93

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

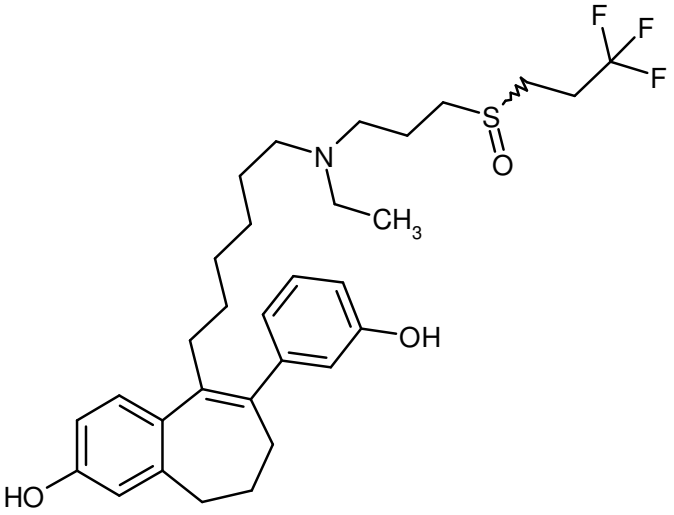


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 102,7 mg (0,29 mmol) de 2-metil-1-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 14 mg (8% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,31 (m, 12H), 1,42 (mc, 2H), 2,04-2,42 (m, 12H), 2,56-2,69 (m, 6H), 2,91 (t, 2H), 3,10 (mc, 4H), 6,70-6,78 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 94

9-[6-(Etil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

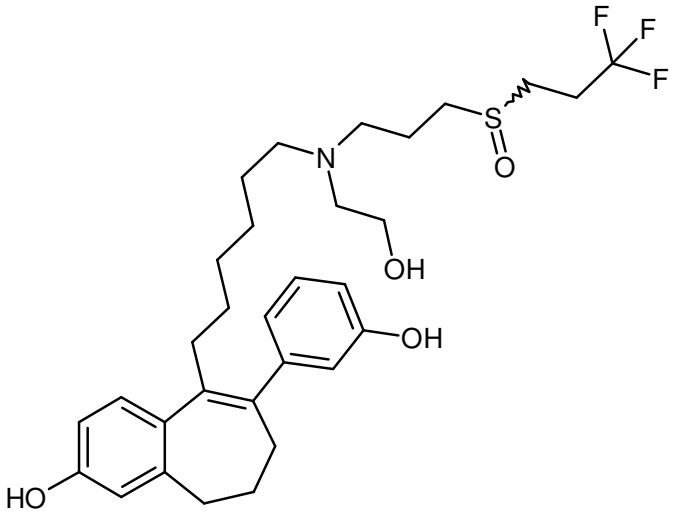


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 155,9 mg (0,67 mmol) de *N*-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 8, HPLC método 7 y HPLC método 12. Esto dio 128 mg (47% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,90 (t, 3H), 1,00-1,16 (m, 6H), 1,21 (mc, 2H), 1,70 (mc, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,37-2,44 (m, 4H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,58-2,73 (m, 3H), 2,75-2,84 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H), 6,61-6,67 (m, 5H), 7,10-7,16 (m, 2H).

Ejemplo 95

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



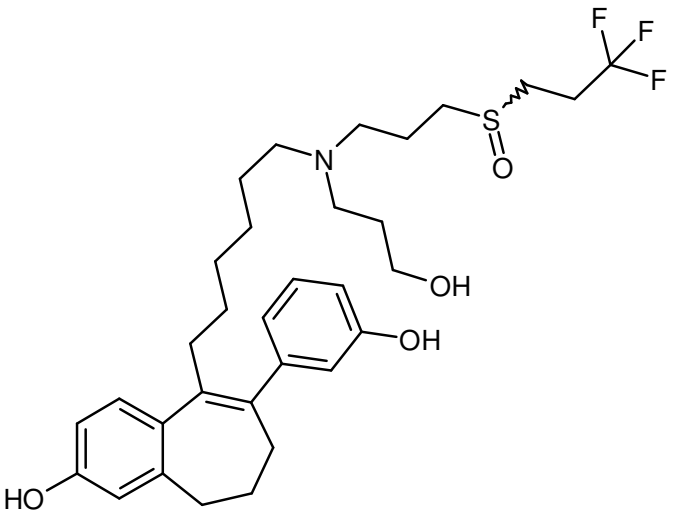
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 166,7 mg (0,67 mmol) de 2-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 136 mg (49% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,99–1,16 (m, 6H), 1,17–1,25 (m, 2H), 1,64–1,75 (m, 2H), 1,93–1,98 (m, 2H), 1,99–2,06 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,59–2,73 (m, 3H), 2,76–2,84 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H), 3,38 (t, 2H), 4,27

(s-br., 1H), 6,60-6,67 (m, 5H), 7,10-7,16 (m, 2H), 9,28 (s-br., 1H), 9,32 (s-br., 1H).

Ejemplo 96

8-(3-Hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



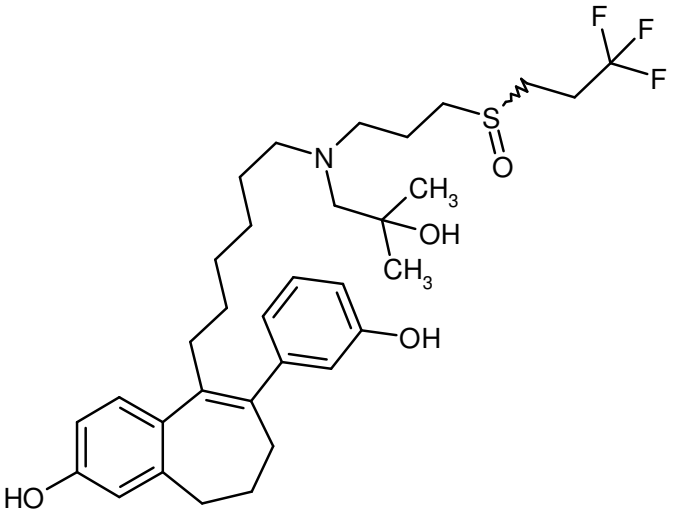
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 176,1 mg (0,67 mmol) de 3-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 130 mg (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,91-1,24 (m, 8H), 1,44 (mc, 2H), 1,67 (mc, 2H), 1,86-2,04 (m, 4H), 2,16-2,42 (m, 8H), 2,54-2,84 (m, 5H), 2,98 (ddd, 1H), 3,35 (t,

2H), 6,56-6,64 (m, 5H), 7,05-7,14 (m, 2H).

Ejemplo 97

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



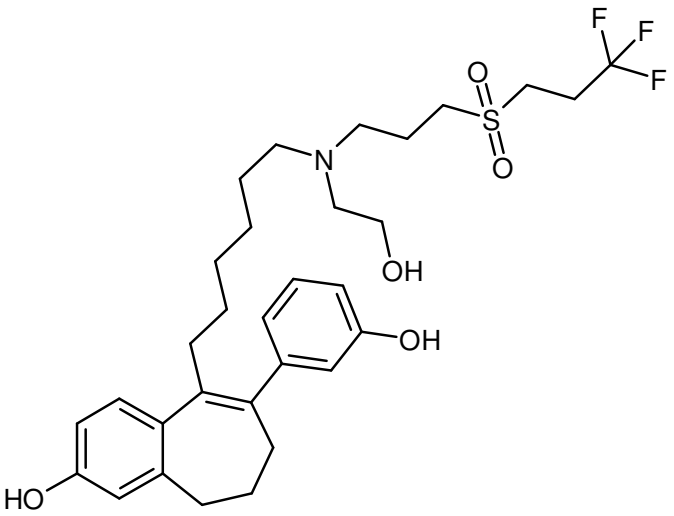
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 185,6 mg (0,67 mmol) de 2-metil-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 43 mg (15% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,07 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 8H), 1,30-1,37 (m, 2H), 2,00-2,16 (m, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,72-2,81 (m, 3H), 2,83-2,89

(m, 1H), 2,91–2,96 (m, 2H), 6,70–6,78 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,19 (t, 1H).

Ejemplo 98

9-{6-[(2-Hidroxietil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



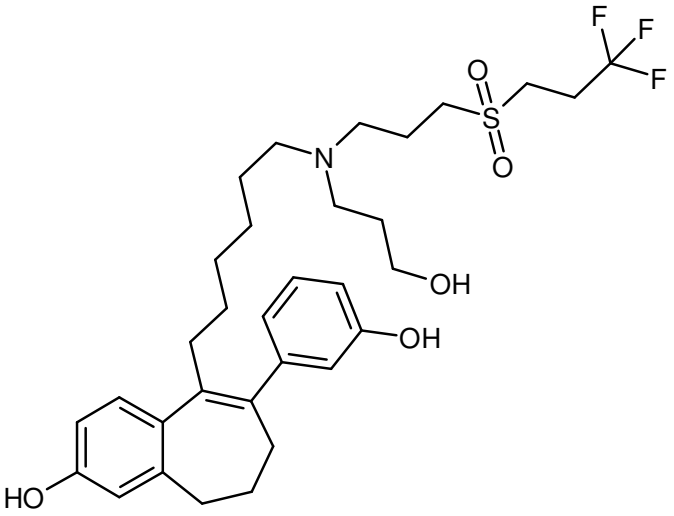
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 177,5 mg (0,67 mmol) de 2-({3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 136 mg (49% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,98–1,16 (m, 6H), 1,18–1,25 (m, 2H), 1,64–1,75 (m, 2H), 1,93–1,98 (m, 2H), 1,99–2,05 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,58–2,73 (m, 3H),

2,76–2,84 (m, 2H), 3,00 (ddd, 1H), 3,38 (t, 2H), 4,27 (s–br., 1H), 6,60–6,67 (m, 5H), 7,09–7,16 (m, 2H), 9,28 (s–br., 1H), 9,32 (s–br., 1H).

