

(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
5. März 2015 (05.03.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/028409 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 207/08 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)
C07D 207/10 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/067957

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. August 2014 (25.08.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13181851.0 27. August 2013 (27.08.2013) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178,
13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: ZORN, Ludwig; Osianderweg 45 A, 13509
Berlin (DE). KOSEMUND, Dirk; Klutstr. 14, 12587
Berlin (DE). MÖLLER, Carsten; Gaillardstr. 14 C, 13187
Berlin (DE). IRLBACHER, Horst; Winsstr. 47, 10405
Berlin (DE). NUBBEMEYER, Reinhard; Moorweg 96,
13509 Berlin (DE). TER LAAK, Antonius; Hedwigstr.
11, 12159 Berlin (DE). BOTHE, Ulrich; Kavalierstr. 15,
13187 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein
(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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, SA, 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, ST,
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, KM, 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)

(54) Title: 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULENE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF,
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS COMPRISING THEM, AND THE USE THEREOF FOR PRODUCING
MEDICAMENTS

(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) and to methods for the preparation thereof,
to the use thereof for the treatment and/or prophylaxis of disorders, and to the use thereof for producing medicaments for the
treatment and/or prophylaxis of disorders, more particularly of bleeding disorders, osteoporosis, endometriosis, myomas, hormone-
dependent tumors, for hormone replacement therapy and for contraception.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft "Selective Estrogen Receptor Modulators"(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.



WO 2015/028409 A1

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

Die Erfindung betrifft „Selective Estrogen Receptor Modulators“ (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.

Der Östrogen Rezeptor (estrogen receptor – ER; bzw. seine beiden Subtypen der ER α und der ER β) gehören zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren. Der ER ist für die Vermittlung einer Vielzahl der weiblichen Geschlechts- bzw. Fertilitätsfunktionen verantwortlich (Handb. Exp. Pharmacol. 2012;(214):543-87. doi: 10.1007/978-3-642-30726-3_24; Pharmacology and clinical use of sex steroid hormone receptor modulators. Cleve A, Fritzemeier KH, Haendler B, Heinrich N, Möller C, Schwede W, Wintermantel T.). Die Beeinflussung der Funktion des ER durch synthetische Liganden, sei es Agonisten wie Ethinylestradiol, SERMs wie Raloxifen oder destabilisierende, reine Antagonisten wie z.B. Fulvestrant, kann zur Linderung der Symptome bzw. des Verlaufs diverser Erkrankungen führen (insbesondere von Blutungsbeschwerden, Osteoporose, Endometriose, Myomen, hormonabhängigen Tumoren, zur Hormonersatztherapie und zur Kontrazeption) (Handb. Exp. Pharmacol. 2012;(214):543-87. doi: 10.1007/978-3-642-30726-3_24; Pharmacology and clinical use of sex steroid hormone receptor modulators. Cleve A, Fritzemeier KH, Haendler B, Heinrich N, Möller C, Schwede W, Wintermantel T.).

Endometriose ist eine Östrogen-abhängige Erkrankung (Serdar E. Bulun, N Engl J Med 2009;360:268-79.). Verbindungen, die die Wirkung des Hormons Östrogen an seinen Rezeptoren inhibieren und die darüber hinaus den Östrogen-Rezeptor destabilisieren sind daher geeignet zur Behandlung dieser Erkrankung, da dieser zentrale Wirkmechanismus blockiert wird. Es ist dabei wichtig, dass der Abbau des Rezeptors nicht vollständig erfolgt, da solche Verbindungen verstärkt zu hypoöstrogenen Nebenwirkungen führen könnten (Aman U Buzdar; John FR Robertson, Ann Pharmacother 2006;40:1572-83.). SERM sind Verbindungen, die gewebeselektiv entweder eine antiöstrogene/ 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 Antiöstrogenen, die in

allen Geweben eine rein antagonistische, die Wirkung von Östrogenen inhibierende Wirkung haben und keine östrogene oder partiell östrogene Wirkung in einem Gewebe zeigen.

5 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.

10 Neben der Inhibition der transkriptionellen Aktivität des Östrogenrezeptors (ERs) beeinflussen Antiöstrogene das Expressionsniveau des ER in den Zielgeweben über eine Stimulation des proteolytischen Abbaus des ERs (siehe oben, Definition SERD). Im Vergleich mit einem ER-E2 Komplex hat der ER gebunden im Komplex mit dem reinen Antiöstrogen Fulvestrant eine substantiell kürzere Halbwertszeit. Im Gegenteil 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 Antiöstrogene und bestimmter SERMs die ER-Degradation zu induzieren
15 signifikant zur Gesamtwirkung der Verbindungen beiträgt. Verbindungen, die eine destabilisierende Eigenschaft zeigen, aber gleichzeitig die gewünschten gewebespezifischen agonistischen Qualitäten wie z.B. Knochenprotektion zeigen, sollten insgesamt ein überlegenes pharmakologisches Profil vorweisen, da sie ein geringeres Nebenwirkungspotential wie z.B. die Stimulation des Endometriums haben. Solche Liganden können besonders für ihren Einsatz in bestimmten Indikationsfeldern, wie z.B. dem Tamoxifen-resistenten Brustkrebs (Bazedoxifene exhibits antiestrogenic activity in animal
20 models of tamoxifen-resistant breast cancer: implications for treatment of advanced disease. Wardell SE, Nelson ER, Chao CA, McDonnell DP. Clin Cancer Res. 2013 May 1;19(9):2420-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3771. Epub 2013 Mar 27), der Endometriose, der Linderung von Blutungsbeschwerden, der Osteoporose oder von Uterusmyomen geeignet sein.

25 Bereits in der Vergangenheit wurden 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate (Benzocycloheptene) als SERMs beschrieben.

WO2012/084711 beschreibt eine neue Serie von N-substituierten Azetidinderivaten die als Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) geeignet sind.

30 In der WO 2009/047343 werden Benzocycloheptene als Östrogene und in der DE 19833786 Diphenylbenzocycloheptene mit antiöstrogenen Eigenschaften beschrieben.

Über weitere selektive Estrogen Receptor Modulatoren basierend auf einer Benzocyclohepten-Struktur wird in der WO 2003/016270 berichtet.

Weitere Diphenylbenzocyclohepten-Derivate mit antiöstrogenen Eigenschaften werden in McCague, Raymond; Leclercq, Guy; Jordan, V. Craig, Journal of Medicinal Chemistry (1988), 31(7), 1285-90 sowie in Murphy, Catherine S.; Parker, Christopher J.; McCague, Raymond; Jordan, V. Craig, Molecular Pharmacology (1991), 39(3), 421-8 beschrieben.

5

In der WO 2011/161101 und in der WO 2013/083568 werden 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate beschrieben, die an der 8-Position mit einem aromatischen Substituenten verknüpft sind und die an Position 9 eine aliphatische Kette aufweisen, die mit einer acyclischen Aminogruppe substituiert ist.

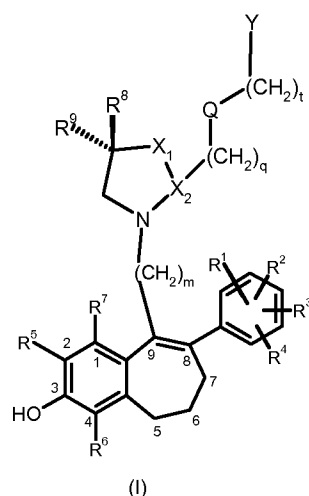
10 Die in WO 2011/161101 und in WO 2013/083568 beschriebenen Verbindungen wirken als SERM. Ein Großteil der beanspruchten 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate zeigt dabei – im Gegensatz zu bisher bekannten SERMs wie Tamoxifen, Raloxifene oder ähnlichen Verbindungen – zusätzlich eine destabilisierende Wirkung auf den ER α -Gehalt (verbleibender relativer ER α -Gehalt von kleiner oder gleich 30%). Über den gesamten Strukturbereich zeigen diese Verbindungen eine
15 hohe antiöstrogene Wirkung in vitro.

Es wurden nun weitere 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate gefunden, die im Vergleich zu den im oben beschriebenen Stand der Technik (WO 2011/161101 und WO 2013/083568) beschriebenen 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulenen statt einer mit einer acyclischen Aminogruppe
20 substituierten aliphatischen Alkylkette an Position 9 eine aliphatische Alkylkette aufweisen, die mit einem Stickstoffatom substituiert ist, das in eine Heterocycloalkyl-Gruppe eingebunden ist.