Ejemplo 99

8–(3–Hidroxifenil)–9–{6–[(3–hidroxipropil){3–[(3,3,3–trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol:



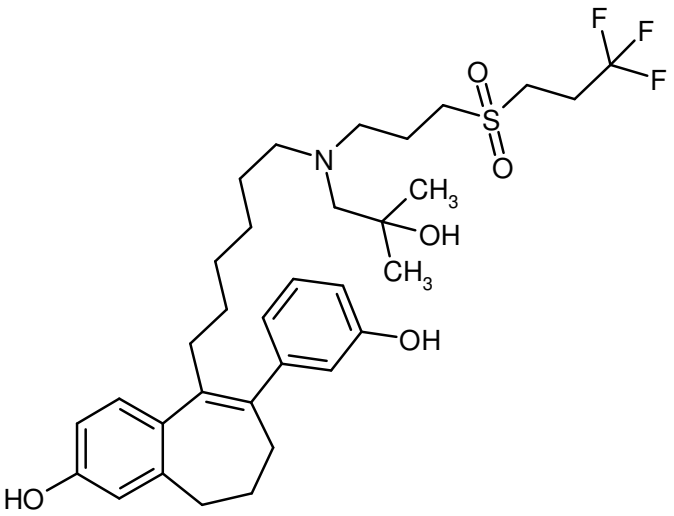
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9–(6–bromohexil)–8–(3–hidroxifenil)–6,7–dihidro–5*H*–benzo[7]anulen–3–ol con 186,9 mg (0,67 mmol) de 3–({3–[(3,3,3–trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)propan–1–ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 134 mg (45% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ = 0,92–1,25 (m, 8H), 1,38–1,51 (m, 2H), 1,66–1,79 (m, 2H), 1,85–2,05 (m, 4H), 2,16–2,43 (m, 8H), 2,59–2,78 (m, 2H), 3,13 (mc, 2H),

3,32–3,40 (m, 4H), 6,56–6,66 (m, 5H), 7,04–7,15 (m, 2H).

Ejemplo 100

9-{6-[(2-Hidroxi-2-metilpropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



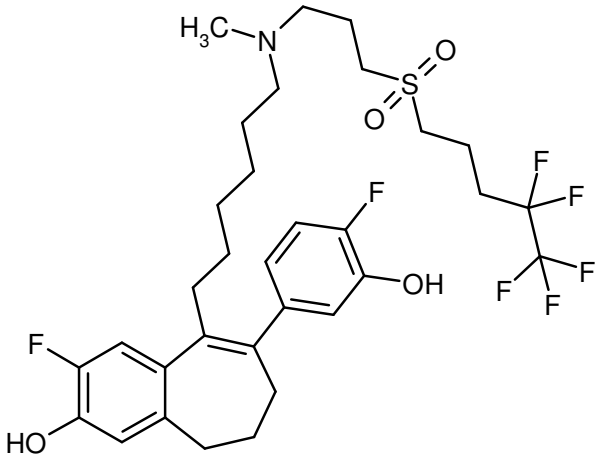
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 196,4 mg (0,67 mmol) de 2-metil-1-({3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material luego se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 20,7 mg (7% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (600 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05–1,32 (m, 14H), 1,95–2,02 (m, 2H), 2,06–2,15 (m, 4H), 2,36–2,44 (m, 6H), 2,60–2,74 (m, 6H), 3,06–3,10 (m, 2H), 3,20

(mc, 2H), 6,70-6,77 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H).

Ejemplo 101

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



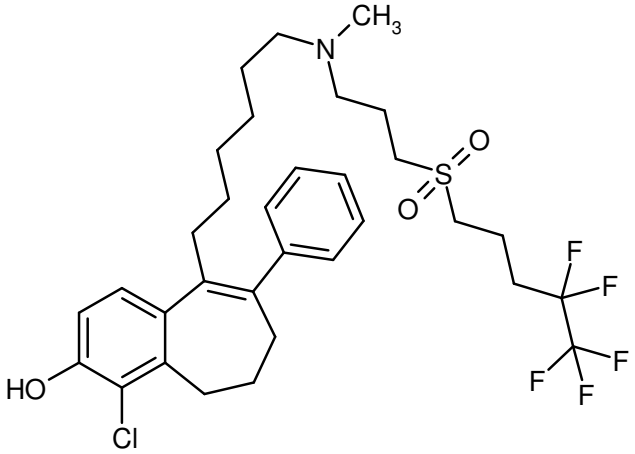
Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 119,9 mg (0,40 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 20 mg (10% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,26 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,15-2,37 (m, 8H), 2,40-2,58 (m, 7H), 2,77 (t, 2H), 3,10-3,21 (m, 4H),

6,63 (ddd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,95-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 102

4-Cloro-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

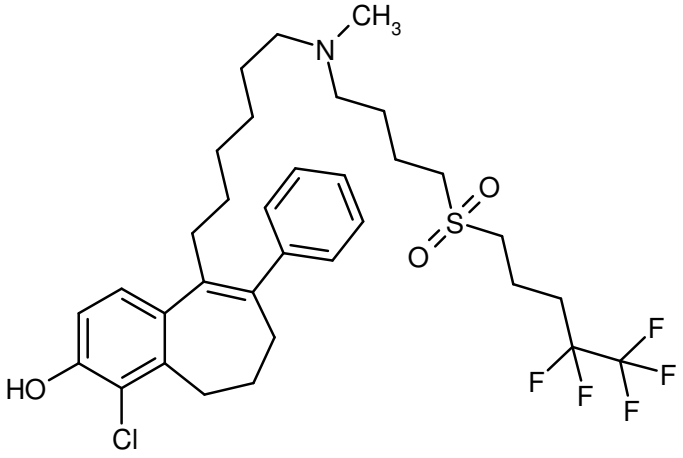


Se hicieron reaccionar 340 mg (0,78 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-cloro-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 326,2 mg (1,10 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Esto dio 271 mg (53% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,92-1,25 (m, 8H), 1,66-1,79 (m, 2H), 1,81-2,06 (m, 9H), 2,11 (t, 2H), 2,25-2,40 (m, 6H), 2,79 (mc, 2H), 3,04 (mc, 2H), 3,19 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,29-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 103

4-Cloro-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

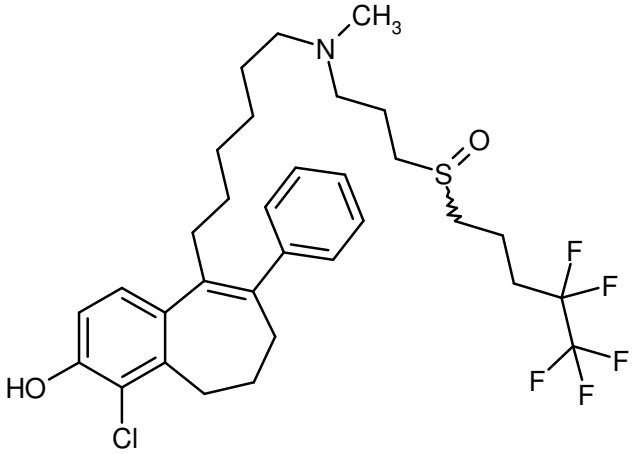


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,46 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-cloro-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 200,9 mg (0,65 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 11. Esto dio 168,5 mg (55% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,07-1,26 (m, 6H), 1,35-1,46 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,05-2,35 (m, 8H), 2,39 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,52 (mc, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,02-3,10 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 104

4-Cloro-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



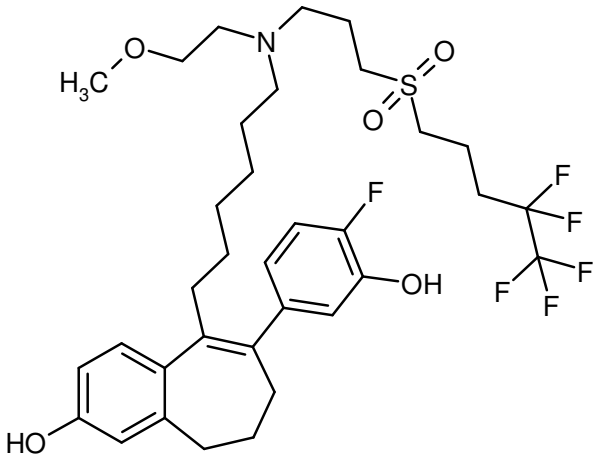
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,46 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-cloro-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 181,6 mg (0,65 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 11. Se aislaron 242,7 mg (83% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,29 (m, 6H), 1,31-1,43 (m, 2H), 2,02-2,33 (m, 10H), 2,34-2,42 (m, 5H), 2,46 (mc, 2H), 2,65-2,97 (m, 8H), 6,94 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 105

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



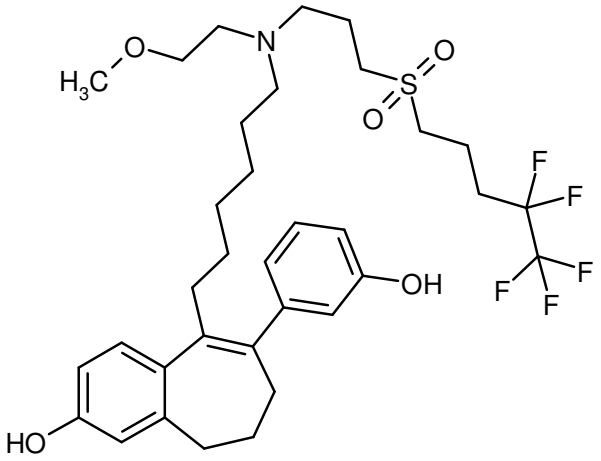
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,231 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 94,5 mg (0,277 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 11. Se aislaron 13,4 mg (8% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,99-1,23 (m, 6H), 1,38 (mc, 2H), 2,00-2,38 (m, 12H), 2,48-2,61 (m, 4H), 2,78-2,89 (m, 4H), 3,12 (mc, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 6,65 (ddd, 1H), 6,68-6,76 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H).

Ejemplo 106

8-(3-Hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



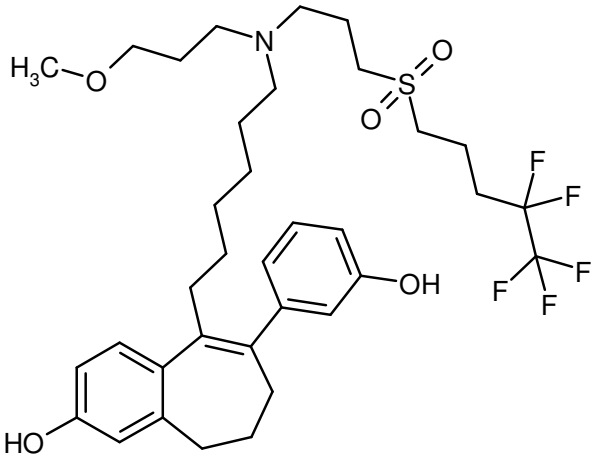
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,241 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 98,6 mg (0,289 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 28 mg (17% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,23 (m, 6H), 1,41 (mc, 2H), 2,01-2,40 (m, 12H), 2,51-2,65 (m, 4H), 2,92 (mc, 4H), 3,07-3,16 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 6,68-6,75 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 107

8-(3-Hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



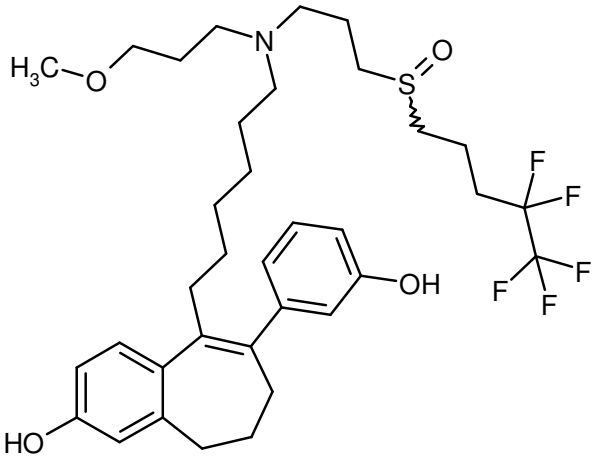
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,241 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 102,7 mg (0,289 mmol) de 3-metoxi-*N*-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 51 mg (30% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,96-1,23 (m, 6H), 1,48 (mc, 2H), 1,86 (mc, 2H), 2,02-2,42 (m, 12H), 2,56 (mc, 2H), 2,66 (mc, 2H), 2,94 (mc, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,10-3,18 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 6,68-6,75 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20 (t, 1H).

Ejemplo 108

8-(3-Hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



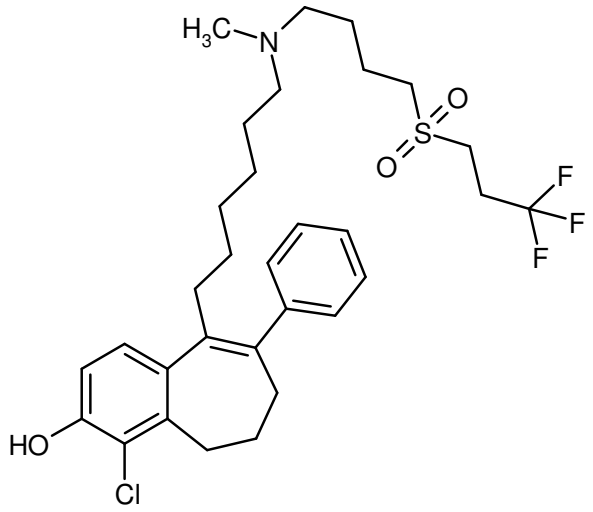
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,36 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 147,1 mg (0,43 mmol) de 3-metoxi-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11.

El material se purificó mediante HPLC método 11. Se aislaron 50 mg (20% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,96-1,35 (m, 8H), 1,71 (mc, 2H), 1,88-2,44 (m, 14H), 2,51-2,67 (m, 6H), 2,69-2,90 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 6,67-6,79 (m, 5H), 7,11-7,22 (m, 2H).

Ejemplo 109

4-Cloro-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

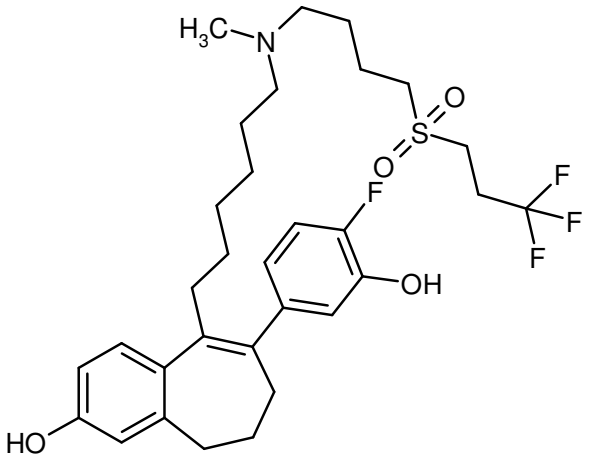


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,35 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-cloro-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 102,6 mg (0,41 mmol) de *N*-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 75 mg (36% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,05-1,26 (m, 6H), 1,43 (mc, 2H), 1,81 (quin, 2H), 1,93 (quin, 2H), 2,03-2,17 (m, 4H), 2,38 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,52 (mc, 2H), 2,60-2,74 (m, 4H), 2,89 (mc, 2H), 3,11 (mc, 2H), 3,20 (mc, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 110

8-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

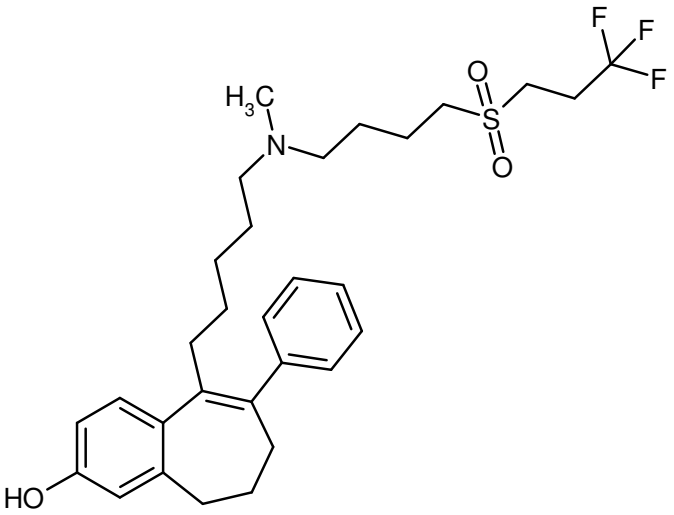


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,30 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 89,0 mg (0,36 mmol) de *N*-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 82 mg (46% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ = 1,08-1,27 (m, 6H), 1,48 (mc, 2H), 1,74-1,91 (m, 4H), 1,98-2,13 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,55-2,81 (m, 9H), 2,91 (mc, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 6,60-6,69 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H).

Ejemplo 111

9-[5-(Metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

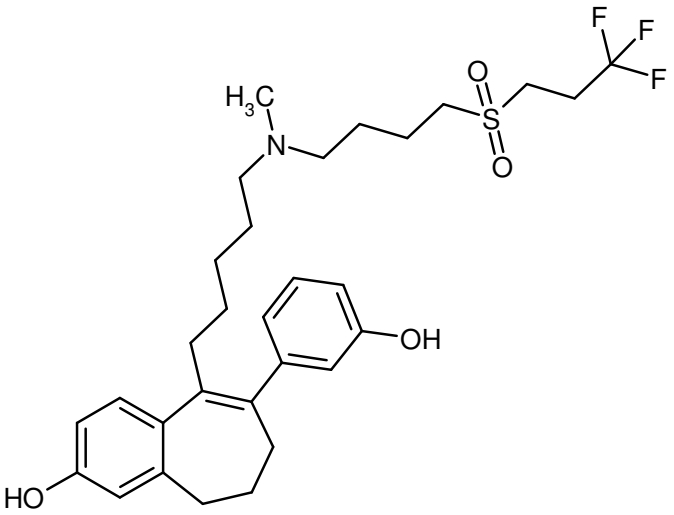


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,34 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 100,1 mg (0,40 mmol) de *N*-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 115 mg (62% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,10 (quin, 2H), 1,22 (quin, 2H), 1,39 (mc, 2H), 1,75 (quin, 2H), 1,88 (quin, 2H), 2,04-2,16 (m, 4H), 2,33-2,49 (m, 7H), 2,54-2,73 (m, 6H), 3,07 (mc, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 6,69-6,76 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,35 (t, 2H).

Ejemplo 112

8-(3-Hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

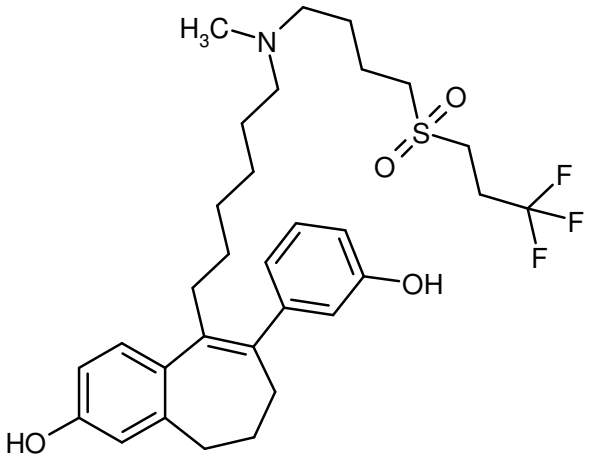


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,32 mmol) de 9-(5-bromopentil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 96,1 mg (0,39 mmol) de *N*-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 100 mg (54% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ = 1,14-1,32 (m, 4H), 1,46 (mc, 2H), 1,74-1,90 (m, 4H), 2,00-2,15 (m, 4H), 2,43 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,63-2,84 (m, 7H), 2,92-2,98 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 6,63-6,71 (m, 5H), 7,11-7,18 (m, 2H).

Ejemplo 113

8-(3-Hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

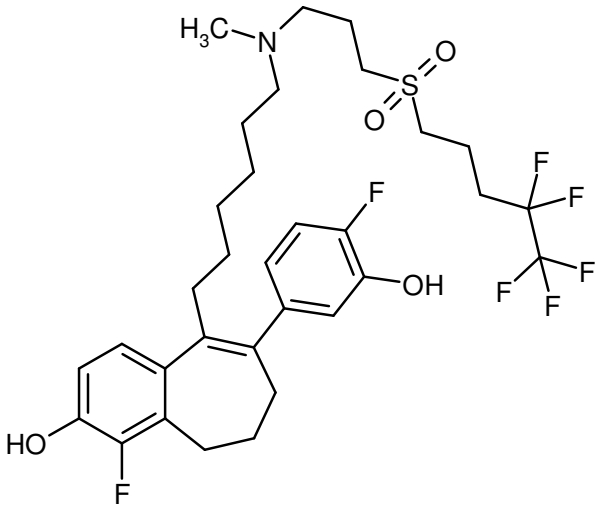


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,31 mmol) de 9-(6-bromohexil)-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 92,9 mg (0,38 mmol) de *N*-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 120 mg (66% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ = 1,09-1,28 (m, 6H), 1,49 (mc, 2H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,00-2,14 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,64-2,77 (m, 5H), 2,82 (mc, 2H), 2,96 (mc, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,36 (mc, 2H), 6,63-6,69 (m, 5H), 7,10-7,17 (m, 2H).