Überraschenderweise sind die beanspruchten Verbindungen ebenfalls als SERM aktiv. Die beanspruchten Verbindungen weisen ebenso wie die in WO 2011/161101 und WO 2013/083568 beschriebenen 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen-Derivate eine destabilisierende Wirkung auf den
25 ER α -Gehalt auf (verbleibender relativer ER α -Gehalt von kleiner oder gleich 30%) und zeigen eine hohe antiöstrogene Wirkung in vitro (IC₅₀-Werte kleiner als 0.6 micromolar für die Inhibition der Östradiol-induzierten Luciferaseaktivität).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, weitere als SERM wirkende Verbindungen zur Verfügung zu stellen. Die neuen als SERM aktiven Verbindungen weisen im Vergleich zu den aus
30 dem Stand der Technik bekannten Verbindungen eine vergleichbar gut destabilisierende Wirkung auf den ER α -Gehalt bei gleichzeitig hoher antiöstrogener Wirkung in vitro auf.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I):



worin

- | | | |
|----|--|--|
| 5 | R ¹ , R ² , R ³ und R ⁴ | unabhängig voneinander für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -alkoxy, Hydroxy-C ₂ -C ₆ -alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril, C ₁ -C ₄ -Alkyl-C(=O)- oder C ₁ -C ₄ -Alkyl-SO ₂ - stehen; |
| | R ⁵ , R ⁶ und R ⁷ | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C ₁ -C ₄ -Alkyl oder Nitril stehen; |
| 10 | R ⁸ , R ⁹ | für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R ⁸ und R ⁹ nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor; |
| | X ₁ | für -O-CH ₂ -, -CH ₂ - oder -CH ₂ -CH ₂ - steht; |
| | X ₂ | für Stickstoff oder -CH- steht; |
| 15 | Y | für C ₁ -C ₄ -Alkyl, per- oder teilfluoriertes C ₁ -C ₄ -Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl steht; |
| | Q | für -SO ₂ -, -SO-, -S- oder -O- steht; |
| | m | für 4, 5, 6 oder 7 steht; |
| | q | für 1, 2, 3 oder 4 steht; |
| | t | für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht |
| 20 | und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen. | |

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) 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 einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. 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 dem Fachmann bekannter Weise isolieren.

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

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

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

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

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

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder

inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

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

5 Alkyl:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1-Ethylbutyl und 2-Ethylbutyl. Bevorzugt sind: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Methylbutyl und Neopentyl.

Hydroxy-C₁-C₆-alkyl:

Hydroxy-C₁-C₆-alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der Kette oder endständig eine Hydroxy-Gruppe als Substituenten trägt. Beispielfhaft seien genannt: Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl, 1,1-Dimethyl-2-hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-Hydroxy-2-methylpropyl, 2-Hydroxy-1-methylpropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 1-Hydroxybutyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl und 4-Hydroxybutyl. Bevorzugt sind: Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl und 3-Hydroxypropyl.

Halogen-C₁-C₆-alkyl:

Halogen-C₁-C₆-alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der Kette oder endständig ein oder mehrere Halogenatome als Substituenten trägt. Bevorzugt ist Fluor als Halogenatom. Beispielfhaft seien genannt: -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, oder -CH₂CF₃.

Alkoxy:

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy und iso-Butoxy. Bevorzugt ist Methoxy.

Hydroxy-C₂-C₆-alkoxy:

Hydroxy-C₂-C₆-alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der Kette oder endständig eine Hydroxy-Gruppe als Substituenten trägt. Beispielhaft seien genannt: 2-Hydroxyethoxy und 2-Hydroxypropoxy. Bevorzugt ist 2-Hydroxyethoxy.

5

Halogen-C₁-C₆-alkoxy:

Halogen-C₁-C₆-alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der Kette oder endständig ein oder mehrere Halogenatome als Substituenten trägt. Bevorzugt ist Fluor als Halogenatom. Beispielhaft seien genannt: -OCF₃, -OCHF₂,
10 -OCH₂F, -OCF₂CF₃, oder -OCH₂CF₃

Cycloalkyl:

Cycloalkyl steht für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 10, bevorzugt 3 bis 8, und besonders bevorzugt 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.

15 Beispielhaft für monocyclische Cycloalkylreste seien genannt:

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Besonders bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder ein Cyclohexylrest.

Beispielhaft für bicyclische Cycloalkylreste seien genannt:

Perhydropentalenyl, Decalinyl.

20

Halogen:

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor und Chlor. Besonders bevorzugt ist Fluor.

25 Perfluoriertes C₁-C₄-Alkyl:

Perfluoriertes C₁-C₄-Alkyl steht für einen vollständig fluorierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 4, bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorpropyl und Heptafluorisopropyl.

30 Teilfluoriertes C₁-C₄-Alkyl:

Teilfluoriertes C₁-C₄-Alkyl steht für einen teilweise fluorierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 4 Kohlenstoffatomen – ausgewählt, aber nicht beschränkt auf 1,2,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 2,2,2-Trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl, 1,1,3,3,3-Pentafluorpropyl, 1,1,2,3,3,3-Hexafluorpropyl, 1,1,2,2,3,3,4,4-Octafluorbutyl, 1,2,2,3,3,3-Hexafluor-
35 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 C₃-C₈-Cycloalkyl:

- 5 Perfluoriertes C₃-C₈-Cycloalkyl steht für eine vollständig fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 – 8, bevorzugt 5 – 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Perfluorcyclopentyl und Perfluorcyclohexyl.

Teilfluoriertes C₃-C₈-Cycloalkyl:

- 10 Teilfluoriertes C₃-C₈-Cycloalkyl steht für eine teilweise fluorierte Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8 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.

20

Heterocycloalkyl:

- Heterocycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der ein bis drei Ring-Heteroatome aus der Reihe N oder O enthält. Entsprechend der allgemeinen Formel (I) ist die Sequenz –X₁-X₂-N- in eine Ringstruktur eingefügt, die eine Heterocycloalkyl-Gruppe darstellt. Beispielhaft seien genannt: Pyrrolidin, Tetrahydro-1H-pyrazol, Morpholin, 1,3,4-Oxadiazinan, Piperidin und Hexahydropyridazin. Bevorzugt sind: Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin.

- 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.

- Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unter-drücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krank-heit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesund-heit-lichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher

Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

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, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, Hydroxy- C_2 - C_6 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril, C_1 - C_4 -Alkyl-C(=O)- oder C_1 - C_4 -Alkyl-SO₂- 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, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder Nitril stehen.

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

X₂ für -CH- steht.

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

Q für -SO₂-, -SO- oder -S- 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

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril oder C_1 - C_3 -Alkyl-SO₂- stehen.

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

Q für -SO₂- oder -S- steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
t für 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 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder Hydroxy stehen.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
 R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
 X_1 für -O-CH₂- oder -CH₂- steht.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
Y für -C₁-C₄-Alkyl oder per- oder teilfluoriertes -C₁-C₄-Alkyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
Q für -SO₂- steht.

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

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
t 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 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy stehen.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
 R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I), worin
Y für eine tert-Butylgruppe, CF₃ oder C₂F₅ steht.

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

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten
5 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.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

- | | | |
|----|---------------------------|--|
| 10 | R^1, R^2, R^3 und R^4 | unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, Hydroxy- C_2 - C_6 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril, C_1 - C_4 -Alkyl- $C(=O)$ - oder C_1 - C_4 -Alkyl- SO_2 - stehen; |
| 15 | R^5, R^6 und R^7 | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder Nitril stehen; |
| | R^8, R^9 | für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor; |
| | X_1 | für -O- CH_2 -, - CH_2 - oder - CH_2 - CH_2 - steht; |
| | X_2 | für -CH- steht; |
| 20 | Y | für - C_1 - C_4 -Alkyl, per- oder teilfluoriertes - C_1 - C_4 -Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht; |
| | Q | für - SO_2 -, -SO- oder -S- steht; |
| | m | für 5 oder 6 steht; |
| | q | für 1, 2, 3 oder 4 steht; |
| 25 | t | für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht |

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

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

- | | | |
|----|---------------------------|---|
| 30 | R^1, R^2, R^3 und R^4 | unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril oder C_1 - C_3 -Alkyl- SO_2 - stehen; |
| | R^5, R^6 und R^7 | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder Nitril stehen; |