Ejemplo 114

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



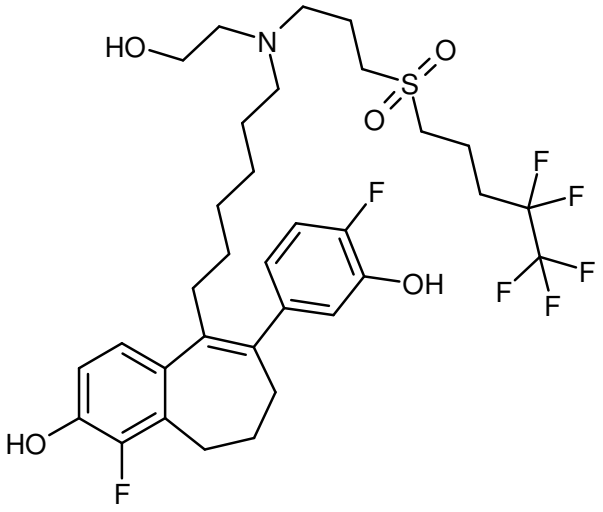
Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 102,8 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 24,4 mg (13% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,28 (m, 6H), 1,47 (m, 2H), 2,01-2,38 (m, 12H), 2,39-2,49 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,10-3,20 (m, 4H), 6,65 (ddd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H).

Ejemplo 115

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



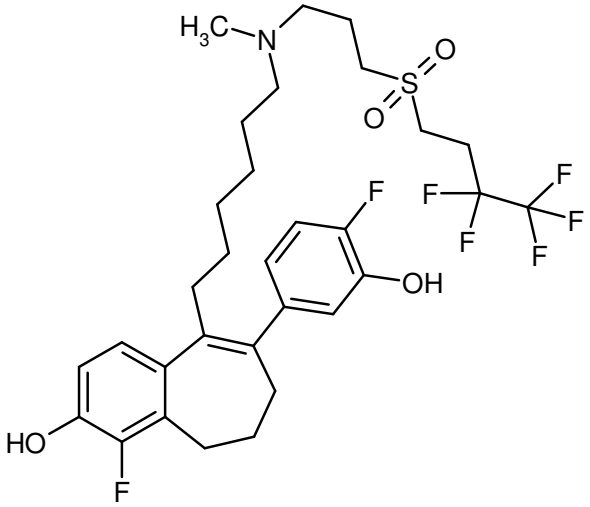
Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 113,1 mg (0,35 mmol) de 2-({3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)etanol de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 3,5 mg (2% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,01-1,27 (m, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,98-2,39 (m, 12H), 2,45 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 3,04-3,15 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 6,67 (ddd, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H).

Ejemplo 116

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-

pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



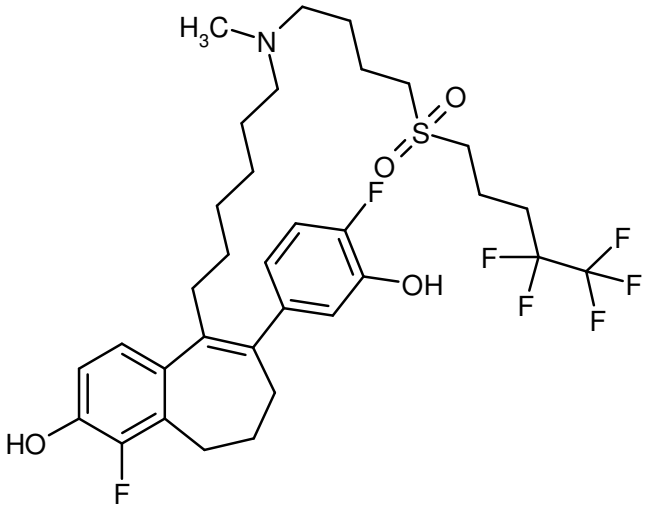
Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 97,9 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 25,2 mg (13% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,28 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 2,01-2,15 (m, 4H), 2,20-2,36 (m, 4H), 2,45-2,56 (m, 5H), 2,57-2,76 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 3,21-3,34 (m, 4H), 6,64 (ddd, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H).

Ejemplo 117

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-

[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

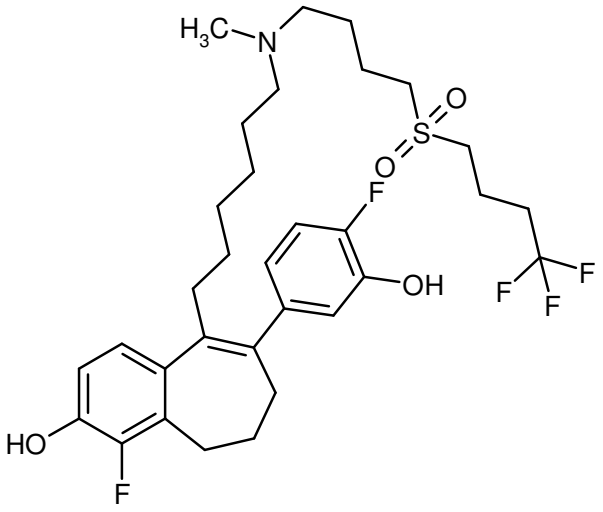


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 107,6 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 25,3 mg (13% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,99-1,28 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,79-2,12 (m, 8H), 2,14-2,38 (m, 6H), 2,43-2,56 (m, 5H), 2,63-2,77 (m, 4H), 3,08-3,16 (m, 4H), 6,62 (ddd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H).

Ejemplo 118

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

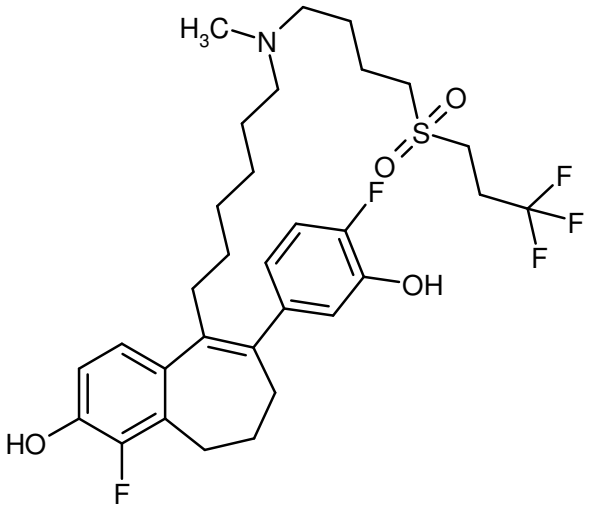


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 90,3 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 41,9 mg (23% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06 (m, 2H), 1,13-1,26 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 4H), 2,02-2,11 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,12 (t, 4H), 6,60 (ddd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H).

Ejemplo 119

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

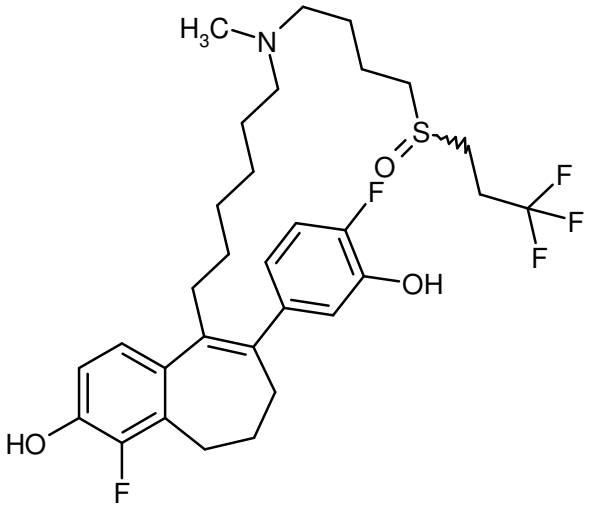


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 85,5 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 25,7 mg (14% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06 (m, 2H), 1,14-1,27 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,87-2,14 (m, 8H), 2,32 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,64-2,75 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 6,62 (ddd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H).

Ejemplo 120

4-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

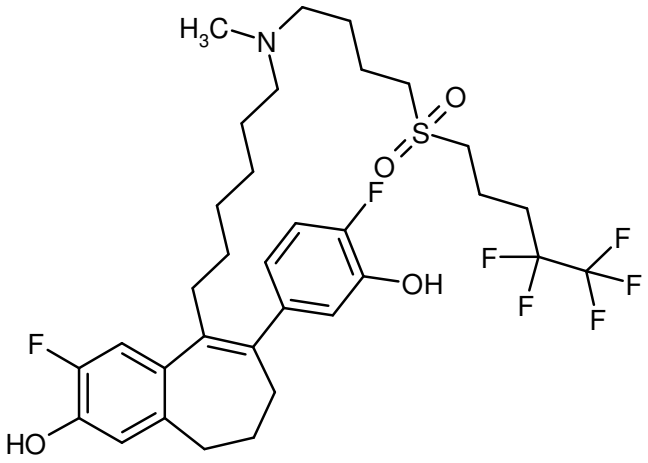


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 79,9 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 59,8 mg (35% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,06 (m, 2H), 1,12-1,26 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,80-1,96 (m, 4H), 2,01-2,13 (m, 4H), 2,32 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,58-2,99 (m, 10H), 6,60 (ddd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H).

Ejemplo 121

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

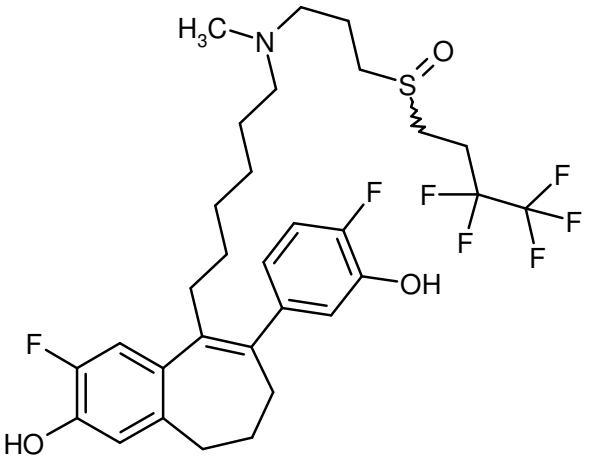


Se hicieron reaccionar 120 mg (0,27 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 115,9 mg (0,37 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 44,8 mg (25% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,21 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,80-2,12 (m, 8H), 2,14-2,38 (m, 6H), 2,42-2,60 (m, 7H), 2,76 (m, 2H), 3,12 (t, 4H), 6,60 (ddd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H).

Ejemplo 122

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

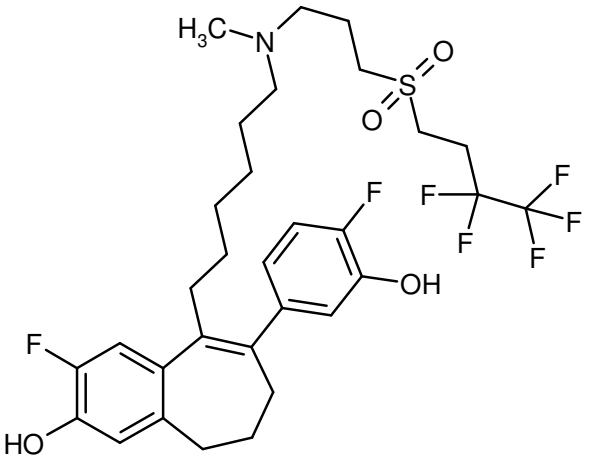


Se hicieron reaccionar 120 mg (0,27 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 85,3 mg (0,32 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 20,3 mg (12% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,99-1,26 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 1,98-2,17 (m, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 5H), 2,48-2,75 (m, 6H), 2,82-3,07 (m, 4H), 6,62 (ddd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 123

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

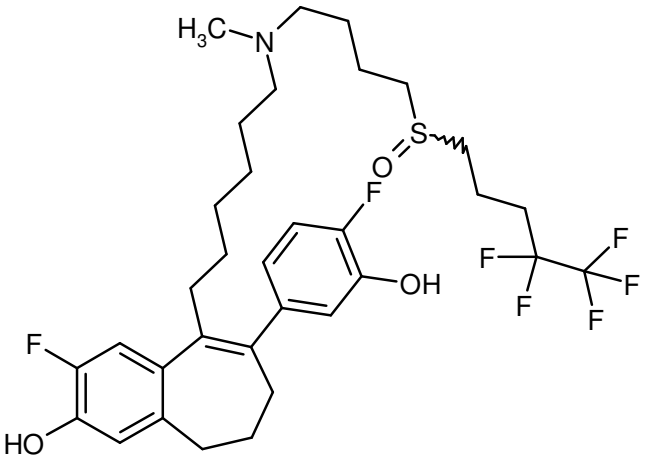


Se hicieron reaccionar 120 mg (0,27 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 90,4 mg (0,32 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 43,5 mg (25% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,22 (m, 6H), 1,47 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 4H), 2,18-2,31 (m, 4H), 2,44-2,75 (m, 9H), 2,86 (t, 2H), 3,20-3,33 (m, 4H), 6,62 (ddd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 124

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

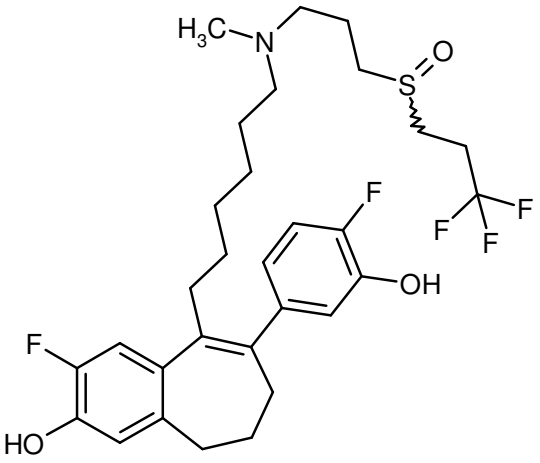


Se hicieron reaccionar 120 mg (0,27 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 94,2 mg (0,32 mmol) de *N*-metil-4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 50,3 mg (28% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,99-1,23 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,74-1,96 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 4H), 2,11-2,35 (m, 6H), 2,41-2,58 (m, 7H), 2,61-2,90 (m, 6H), 6,59 (ddd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,92-7,05 (m, 2H).

Ejemplo 125

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

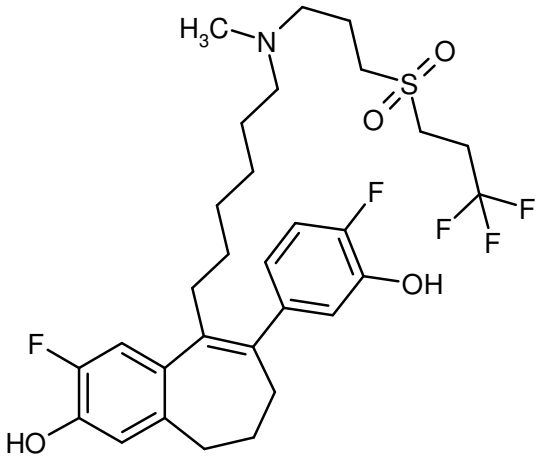


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 75,1 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 25,7 mg (15% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,29 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 6H), 2,23-2,41 (m, 7H), 2,52-2,72 (m, 6H), 2,82-2,98 (m, 4H), 6,63 (ddd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 126

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



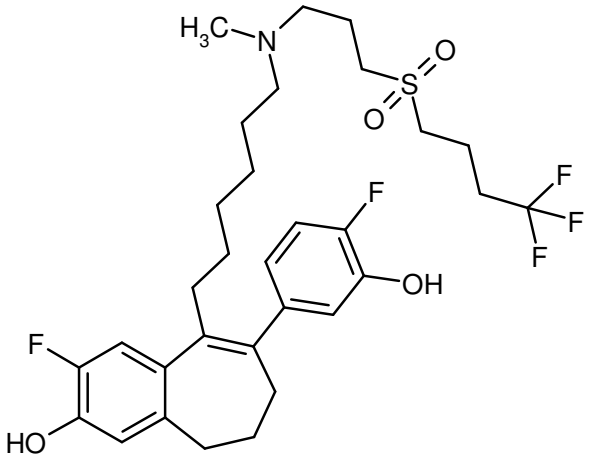
Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 80,6 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 36,2 mg (21% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,27 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,15-2,32 (m, 4H), 2,38-2,60 (m, 7H), 2,62-2,84 (m, 4H), 3,17-3,31 (m, 4H), 6,64 (ddd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 127

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-

6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

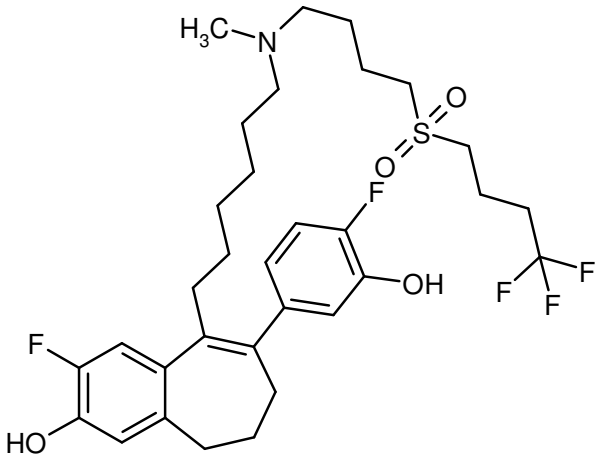


Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 85,5 mg (0,35 mmol) de *N*-metil-3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 31,8 mg (18% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,26 (m, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,98-2,41 (m, 12H), 2,43-2,58 (m, 7H), 2,80 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 4H), 6,62 (ddd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 128

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

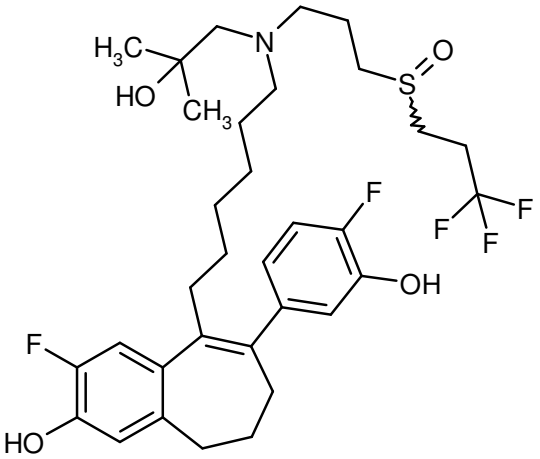


Se hicieron reaccionar 140 mg (0,31 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 97,3 mg (0,37 mmol) de *N*-metil-4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC (XBridge C18, 5µ, 100 x 30 mm, 50 ml/min, fase móvil: agua con 0,1% ácido fórmico-acetonitrilo 90:10, 0-1 minuto; 90:10 -> 1:99, 1-7,5 minutos; 1:99, 7,5-10 minutos). El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se aislaron 12,4 mg (6% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,35 (m, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,70-1,99 (m, 4H), 2,00-2,41 (m, 15H), 2,45-2,58 (m, 4H), 3,02-3,12 (m, 4H), 6,63 (ddd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,95-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 129

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

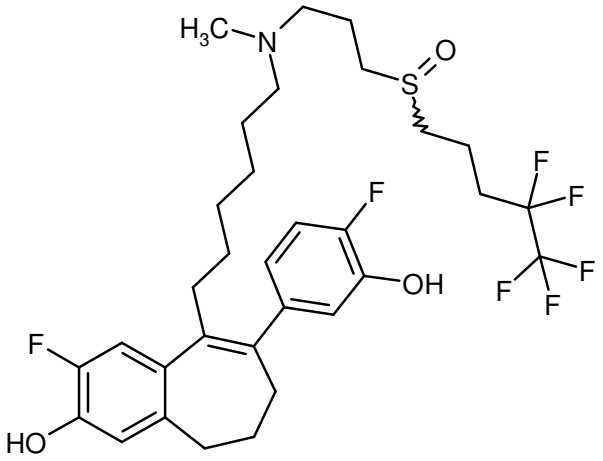


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,33 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 128,1 mg (0,47 mmol) de 2-metil-1-({3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento 11 a lo largo de 40 horas. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 4,6 mg (2% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 1,00-1,37 (m, 14H), 1,90-2,16 (m, 6H), 2,29-2,47 (m, 6H), 2,53-2,97 (m, 10H), 6,63 (ddd, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 6,97-7,06 (m, 2H).