- R^8, R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;
- X_1 für -O-CH₂-, -CH₂- oder -CH₂-CH₂- steht;
- X_2 für -CH- steht;
- 5 Y für -C₁-C₄-Alkyl, per- oder teilfluoriertes -C₁-C₄-Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C₃-C₈-Cycloalkyl steht;
- Q für -SO₂- oder -S- steht;
- m für 5 oder 6 steht;
- q für 1, 2, 3 oder 4 steht;
- 10 t für 1, 2, 3 oder 4 steht

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

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

- R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder Hydroxy stehen;
- R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen;
- 15 R^8, R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;
- X_1 für -O-CH₂- oder -CH₂- steht;
- X_2 für -CH- steht;
- Y für -C₁-C₄-Alkyl oder per- oder teilfluoriertes -C₁-C₄-Alkyl steht;
- 20 Q für -SO₂- steht;
- m für 5 oder 6 steht;
- q für 2, 3 oder 4 steht;
- t für 2, 3 oder 4 steht

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

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

- R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy stehen;
- R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;
- R^8, R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;

X ₁	für -O-CH ₂ - oder -CH ₂ - steht;
X ₂	für -CH- steht;
Y	für eine tert-Butylgruppe, CF ₃ oder C ₂ F ₅ steht;
Q	für -SO ₂ - steht;
5 m	für 5 oder 6 steht;
q	für 2, 3 oder 4 steht;
t	für 2, 3 oder 4 steht

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

Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden Verbindungen der Formel (I):

- 10 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 2-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 2-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{6-[(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-yl]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(4,4-Difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-(4-fluorophenyl)-
- 10 6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- (3R,5R)-1-{6-[8-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-5-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(2-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(3-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol 8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 5 8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente SERMs, die eine destabilisierende Wirkung auf den ER α -Gehalt auf (verbleibender relativer ER α -Gehalt von kleiner oder gleich 30%) und zeigen eine hohe antiöstrogene Wirkung in vitro (IC₅₀-Werte kleiner als 0.6 micromolar für die Inhibition der Östradiol-induzierten Luciferaseaktivität).

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen unvorhersehbar ein 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. Wie die Tabellen 1-3 zeigen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potente SERMs, wodurch sie in der Lage sind, die in vitro eine hohe antiöstrogene Wirkung zeigen und gleichzeitig den ER α destabilisieren.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher besonders zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Endometriose geeignet.

30 Desweiteren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition 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
5 LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren, wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von prostaticen 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
10 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.

15 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
20 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
25 erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Aromataseinhibitoren, 17beta HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, LHRH-Analoga, LHRH Antagonisten, GnRH-Agonisten und -Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektiven Androgen
30 Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgenen, selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagenen, Progesteron-Rezeptor-Antagonisten, oralen Kontrazeptiva, Östrogenen, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen, Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2) Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKBa/β/γ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase

(CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1alpha Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Entzündungshemmern (NSAIDs)

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, 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.

Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel können vorzugsweise zur oralen, aber auch zur rektalen, vaginalen, subkutanen, perkutanen, intravenösen, bukkalen, transdermalen oder intramuskulären Applikation angewendet werden. Sie enthalten neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. deren Salze.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder auch Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien und Mittel zur vaginalen Anwendung genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z.B.

Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspensionshilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindung(en) der allgemeinen Formel (I) mit einem inerten Träger wie
5 Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

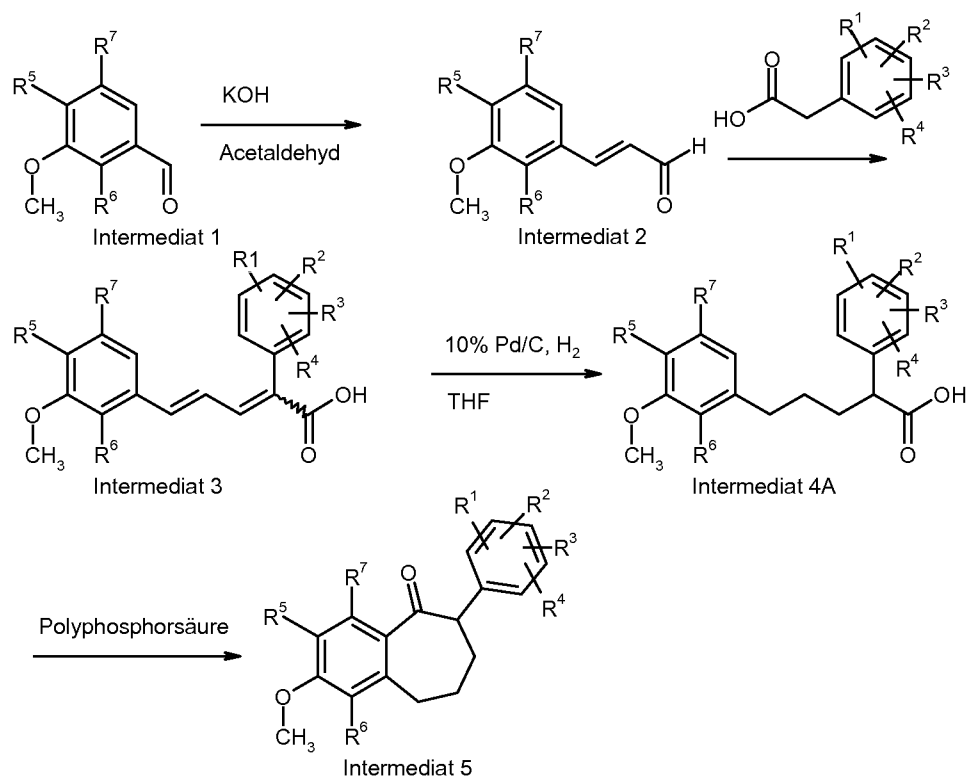
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind partielle Östrogendestabilisatoren und besitzen antiöstrogene Aktivität.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders zur oralen Applikation geeignet.

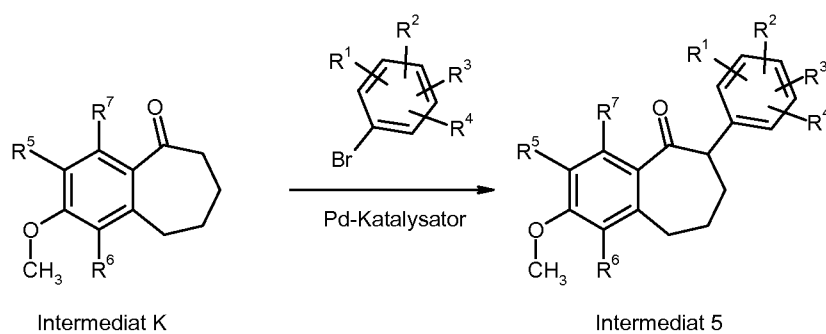
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) wird durch die nachfolgenden Schemata verdeutlicht.

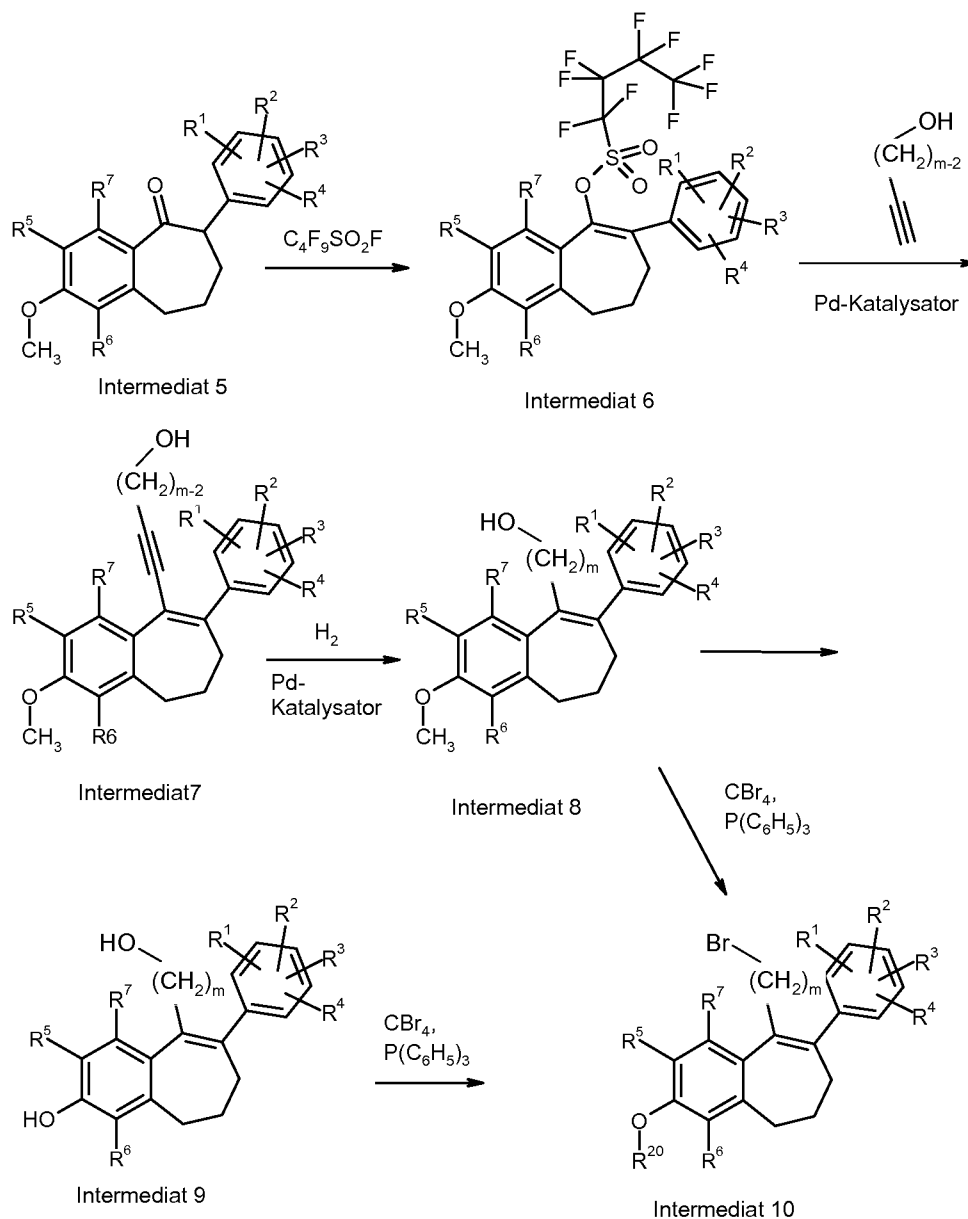
5 Schema 1:



Schema 2:



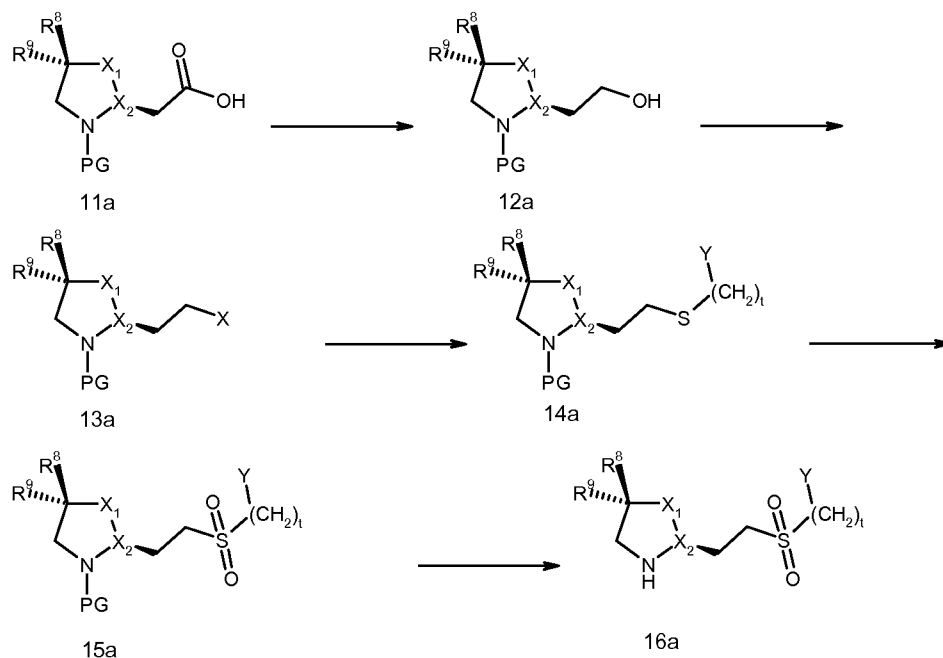
Schema 3:



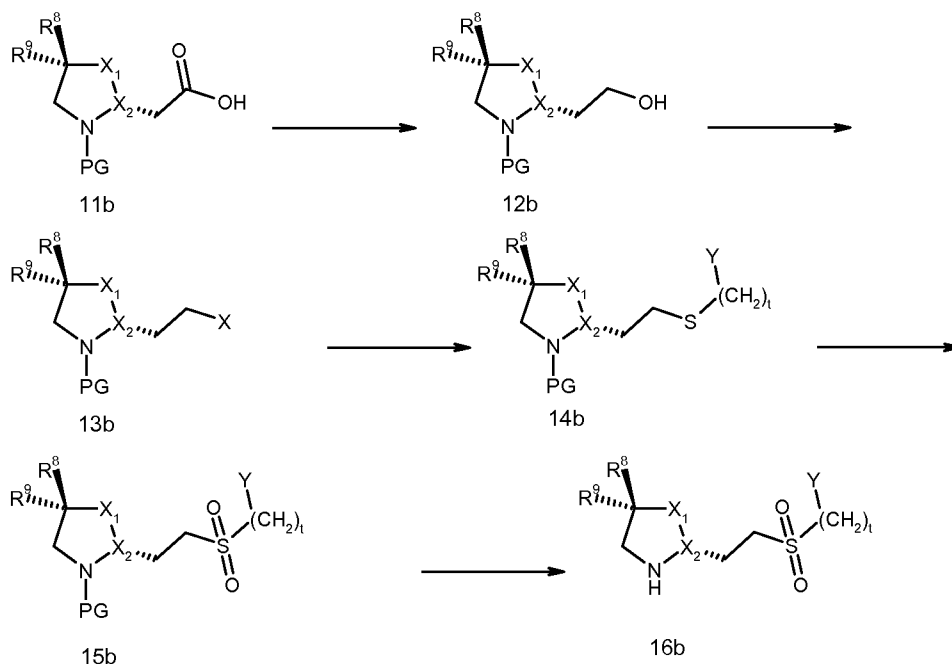
Einige Intermediate, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet wurden, werden in der WO 03/033461, in der WO 2011/161101 und in der WO 2013/083568 beschrieben und sind in den Schemata 1 bis 3 dargestellt. Weitere Intermediate können analog dazu synthetisiert werden oder sind nachfolgend beschrieben.

Die Herstellung der Intermediate 12-16 kann nach Schema 4a bzw. 4b erfolgen, wobei X_1 , X_2 , R^8 , R^9 , t und Y wie oben beschrieben definiert sind, PG für eine Schutzgruppe und X für eine Abgangsgruppe stehen.

Schema 4a



Schema 4b

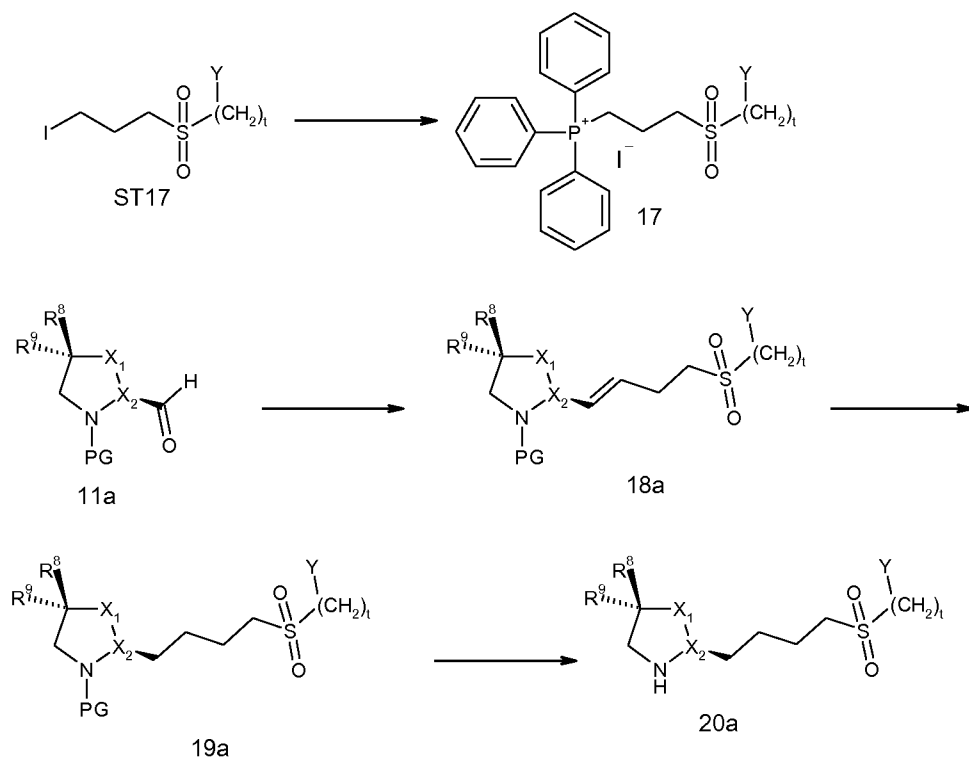


- 5 Die Startmaterialien 11 können kommerziell erworben werden (z.B. CAS 73365-02-3; CAS 69610-41-9; CAS 192320-50-6) oder nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen synthetisiert werden (US 2011/105520 A1; WO 2011/53706 A1; US 2007/191361 A1; WO 2004/76407 A2; Tetrahedron 1991, 47, 5051). PG steht für eine Schutzgruppe und kann nach den dem Fachmann geeigneten Bedingungen für die Synthese ausgewählt werden, wie es für die Syntheseführung und die
- 10 abschließende Abspaltung der Schutzgruppe PG geeignet ist (Theodora W. Greene and Peter G. M.