Ejemplo 130

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



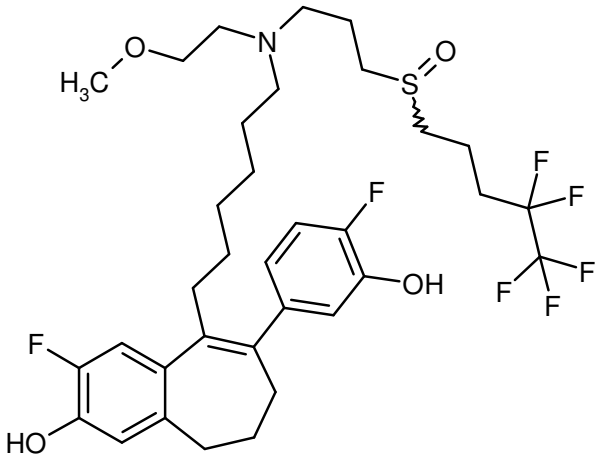
Se hicieron reaccionar 130 mg (0,29 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 111,0 mg (0,40 mmol) de *N*-metil-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 53 mg (28% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,99-1,25 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,97-2,35 (m, 12H), 2,37-2,56 (m, 7H), 2,68-2,91 (m, 6H), 6,60 (ddd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,93-7,05 (m, 2H).

Ejemplo 131

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-

metoxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:

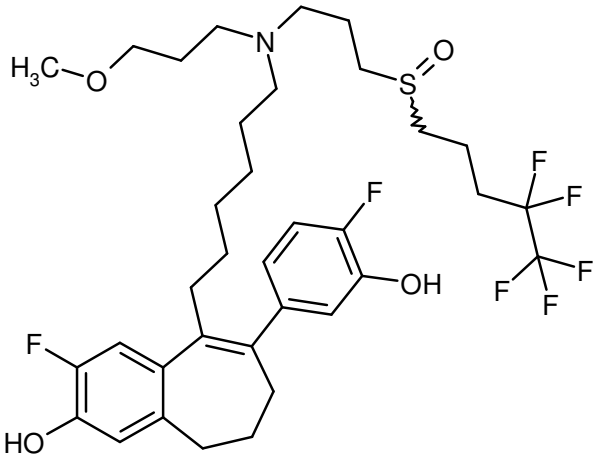


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,33 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 129,7 mg (0,40 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11 a lo largo de 40 horas. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 3,7 mg (2% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,27 (m, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,92-2,37 (m, 12H), 2,47 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,68-2,92 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 6,61 (ddd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H).

Ejemplo 132

2-Fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol:



Se hicieron reaccionar 150 mg (0,33 mmol) de 9-(6-bromohexil)-2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol con 135,3 mg (0,40 mmol) de 3-metoxi-*N*-{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}propan-1-amina de acuerdo con el Procedimiento 11 a lo largo de 40 horas. El material se purificó mediante HPLC método 12. Se aislaron 15 mg (6% del rendimiento teórico) de producto.

^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-d_1): δ = 0,98-1,25 (m, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,96-2,38 (m, 12H), 2,43-2,59 (m, 4H), 2,67-2,91 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 6,60 (ddd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H).

Ejemplos biológicos

Abreviaturas y acrónimos:

ER	receptor de estrógeno
E2	17ß-estradiol
SERM	modulador selectivo del receptor de estrógeno
d	día
OVX	animales ovariectomizados

Examen farmacológico *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención

Ejemplo 133 (efecto sobre la estabilidad de la proteína ERα):

Además de inhibir la actividad de transcripción del ER, los antiestrógenos afectan el nivel de expresión del ER en los tejidos blanco por estimulación de la degradación proteolítica del ER. En comparación con un complejo de ER-E2, el ER unido en un complejo con el antiestrógeno puro fulvestrant tiene una vida media sustancialmente más corta. A la inversa, la estabilidad del ER mejora con el SERM tamoxifeno, de modo que hay una estabilización global del ER. No obstante, cabe suponer que la capacidad de los antiestrógenos puros y determinados SERM para inducir la degradación del ER contribuye significativamente en la acción global de los compuestos. Los compuestos que

tienen una propiedad desestabilizante, pero que al mismo tiempo presentan las cualidades agonistas específicas de tejido deseadas, por ejemplo la protección ósea, deberían presentar en general un perfil farmacológico superior, ya que tienen un menor potencial de efectos secundarios, tal como la estimulación del endometrio.

Se analizó el efecto de los compuestos farmacológicos reivindicados sobre la estabilidad del ER en células de cáncer de mama T47D (véase la Tabla 1, columna con el encabezado *Destabilización normalizada del ER* [%]). Estas células expresan al ER en una forma funcional. Las células se incuban durante 24 horas con los compuestos reivindicados a una concentración de 1 µM. Después de lisar las células, se determinó el contenido de proteína ER mediante un ELISA. A efectos comparativos, se usó un tratamiento con el desestabilizante completo fulvestrant (0% de ER), el estabilizante tamoxifeno (100% de ER) y el medio de control (aproximadamente 30% de ER). Los compuestos con un contenido de ER por debajo del 30% se clasifican como desestabilizantes.

Como se describió antes, se investigó la acción de las sustancias farmacológicas reivindicadas sobre la estabilidad de la proteína ERα (véase la Tabla 1). Las

sustancias farmacológicas presentan, sobre la mayor parte del rango estructural reivindicado, una acción desestabilizante sobre el contenido de ERα (contenido relativo remanente de ERα menor o igual al 30%).

Tabla 1

Ej.	**Destabilización normalizada del ER [%]**	**Ej.**	**Destabilización normalizada del ER [%]**	**Ej.**	**Destabilización normalizada del ER [%]**
1	6	45	4	89	0
2	4	46	5	90	6
3	4	47	4	91	
4	7	48	6	92	0
5	14	49	1	93	
6	0	50	0	94	62
7	−1	51	26	95	
8	1	52	10	96	31
9	0	53	25	97	13
10		54	25	98	32
11		55	72	99	
12	0	56	86	100	30
13	−1	57	18	101	2
14	6	58	8	102	10
15	3	59	69	103	0

16	9	60	81	104	5
17	6	61	23	105	
18	13	62	16	106	
19	15	63	0	107	
20	4	64	0	108	3
21	10	65	116	109	14
22	3	66		110	5
23	6	67	4	111	23
24	18	68	2	112	21
25	−3	69	4	113	8
26	1	70	1	114	4
27	2	71		115	
28	4	72	1	116	10
29	2	73		117	3
30	1	74	−2	118	2
31	2	75		119	9
32	4	76	65	120	8
33	6	77		121	4
34	6	78		122	16
35	11	79		123	16
36	5	80		124	5
37	0	81		125	59
38	3	82	13	126	24
39	5	83	13	127	20
40	8	84	2	128	6

41	6	85	1	129	20
42	7	86	6	130	6
43	4	87	0	131	0
44	3	88	2	132	5

Ejemplo 134 (acción antiestrogénica en las células MVLN):

Se investigó la acción antiestrogénica de los compuestos farmacológicos reivindicados en las denominadas células MVLN *in vitro*. Las células MVLN derivan de las células de cáncer de mama MCF7 que responden a hormonas que son conocidas por el especialista en el arte. Estas células MVLN expresan, junto con el receptor de estrógeno (ER) funcional, una construcción informante, que bajo activación del ER expresa luciferasa. La determinación de la actividad de la luciferasa inducida permite una conclusión directa sobre las propiedades estrogénicas de las sustancias. Para investigar las propiedades antiestrogénicas de los compuestos farmacológicos, se los investigó en la presencia de estrógeno por su potencial para inhibir la señal de luciferasa inducida por estradiol.

Las sustancias farmacológicas de prueba reivindicadas se investigaron en células MVLN por su potencial antiestrogénico, como se describirá (véase la Tabla 2). Estos compuestos presentan, sobre todo el

rango estructural, una elevada potencia (valores de IC_{50} menores que 0,3 µM) y primariamente aún valores de IC_{50} nanomolares de dos dígitos o de un solo dígito para la inhibición de la actividad luciferasa inducida por estradiol.

Tabla 2

Ej.	**Acción antiestrogénica *in vitro*: Antagonismo de transactivación de MVLN, IC50 (nM)**	**Ej.**	**Acción antiestrogénica *in vitro*: Antagonismo de transactivación de MVLN, IC50 (nM)**
1	37	67	3
2	8	68	5
3	15	69	6
4	3	70	2
5	5	71	13
6	4	72	4
7	5	73	17
8	8	74	3
9	8	75	14
10	2	76	23
11	4	77	61
12	2	78	11
13	3	79	9
14	2	80	9
15	3	81	39

16	2	82	9
17	4	83	7
18	2	84	31
19	5	85	40
20	2	86	1
21	5	87	1
22	17	88	1
23	2	89	2
24	13	90	2
25	24	91	3
26	1	92	1
27	1	93	1
28	2	94	9
29	3	95	7
30	2	96	5
31	3	97	2
32	3	98	3
33	6	99	8
34	5	100	3
35	11	101	3
36	3	102	32
37	1	103	26
38	2	104	25
39	146	105	2
40	27	106	1

41	110	107	3
42	7	108	2
43	8	109	87
44	7	110	5
45	65	111	250
46	14	112	45
47	34	113	2
48		114	20
49	3	115	12
50	7	116	34
51	2	117	11
52	1	118	9
53	2	119	7
54	2	120	5
55	2	121	7
56	3	122	6
57	5	123	11
58	3	124	6
59	10	125	16
60	26	126	32
61	9	127	6
62	12	128	5
63	9	129	4
64	5	130	5
65	6	131	2

66	5	132	5

La conveniencia de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de endometriosis se puede demostrar en los siguientes modelos en animales: Se investigó linfluencia de los compuestos de acuerdo con la invención sobre el útero en la prueba de crecimiento del útero (acción estrogénica) y en la prueba de anti-crecimiento del útero test (antiestrogénica acción), ambas realizadas en ratas.

Ejemplo 135 (prueba de anti-crecimiento del útero en rata adulta)

Se puede utilizar el útero de ratas estrógeno-sustituidas como un modelo de prueba para detectar la acción directa de sustancias con propiedades antiestrogénicas. El parámetro de acción estrogénica es el crecimiento del útero inducido por estradiol en ratas, que es inhibido por la administración simultánea de una sustancia con acción antiestrogénica.

Los animales experimentales (n = 5-6 animales/grupo) fueron ovariectomizados antes de comenzar la prueba, para descartar la influencia de los estrógenos endógenos. Después de una fase de 6 a 10 días, se administran las sustancias de prueba por vía s.c. durante 3 días consecutivos (d1-d3) en combinación con una dosis de sustitución de 1,5 µg/kg/día de 17β-

estradiol. El 17β-estradiol administrado sólo sirve como control positivo, y los excipientes sirven como control negativo. Los animales son sacrificados el día 4 (d4) y se retiran los úteros y las vaginas y luego se pesan. El peso de los órganos es convertido en mg/100 g de peso corporal, luego se calcula el valor promedio y la deviación estándar para cada dosificación. La inhibición del crecimiento de útero o vagina inducida por 17β-estradiol se muestra como el porcentaje de inhibición.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan en gran medida una inhibición muy pronunciada del crecimiento del útero inducido por el 17β-estradiol.

Los compuestos de acuerdo con la invención son entonces superiores en el sentido de la presente invención, con respecto a su acción sobre el útero, a los compuestos del arte anterior, por cuanto tienen una menor acción estrogénica, si alguna, sobre este órgano.

Las sustancias reivindicadas seleccionadas se investigaron en ratas hembra adultas, como se describe, por su acción inhibidora, antiestrogénica, sobre el peso del útero. A la dosificación usada, las sustancias presentan una marcada acción antiestrogénica *in vivo* (Tabla 3 y Tabla 4).

Tabla 3

Ejemplo	**% de actividad antiestrogénica *in vivo* a una dosis de 0,3 mg/kg (rata)**
2	51
6	22
7	31
13	79
19	38
21	37
23	77
24	14
27	80
29	61
37	59
38	57
44	32
49	72
51	62
56	33
58	88
64	85
102	24

Tabla 4

Ejemplo	**% de actividad antiestrogénica *in vivo* a una dosis de 1 mg/kg (rata)**
1	65
2	94
3	64
6	64
46	31

Ejemplo 136 (estimulación de la síntesis de estrógenos en ovario):

El uso clínico tanto de los antiestrógenos puros como de los diversos SERM en el tratamiento de mujeres premenopáusicas está limitado debido a su propiedad de estimular los ovarios por activación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal (eje HPG), que conduce al aumento de los niveles periféricos de estradiol (Palomba, S., Orio, F., Jr., Morelli, M., Russo, T., Pellicano, M., Zupi, E., Lombardi, G., Nappi, C., Panici, P. L., y Zullo, F. (2002), *Raloxifene administration in premenopausal women with uterine*

leiomyomas:a pilot study, *J Clin Endocrinol Metab 87*, 3603-3608). Esta estimulación del eje HPG está asociada con la penetración de la barrera hemato-encefálica y la penetración en el cerebro. Con el fin de investigar las propiedades estimulantes de los ovarios de los compuestos farmacológicos reivindicados, se trataron ratas adulta hormonalmente intactas con las sustancias diariamente por un período de 10 días. El punto final del estudio es el cociente de los valores periféricos de estradiol después y antes del tratamiento.

En comparación con los antiestrógenos puros y los clásicos SERM, tal como el raloxifeno o el bazedoxifeno, los compuestos farmacológicos reivindicados seleccionados presentan una estimulación marcadamente menor del eje HPG a dosificaciones iguales. Por ello es que presentan propiedades superiores en el uso clínico en mujeres premenopáusicas.

Las sustancias farmacológicas reivindicadas seleccionadas se investigaron como se describe por su acción estimulante del eje HPG o la síntesis de estradiol en ovario. Las sustancias seleccionadas presentan una estimulación marcadamente menor de los ovarios que el compuesto control raloxifeno a dosificaciones iguales (véase la Tabla 5).

Tabla 5

Ejemplo	**Estimulación de la síntesis de estrógenos en ovario: factor a una dosis de 3 mg/kg de rata**
2	1,8
38	1,7
27	2,4
29	1,1
7	1,8
Clorhidrato de raloxifeno	3,1

Ejemplo 137 (biodisponibilidad en ratas)

La determinación de la biodisponibilidad después de una aplicación intragástrica de las sustancias de prueba se llevó a cabo ratas hembra no anestesiadas con un peso corporal entre por lo menos 0,2 kg y como máximo 0,25 kg. Para ello, las sustancias de prueba se aplicaron en una forma disuelta para ambas aplicaciones intravenosa e intragástrica, en donde se usaron solubilizantes compatibles, tales como PEG400 y/o etanol, en una cantidad compatible.

a) Administración intravenosa

Las sustancias de prueba se administraron a una dosis de 0,5–1 mg/kg como una infusión rápida sobre un período de 15 minutos. Se tomaron muestras de sangre, de aproximadamente 150 µl, con un catéter por la vena yugular en los puntos de tiempo de 2 min, 8 min, 15 min (infusión) y 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 después de terminar la infusión. Se agregó litio-heparina como anticoagulante a las muestras de sangre y se guardaron en un refrigerador hasta su uso en un procesamiento adicional. Después de centrifugar las muestras durante 15 min a 3000 rpm, se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (plasma) y se precipitó por adición de 400 µl de acetonitrilo frío o metanol (absoluto). Las muestras precipitadas se descongelaron a –20°C durante la noche, luego se volvieron a centrifugar a 3000 rpm durante 15 min, antes de separar 150 µl del sobrenadante claro para determinar la concentración. En el análisis se empleó un sistema de HPLC Agilent 1200 acoplado con detección por LCMS/MS.

Cálculo de los parámetros PK (usando un software de cálculo de PK, por ejemplo WinNonLin®): CLplasma: depuración total del plasma de la sustancia de prueba (en l*kg/h); CLsangre: depuración total de sangre de la sustancia de prueba (en l*kg/h), donde (CLsangre =

CLplasma*C_p/C_b); Vss: volumen de distribución en estado estable aparente (en l/kg); t1/2: vida media en un intervalo especificado (aquí: t1/2 terminal, en h); AUCnorm: área bajo el perfil de concentración en plasma–tiempo desde el punto de tiempo cero extrapolado al infinito dividido por la dosis normalizada para el peso corporal (en kg*l/h); AUC(0–tn)norm: área integrada bajo el perfil de concentración en plasma–tiempo desde el punto de tiempo cero hasta el último punto de tiempo en el cual la concentración en plasma era medible, dividido por la dosis normalizada para el peso corporal (en kg*l/h); Cmáx: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma (en µg/l); Cmáx,norm: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma dividida por la dosis normalizada para el peso corporal (en kg/l); Cb/Cp: relación de la distribución de la concentración de sangre a plasma.

b) Administración intragástrica:

Las sustancias de prueba fueron administradas a ratas hembra en ayuno a una dosis de 2 – 5 mg/kg por vía intragástrica como un bolo usando un tubo de alimentación. Se tomaron muestras de sangre, de aproximadamente 150 µl, con un catéter por la vena yugular en los puntos de tiempo de 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. Se agregó litio-heparina como anticoagulante a las muestras de sangre y se guardaron en un refrigerador hasta su uso en un procesamiento adicional. Después de centrifugar las muestras durante 15 min a 3000 rpm, se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (plasma) y se precipitó por adición de 400 µl de acetonitrilo frío o metanol (absoluto). Las muestras precipitadas se descongelaron a -20°C durante la noche, luego se volvieron a centrifugar a 3000 rpm durante 15 min, antes de tomar 150 µl del sobrenadante claro para determinar la concentración. En análisis se llevó a cabo usando un sistema de HPLC Agilent 1200 acoplado con detección por LCMS/MS.

Cálculo de los parámetros PK (usando un software de cálculo de PK, por ejemplo WinNonLin®):

AUC_{norm}: área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde el punto de tiempo cero extrapolado al infinito dividido por la dosis normalizada para el peso corporal (en kg*l/h). $AUC_{(0-tn)norm}$: área integrada bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde el punto de tiempo cero hasta el último punto de tiempo en el cual la concentración en plasma era medible, dividido por la dosis normalizada para el peso corporal (en kg*l/h). $C_{máx}$: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma (en µg/l). Cmáx,norm:

concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma dividido por la dosis normalizada para el peso corporal (en kg/l). $t_{1/2}$: vida media dentro de un intervalo especificado (aquí: $t_{1/2}$ terminal, en h). $F_{obs\%}$: biodisponibilidad oral observada, $AUC_{(0-tn)norm}$ después de la administración i.g. dividido por $AUC_{(0-tn)norm}$ después de la administración i.v.. $T_{máx}$: punto de tiempo en el cual se mide la concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas. Los compuestos reivindicados se pueden administrar como una tableta. Una composición posible para tales tabletas puede tomar las siguientes formas:

Tableta:

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de la tableta, 212 mg; diámetro, 8 mm; radio de curvatura, 12 mm.

Producción:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (p/p) de PVP en agua. Después de secar los gránulos, se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se compacta con una prensa para tabletas comercial (véase las indicaciones previas por el formato de las tabletas). Se usó una fuerza compresora de 15 kN como un valor tentativo para la compactación.

La receta, los ingredientes, la cantidad de sustancia y la manera de su preparación pueden diferir todos de esta descripción.

Los compuestos reivindicados también se pueden administrar como una suspensión para una aplicación oral. Una composición posible para tales tabletas puede tomar las siguientes formas:

Suspensión para una administración oral

Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantán de FMC, Pennsilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis de individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención es equivalente a 10 ml de suspensión oral.

Producción:

Se suspende el Rhodigel en etanol y se agrega el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. El agua se agrega bajo agitación. La mezcla se agita por aproximadamente 6 hs hasta que termina de hincharse el Rhodigel.

La receta, los ingredientes, la cantidad de sustancia y la manera de su preparación pueden diferir todos de esta descripción.

Los compuestos reivindicados también se pueden administrar como una solución para una aplicación oral. Una composición posible para tales tabletas puede tomar las siguientes formas:

Solución para una administración oral

Composición:

500 mg del compuesto del ejemplo 1, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención es equivalente a 20 mg de solución oral.