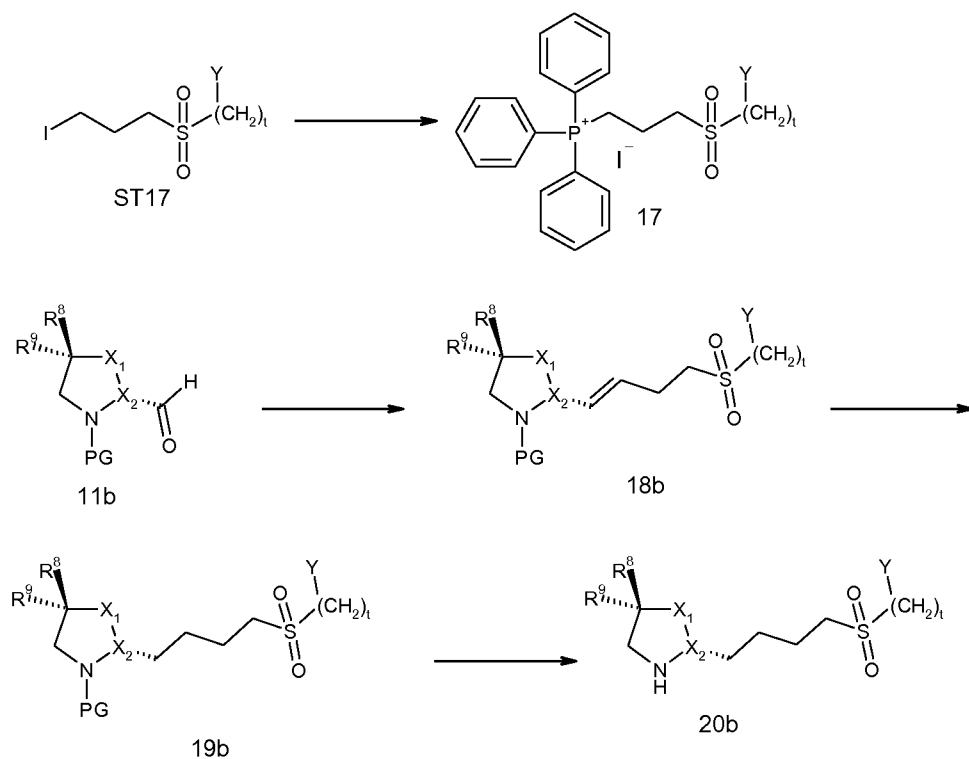
Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, (1999), John Wiley & Sons, Inc.; New York). Hier werden Carbamatschutzgruppen bevorzugt und ganz besonders die tert-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe. Auch Derivate von 12 wurden schon in der Literatur beschrieben und können so nach den dem Fachmann bekannten Methoden als Startmaterialien eingesetzt werden (Org. Lett. 2007, 9, 5283; WO 2011/111875 A1; Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3609; Org. Lett. 2012, 12, 2222; Bioorg. Med. Chem. 1997, 7, 1665; WO 2011/111875 A1). Intermediate 12 können nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen durch Reduktion der Carbonsäure 11 mit zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid oder Boran zum Alkohol reduziert werden (J. Med. Chem. 1990, 33, 3190; Chem. Ber. 1990, 123, 555; Synthesis 1990, 925; Synth. Commun. 1991, 21, 1; Angew. Chem. 1989, 101, 220; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 2891; J. Org. Chem. 1993, 58, 3568; Synth. Commun. 1996, 26, 703). Hierbei ist die Methode mit Boran besonders bevorzugt, wobei der Einsatz von Boran Dimethylsulfid Komplex ganz besonders bevorzugt wird. Die Intermediate 13 (X steht für eine aktivierende Gruppe) können nach den dem Fachmann bekannten Methoden aktiviert werden (Helv. Chim. Acta 1951, 34, 2202; J. Org. Chem. 1991, 56, 1393; J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 7045; Helv. Chim. Acta 1990, 73, 122), wobei die Überführung in das Mesylat bevorzugt wird. Die Intermediate 14 können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden (Tetrahedron Lett. 1987, 28, 535; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1223; J. Med. Chem. 2004, 47, 3275; Pharm. Chem. J. 1989, 23, 998), wobei die Synthese der hier verwendeten Thioacetate in WO 2011/161101 beschrieben wird. Hierbei wird die Freisetzung des Thiolats aus dem Thioacetat mit Natriummethanolat und die nachfolgende Umsetzung mit dem Mesylat bevorzugt. Die Intermediate 15 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 Freisetzung der Intermediate 16 kann nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, (1999), John Wiley & Sons New York) erfolgen. Im Falle der tert-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe wird die saure Abspaltung bevorzugt, wobei die Abspaltung mit Trifluoressigsäure besonders bevorzugt wird.

Die Herstellung der Intermediate 17-20 kann nach Schema 5a und 5b erfolgen, wobei X₁, X₂, R⁸, R⁹, t und Y wie oben beschrieben definiert sind und PG für eine Schutzgruppe steht.