Producción:

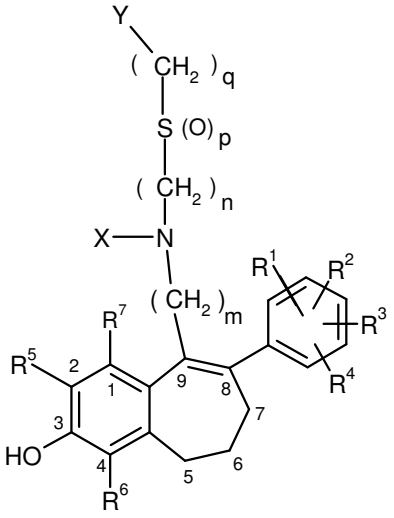
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La agitación coninúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

La receta, los ingredientes, la cantidad de sustancia y la manera de su preparación pueden diferir

todos de esta descripción.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

en donde

R^1, R^2, R^3 y R^4	en forma independiente entre sí representan hidrógeno, hidroxi, alcoxi, nitrilo, alquilsulfonilo o representan el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno o – con la condición de que uno o más de los otros sustituyentes representan hidroxi, alcoxi, nitrilo o alquilsulfonilo – en forma independiente entre sí representan flúor
R^5, R^6 y R^7	en forma independiente entre sí

representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo o nitrilo,

X representa hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, C_3–C_6–alquenilo o C_3–C_6–alquinilo que están opcionalmente monosustituidos o polisustituidos con halógeno, hidroxi, –CN o deuterio,

Y representa C_1–C_4–alquilo perfluorado o parcialmente fluorado o C_3–C_8–cicloalquilo perfluorado o parcialmente fluorado,

m representa 4, 5, 6 o 7,

n representa 2, 3, 4, 5, 6 o 7,

p representa 0, 1 o 2 y

q representa 1, 2, 3 o 4,

y sales, solvatos o solvatos de las sales del mismo, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R^1, R^2, R^3 y R^4 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo o representan el reemplazo de un

grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno o

– con la condición de que uno o más de los otros sustituyentes representan hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo – en forma independiente entre sí representan flúor,

R^5 y R^6 en forma independiente entre sí representan hidrógeno, cloro o flúor,

R^7 representa hidrógeno,

X representa hidrógeno o representa C_1–C_4–alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi,

Y representa $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CF_2CF_2CF_3$ o $-CF(CF_3)_2$,

m representa 5 o 6,

n representa 3, 4, 5 o 6,

p representa 0, 1 o 2 y

q representa 2, 3 o 4,

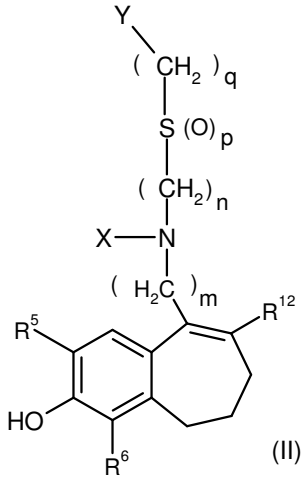
y sales, solvatos o solvatos de las sales del mismo, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde

R^1 y R^2	representan hidrógeno y
o bien	
R^3	representa hidrógeno y
R^4	representa hidrógeno, hidroxi, nitrilo, metilsulfonilo o representa el reemplazo de un grupo CH en el anillo aromático por un átomo de nitrógeno
o bien	
R^3	representa flúor y
R^4	representa hidroxi, nitrilo o metilsulfonilo,
R^5 y R^6	representan hidrógeno, cloro o flúor, pero no representan ambos cloro y no representan ambos flúor
X	representa C_1–C_4–alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o metoxi,
Y	representa $-CF_3$ o $-C_2F_5$,
m	representa 5 o 6,
n	representa 3, 4, 5 o 6,
p	representa 0, 1 o 2 y
q	representa 2 o 3,

y sales, solvatos o solvatos de las sales del mismo, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de la fórmula (II)



(II)

en donde

R^{12} representa fenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxfenilo, 4-fluoro-3-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-cianofenilo o 3-piridilo,

R^5 y R^6 representan hidrógeno o flúor, pero no representan ambos flúor o – si R^5 representa hidrógeno – R^6 representa cloro,

X representa metilo, etilo, metoxietilo, metoxipropilo, hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo,

Y representa $-CF_3$ o $-C_2F_5$,

m representa 5 o 6,

n representa 3, 4, 5 o 6,

p representa 0, 1 o 2,

q representa 2 o 3,

y sales, solvatos o solvatos de las sales del mismo, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que tienen los siguientes nombres

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-{3-hidroxi-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-8-il}benzonitrilo

8-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-

(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-
[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-[(*RS*)-
(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfinil]pentil}amino)hexil]-
6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{5-
[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfonil]pentil}amino)hexil]-
6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-[(*RS*)-
(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfinil]hexil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{6-
[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentil)sulfonil]hexil}amino)hexil]-6,7-
dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol
8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-
[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-piridil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-mesilfenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-({3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-

trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-

fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{4-[(4,4,5,5,5-

pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-

(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[6-(etil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-

hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-hidroxipropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino]hexil}-8-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-metoxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-cloro-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

9-[5-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)pentil]-8-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[5-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)pentil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

8-(3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-

trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-hidroxietil){3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-

dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

4-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{4-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfonil]butil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-hidroxi-2-metilpropil){3-[(*RS*)-(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-[6-(metil{3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino)hexil]-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(2-metoxietil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol

2-fluoro-8-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-{6-[(3-

metoxipropil){3-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]propil}amino]hexil}-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-3-ol.

6. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

7. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

8. Un compuesto de la fórmula (I) definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un método de inducción de la ovulación, para inhibir la maduración de esperma, para aliviar los síntomas de la andropausia y la menopausia, es decir en una terapia de reemplazo hormonal masculino y femenino, en la prevención o la profilaxis y el tratamiento de trastornos que acompañan la dismenorrea, de un sangrado uterino disfuncional, acné, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, aterosclerosis, proliferación de células de la musculatura lisa arterial, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hipertensión pulmonar primaria, osteoporosis, pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas, en mujeres histerectomizadas o en

mujeres que fueron tratadas con agonistas o antagonistas de LHRH, artritis reumatoide, mal de Alzheimer, endometriosis, miomata, tumores dependientes de homonas, por ejemplo carcinoma de mama o de endometrio, esterilidad, enfermedades prostáticas, enfermedades benignas de mama, por ejemplo mastopatía, accidente cerebrovascular, mal de Alzheimer y otras enfermedades del sistema nervioso central que están asociadas con la muerte de neuronas.

9. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la preparación de un medicamento para inducir la ovulación, para inhibir la maduración de esperma, para aliviar los síntomas de la andropausia y la menopausia, es decir en una terapia de reemplazo hormonal masculino y femenino, en la prevención o la profilaxis y el tratamiento de trastornos que acompañan la dismenorrea, de un sangrado uterino disfuncional, acné, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, aterosclerosis, proliferación de células de la musculatura lisa arterial, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hipertensión pulmonar primaria, osteoporosis, pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas, en mujeres histerectomizadas o en mujeres que fueron tratadas con agonistas o

antagonistas de LHRH, artritis reumatoide, mal de Alzheimer, endometriosis, miomata, tumores dependientes de homonas, por ejemplo carcinoma de mama o de endometrio, esterilidad, enfermedades prostáticas, enfermedades benignas de mama, por ejemplo mastopatía, accidente cerebrovascular, mal de Alzheimer y otras enfermedades del sistema nervioso central que están asociadas con la muerte de neuronas.

10. Un medicamento que comprende un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con uno o más compuestos activos adicionales, en particular las combinaciones con inhibidores de aromatasa, inhibidores de 17beta HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), análogos de LHRH, antagonistas de LHRH, agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), andrógenos, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos (antagonistas), anticonceptivos orales, estrógenos, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógeno (MAP) e inhibidores de MAP quinasas quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2,) inhibidores de proteína quinasas B (PKBa/ß/γ; Akt1/2/3), inhibidores de fosfoinositida 3-quinasas (PI3K), inhibidores de quinasas dependientes

de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducida por hipoxia (inhibidores de HIF1alfa, activadores de prolilo hidroxilasas), inhibidoresde histona desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de prostaglandina F (FP) (PTGFR) y drogas antiinflamatorais no esteroides (NSAID) para el tratamiento de endometriosis.

11. Un medicamento que comprende un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

12. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 ú 11 para inducir la ovulación, para inhibir la maduración de esperma, para aliviar los síntomas de la andropausia y la menopausia, es decir en una terapia de reemplazo hormonal masculino y femenino, en la prevención o la profilaxis y el tratamiento de trastornos que acompañan la dismenorrea, de un sangrado uterino disfuncional, acné, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, aterosclerosis, proliferación de células de la musculatura lisa arterial, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hipertensión pulmonar primaria, osteoporosis, pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas, en mujeres histerectomizadas o en

mujeres que fueron tratadas con agonistas o antagonistas de LHRH, artritis reumatoide, mal de Alzheimer, endometriosis, miomata, tumores dependientes de homonas, por ejemplo carcinoma de mama o de endometrio, esterilidad, enfermedades prostáticas, enfermedades benignas de mama, por ejemplo mastopatía, accidente cerebrovascular, mal de Alzheimer y otras enfermedades del sistema nervioso central que están asociadas con la muerte de neuronas.

DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5*H*-BENZO[7]ANULENO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN A LOS MISMOS Y SU USO EN LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS

RESUMEN

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) y procesos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de trastornos de sangrado, osteoporosis, endometriosis, miomata, tumores dependientes de homonas, en terapias de reemplazo hormonal y en la anticoncepción.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 May 2014 (20.05.2014)

Applicant's or agent's file reference
BHC113062-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/074368

International filing date *(day/month/year)*
04 December 2012 (04.12.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
NUBBEMEYER, Reinhard
Wilhelmstr. 9
13467 Berlin
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
NUBBEMEYER, Reinhard
Moorweg 96
13509 Berlin
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Rochaix Thomas
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BHC113062-WO	**WEITERES VORGEHEN**	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2012/074368	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 04/12/2012	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 08/12/2011
Anmelder BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 08 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
   a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf
      [X] der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
      [ ] einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

   b. [ ] Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers,** die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6*bis*. (a)).

   c. [ ] Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2 in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann dieser Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**
   a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
      [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
   b. [ ] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/074368

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07C317/28 C07C317/32 C07C323/25 A61P5/32 A61P5/30
A61K31/10
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C A61P A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 2011/161101 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; WINTERMANTEL TIM [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; BOT) 29. Dezember 2011 (2011-12-29) das ganze Dokument	1-12
A	WO 2009/047343 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; PETERS OLAF [DE]; BOHL) 16. April 2009 (2009-04-16) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Januar 2013	22/01/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Tabanella, Stefania

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/074368

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011161101 A1	29-12-2011	AR 081671 A1	10-10-2012
		DE 102010030538 A1	29-12-2011
		TW 201204347 A	01-02-2012
		UY 33470 A	31-01-2012
		WO 2011161101 A1	29-12-2011
WO 2009047343 A1	16-04-2009	AR 071052 A1	26-05-2010
		CA 2700759 A1	16-04-2009
		EP 2048126 A1	15-04-2009
		EP 2200962 A1	30-06-2010
		JP 2011500538 A	06-01-2011
		TW 200927086 A	01-07-2009
		US 2009099250 A1	16-04-2009
		WO 2009047343 A1	16-04-2009