Schema 5a



Schema 5b

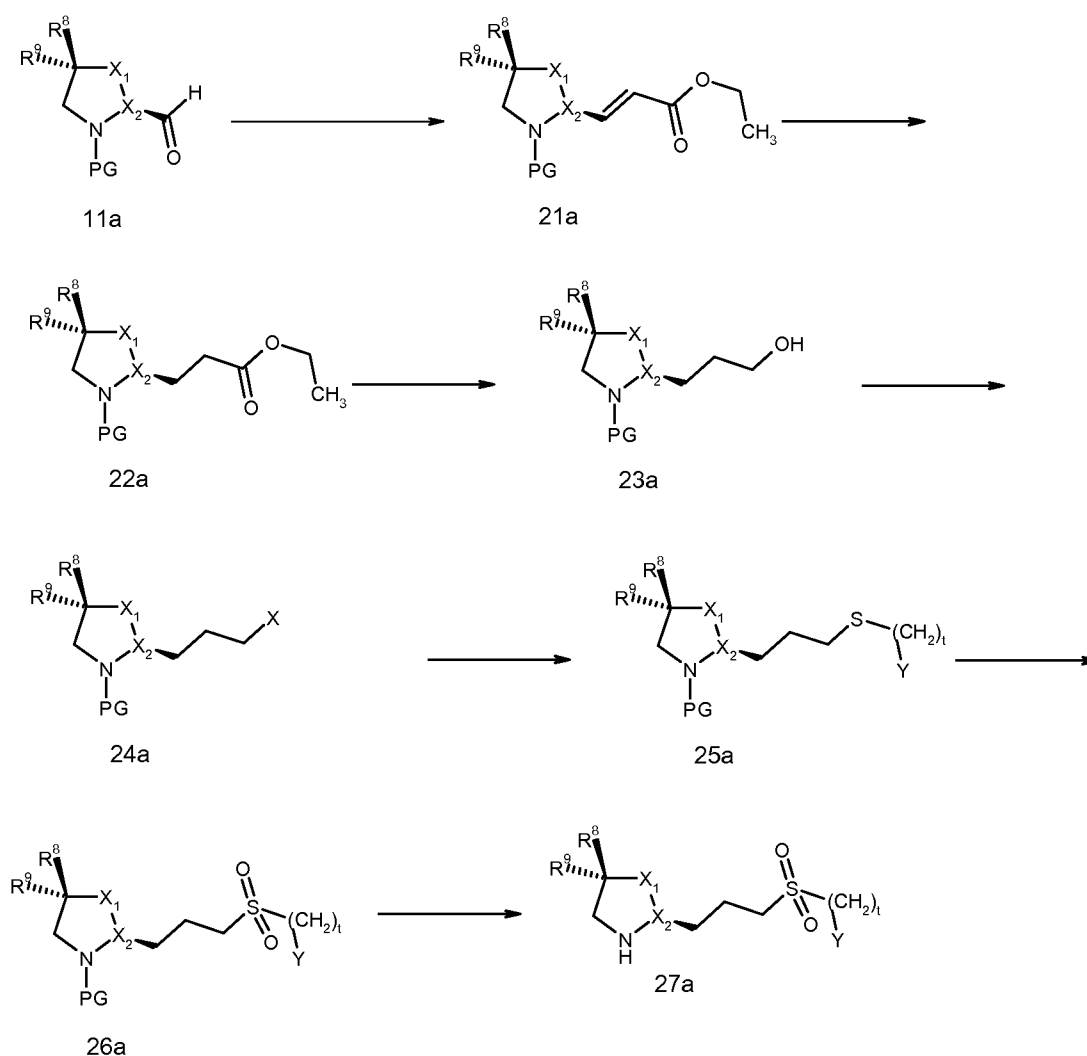


5 Die Startmaterialien ST17 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (WO 2011/161101 A1; WO 2005/77968 A2). Die Intermediate 17 können nach den dem

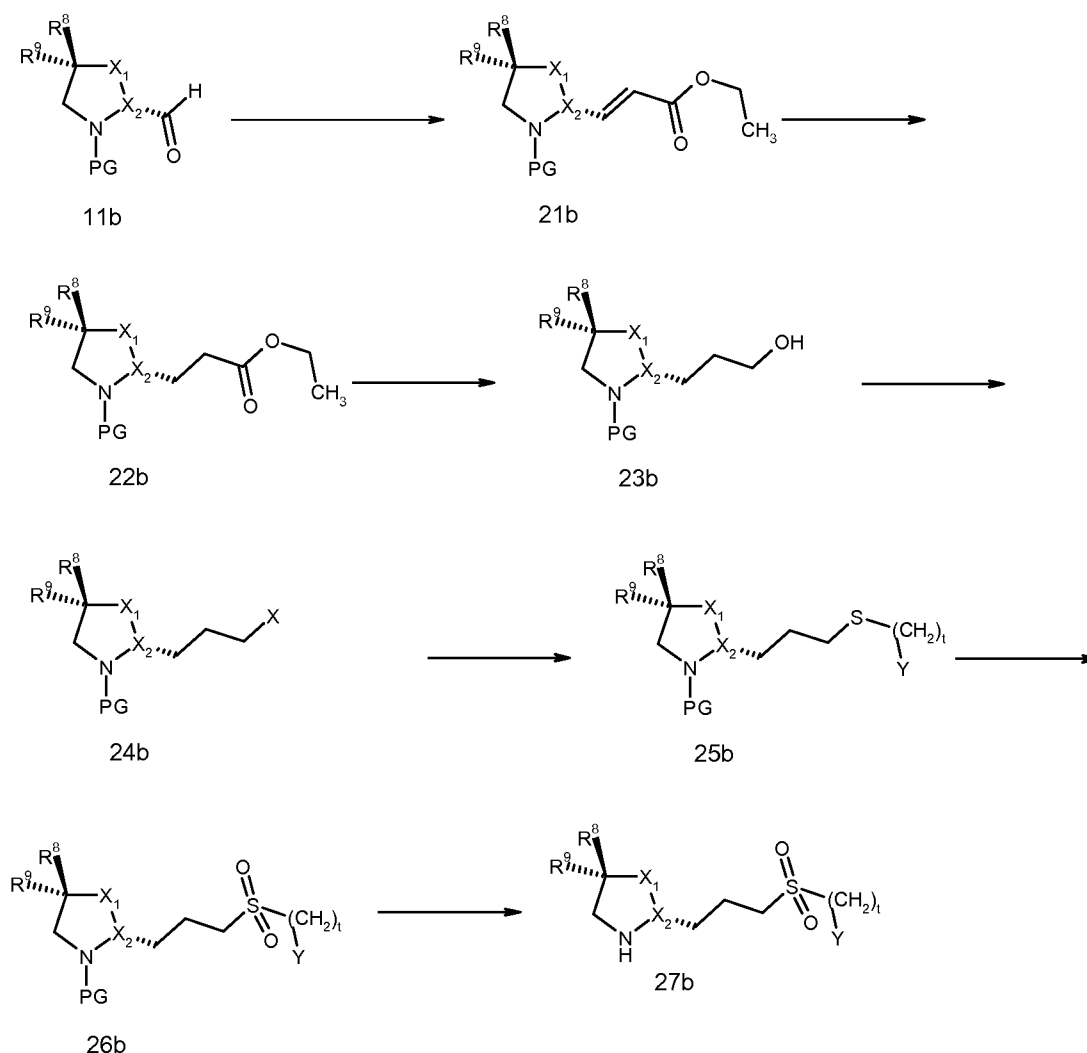
Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden (J. Org. Chem. 1975, 40, 284; Tetrahedron 2010, 66, 2642). Hierbei ist die Methode mit Acetonitril besonders bevorzugt. Die Intermediate 18 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden mit dem Wittig-Reagenz 17 hergestellt werden (J. Org. Chem. 1975, 40, 284; Tetrahedron 2010, 66, 2642; Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1399; Tetrahedron 1994, 50, 7093), wobei die Umsetzung mit Kalium-tert-butanolat bei anfangs -30 bis -40 °C durchgeführt wird. Die Intermediate 19 können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden (Houben Weyl, „Methoden der organischen Chemie“, Bd. 4/1c Teil 1, S. 14 ff. (1980), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York), dabei wird die Umsetzung mit Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre bevorzugt. Die Freisetzung der Intermediate 20 kann nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen, wie für die Intermediate 16 beschrieben, erfolgen. Besonders bevorzugt ist auch hier die Spaltung mit Trifluoressigsäure.

Die Herstellung der Intermediate 21-27 kann nach Schema 6a bzw. 6b erfolgen, wobei X_1 , X_2 , R^8 , R^9 , t und Y wie oben beschrieben definiert sind und PG für eine Schutzgruppe und X für eine Abgangsgruppe stehen.

15 Schema 6a



Schema 6b



Die Intermediate 21 können nach den dem Fachmann bekannten Bedingungen hergestellt werden (J. Med. Chem. 1991, 34, 2547; Org. Lett. 2000, 2, 3765; Synth. Commun. 2006, 36, 3001; 5 Org. Lett. 2007, 9, 2477; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 3284). Hierbei ist die Methode mit organischen Basen bevorzugt, und ganz besonders bevorzugt mit Trialkylaminen. Die Intermediate 22 können nach den dem Fachmann bekannten Methoden (Houben Weyl, „Methoden der organischen Chemie“, Bd. 4/1c Teil 1, S. 14 ff. (1980), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York) hergestellt werden, wobei die Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle bevorzugt wird. Als Wasserstoffquelle 10 kann sowohl Wasserstoffgas als auch Cyclohexadien eingesetzt werden. Die Reduktion zum Intermediat 23 kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen (Org. Lett. 2007, 9, 2477; Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation, Version 3.10 September 2010). So können zum Beispiel Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Aluminiumhydride eingesetzt werden. Hierbei wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) bevorzugt. 15 Die Intermediate 24 (X steht für eine aktivierende Gruppe) können nach den dem Fachmann bekannten Methoden aktiviert werden, wie es für die Verbindungen 13 beschrieben wurde, wobei die

Überführung in das Tosylat bevorzugt wird. Die Intermediate 25 können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, analog der Synthese der Intermediate 14. Die Intermediate 26 können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, analog der Synthese der Intermediate 15, wobei Persäuren bevorzugt werden. Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe zum Intermediat 27 erfolgt wie bei Intermediat 16 beschrieben, dabei ist Trifluoressigsäure oder Salzsäure für die Abspaltung der tert-Butoxycarbonylgruppe bevorzugt.

Im Falle der Intermediate 27 mit R^8 oder $R^9 = \text{Hydroxy}$ kann die Schutzgruppe auf den Stufen der Intermediate 25, 26 oder 27 abgespalten werden, wie es dem Fachmann bekannt ist (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis“ 3rd. Edition, (1999), John Wiley & Sons, Inc.; New York). Als Schutzgruppe für die Hydroxygruppe können unterschiedliche Gruppen eingesetzt werden. Es werden Ether-Schutzgruppen bevorzugt, ganz besonders bevorzugt werden Silylether-Gruppen, speziell die tert-Butyldimethylsilylgruppe. Die Silylschutzgruppen können sauer oder mit Tetrabutylammoniumfluorid abgespalten werden, wobei letztere Methode bevorzugt wird. Die Abspaltung der Schutzgruppe wird nach der Oxidation zum Intermediat 26 bevorzugt.

Abkürzungsverzeichnis Chemie

Abkürzungen und Akronyme:

CI	Chemische Ionisation (bei MS)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMAP	N,N-Dimethylpyridin-4-amin
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
H	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Mass found	Gefundene Masse im Massenspektrum
Min	Minute(n)
ml	Milliliter
MS	Massenspektroskopie
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.

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 freien Basen durch die dem Fachmann bekannten Standardprozeduren 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 Chromatographiegerät (Argonaut/Biotage) und Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische wie zum Beispiel Hexan, Hexan/Ethylacetat oder Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol verwendet, wobei auch wässrige Ammoniaklösung zugegeben werden konnte.

Strukturanalytik der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einigen Fällen wurde für die Aufnahme eines Massenspektrums 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	Multipllett
Br	breit
Mc	Zentriertes Multipllett

Drehwerte wurden wie folgt bestimmt: Instrument: JASCO P2000 Polarimeter; Wellenlänge 589 nm; Temperatur: 20 °C; Integrationszeit 10 s; Schichtdicke 100 nm.

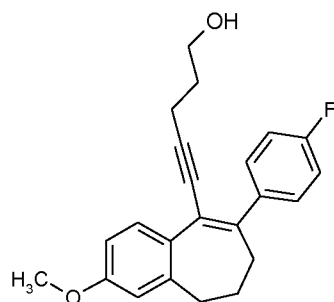
- 5 Chemische Namen wurden mit Hilfe von ACD/Name Batch Version 12.01 erstellt.

Die Intermediate 1–6 sind bekannt und können wie in den Schemata 1–3 beschrieben hergestellt werden.

10

Intermediat 7

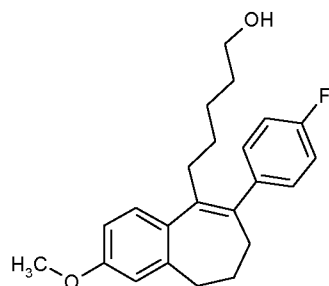
5-[8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol



35.4 g (62.5 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl

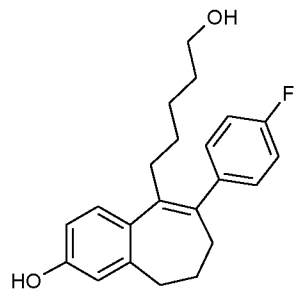
- 15 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-butan-1-sulfonat (beschrieben in WO 2011/161101) wurden in 200 ml wasserfreiem DMF gelöst. Hierzu wurden 7.89 g (93.7 mmol) Pent-4-in-1-ol, 35.7 ml (256.2 mmol) Triethylamin, 2.167 g (1.875 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium-(0) und 476.1 mg (2.5 mmol) Kupfer-(I)-iodid gegeben. Anschließend wurde 3 h bei 85°C unter Schutzgas gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vacuum abgezogen. Es wurde Essigsäureethylester und Wasser
- 20 zugegeben, die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase wurde nach Zugabe von etwas gesättigter Natriumchloridlösung zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Gradient Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt. Es wurden 10.2 g (46% d.Th.) Produkt isoliert und
- 25 ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

Intermediat 8:

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

10.2 g (29.1 mmol) 5-[8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pent-4-in-1-ol und 1.02 g 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle wurden in 120 ml Methanol und 1.87 g Kaliumhydroxid bei RT und Normaldruck 20 min hydriert. Anschließend wurden nochmals 1.02 g 10Gew.% Palladium auf Aktivkohle hinzugefügt und weiter bei RT und Normaldruck hydriert, bis 2 Moläquivalente Wasserstoffgas aufgenommen worden waren. Es wurde über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan/Wasser aufgenommen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 10.5 g (102% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 - 1.25 (m, 6H), 1.93 - 2.11 (m, 4H), 2.29 - 2.36 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23 (t, 1H), 6.80 - 6.86 (m, 2H), 7.15 - 7.31 (m, 5H).

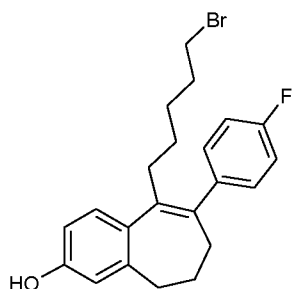
Intermediat 9:**8-(4-Fluorphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**

Zu 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 103.7 ml (103.7 mmol) Bortribromidlösung, 1.0M in Dichlormethan, gegeben. Im Eisbad wurden bei maximal 5°C 11.11 g (103.7 mmol) 2,6-Dimethylpyridin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft. 10.5 g (29.6 mmol) 5-[8-(4-Fluorphenyl)-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]pentan-1-ol in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden bei maximal 5°C zugetropft. Die Eisbadkühlung wurde über Nacht auf RT kommen gelassen. Die Reaktionslösung wurde in Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde durch Zugabe von etwas Aceton gelöst. Die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der

Rückstand wurde über Kieselgel (Gradient Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt. Es wurden 8.2 g (81% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.01 - 1.27 (m, 6H), 1.93 - 2.09 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.53 (d, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.62 - 6.71 (m, 2H), 7.08 - 7.31 (m, 5H), 9.31 (s, 1H).

5

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

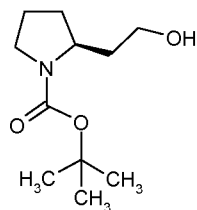
8.2 g (24.1 mmol) 8-(4-Fluorphenyl)-9-(5-hydroxypentyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol in 10 150 ml wasserfreiem THF wurden bei 0-5°C mit 12.64 g (48.2 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Bei 0-5°C wurden 15.98 g (48.2 mmol) Tetrabromkohlenstoff portionsweise zugegeben. Es wurde auf dem Eisbad weitergerührt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 15 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurde über Kieselgel 60 (Gradient Hexan, Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt. Es fielen 9.40 g (97% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 - 1.24 (m, 4H), 1.48 - 1.63 (m, 2H), 1.92 - 2.11 (m, 4H), 2.23 - 2.37 (m, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.11 - 7.32 (m, 5H), 20 9.32 (s, 1H).

Intermediate 12:**Allgemeine Vorschrift 12 für die Herstellung von 12 unter Schutzgas und Luftfeuchtigkeitsausschluß:**

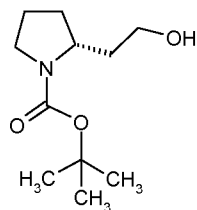
25 (Methylsulfanyl)methan-boran(1:1) wurde zur Carbonsäure 11 in wasserfreiem THF zugetropft. Es wurde 5 Stunden unter Rückfluss und über Nacht bei RT gerührt. Erst wurde mit tert-Butylmethylether verdünnt, bevor vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben wurde. Nach dem Ende der Gasentwicklung wurden die Phasen separiert und die wässrige Phase wurde zweimal mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 30 Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Intermediat 1-12

tert-Butyl-(2S)-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-carboxylat

7.24 ml (76.3 mmol) Borandimethylsulfidkomplex wurden zu 10 g (43.6 mmol) [(2S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]essigsäure in 120 ml THF zugetropft und entsprechend der
 5 allgemeinen Vorschrift 12 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 8.89 g (95% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.55-1.76 (m, 2H), 1.79-2.05 (m, 3H), 3.25-3.39 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 2H), 4.15 (mc, 1H), 4.43 (mc, 1H).

10 Intermediat 2-12**tert-Butyl-(2R)-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-carboxylat**

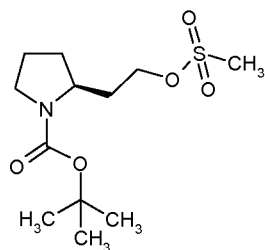
3.62 ml (38.2 mmol) Borandimethylsulfidkomplex wurden zu 5 g (21.8 mmol) [(2R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]essigsäure in 60 ml THF zugetropft und entsprechend der allgemeinen
 15 Vorschrift 12 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 4.04 g (86% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.76-2.08 (m, 3H), 3.24-3.71 (m, 4H), 4.15 (mc, 1H), 4.42 (mc, 1H).

Intermediate 13:**20 Allgemeine Vorschrift 13 für die Herstellung von 13 unter Schutzgas und Luftfeuchtigkeitsausschluß:**

Zu 1 g Alkohol 12 in 15.5 ml Dichlormethan wurden 1.3 Äquivalente Triethylamin zugegeben. Bei -5 °C wurden 1.3 Äquivalente Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Es wurde bei 0 °C 1.5-3 Stunden nachgerührt, bevor gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben wurde. Die Phasen wurden
 25 separiert und die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Intermediat 1-13**30 tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidine-1-carboxylat**

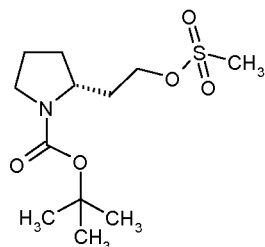


8.48 g (39.4 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 11.48 g (99% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.60-2.20 (m, 6H), 3.00 + 3.02 (s, 3H), 3.25-3.48 (m, 2H), 3.86-4.08 (m, 1H), 4.20-4.42 (m, 2H).

Intermediat 2-13

tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidine-1-carboxylat



10

4.05 g (18.8 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 13 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 5.13 g (93% d. Th.) Produkt isoliert.

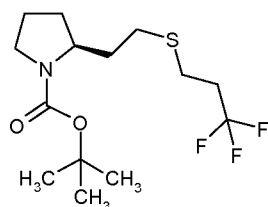
- 15 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.60-2.23 (m, 6H), 3.00 + 3.02 (s, 3H), 3.26-3.47 (m, 2H), 3.87-4.07 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 2H).

Intermediate 14:

Allgemeine Vorschrift 14 für die Herstellung von 14 unter Schutzgas und Luftfeuchtigkeitsausschluß:

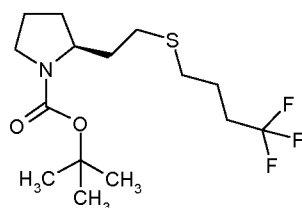
- 20 2.1 Äquivalente einer käuflichen 30%igen Natriummethanolatlösung in Methanol wurden mit Methanol (1-2 ml Methanol pro 1 ml Natriummethanolatlösung) verdünnt. Zu dieser Natriummethanolatlösung wurden bei 5 °C 2.1 Äquivalente Thioacetat in Methanol (0.3-0.5 ml/mmol Thioacetat) zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde das Mesylat in DMF (1.5 ml/mmol Mesylat) zugetropft und über Nacht nachgerührt. Es wurde 0.2 M Salzsäure (0.15-0.30 mmol/mmol
- 25 Natriummethanolat) zugegeben und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether oder tert-Butylmethylether aufgenommen, viermal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Intermediat 1-14

tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

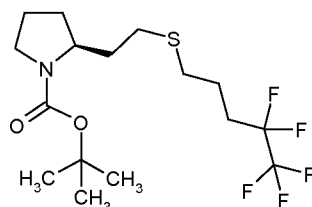
3.25 g (11.1 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat und 4 g (23.2 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat wurden mit 4.4 ml einer 30%igen Natriummethanolatlösung und 4.4 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 99:1, 98:2 und 95:5) gereinigt. Es wurden 2.14 g (59% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.77-2.05 (m, 4H), 2.28-2.61 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 2H), 3.24-3.45 (m, 2H), 3.85 (mc, 1H).

Intermediat 2-14**tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

4.97 g (16.9 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat und 6.62 g (35.6 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat wurden mit 6.8 ml einer 30%igen Natriummethanolatlösung und 12 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 99:1, 98:2, 95:5, 93:7 und 90:10) gereinigt. Es wurden 3.42 g (59% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.77-2.06 (m, 6H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.43-2.64 (m, 4H), 3.25-3.46 (m, 2H), 3.85 (mc, 1H).

Intermediat 3-14**tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

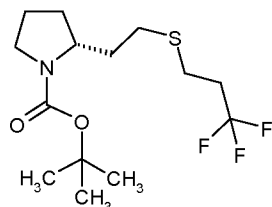
6.5 g (22.2 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat und 11 g (46.5 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)ethanthioat wurden mit 8.9 ml einer 30%igen

Natriummethanolatlösung und 9 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es wurden 4.6 g (53% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.77-2.04 (m, 6H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.40-2.67 (m, 4H), 3.24-3.49 (m, 2H), 3.85 (mc, 1H).

Intermediat 4-14

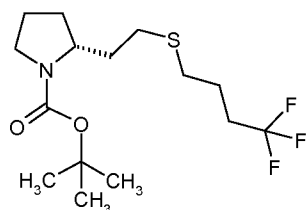
tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat



6.3 g (21.5 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat und 7.76 g (45.1 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat wurden mit 8.6 ml einer 30%igen Natriummethanolatlösung und 9 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 95:5, 90:10 und 80:20) gereinigt. Es wurden 2.97 g (42% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.77-2.08 (m, 4H), 2.28-2.61 (m, 4H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.24-3.51 (m, 2H), 3.86 (mc, 1H).

Intermediat 5-14 tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

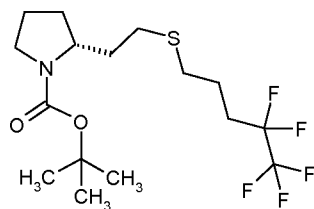


5.13 g (17.5 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat und 6.8 g (36.7 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat wurden mit 7 ml einer 30%igen Natriummethanolatlösung und 7 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 4 g (67% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.77-2.06 (m, 6H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.44-2.66 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.25-3.47 (m, 2H), 3.85 (mc, 1H).

Intermediat 6-14

tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat



4.71 g (16.1 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(methanesulfonyl)oxy]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat und 8 g (33.9 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)ethanthioat wurden mit 6.5 ml einer 30%igen Natriummethanolatlösung und 7 ml Methanol entsprechend der allgemeinen Vorschrift 14 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 99:1, 98:2, 95:5, 94:6, 92:8 und 90:10) gereinigt. Es wurden 1.93 g (31% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.77-2.05 (m, 6H), 2.06-2.26 (m, 2H), 2.40-2.66 (m, 4H), 3.24-3.49 (m, 2H), 3.85 (mc, 1H).

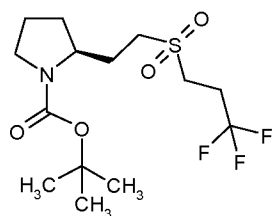
Intermediate 15:

Allgemeine Vorschrift 15 für die Herstellung von 15:

1 Moläquivalent Thioether wurde in Chloroform gelöst. Auf dem Eisbad wurde meta-Chlorperbenzoesäure (ca. 80-90%ig) in Portionen so zugegeben, dass die Temperatur bei 5 °C blieb. Es wurde 1.5-3 Stunden bei RT nachgerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt wurde. Überschüssige Persäure wurde durch Waschen mit 39%iger Natriumhydrogensulfatlösung (ein- oder zweimal) reduziert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (ein- oder zweimal) und gegebenenfalls mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Intermediat 1-15

tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

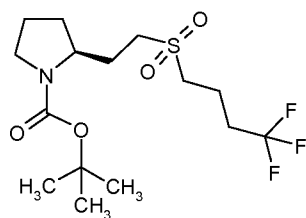


2.14 g (6.54 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 21 ml Chloroform wurden mit 3.61 g (20.92 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 2.19 g (93% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.79-3.25 (m, 4H), 3.28-3.54 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 1H).

Intermediat 2-15

tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

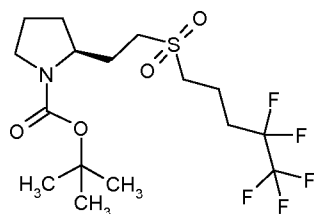


3.4 g (9.96 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfanyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 35 ml Chloroform wurden mit 5.5 g (31.87 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurden 3.59 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.45 (s, 9H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.81-2.21 (m, 7H), 2.32 (mc, 2H), 2.92-3.15 (m, 4H), 3.26-3.55 (m, 2H), 3.92 (mc, 1H).

Intermediat 3-15

tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat



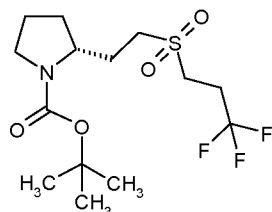
10

4.6 g (11.75 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 40 ml Chloroform wurden mit 6.49 g (37.60 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt, wobei noch über Nacht bei RT nachgerührt wurde. Es wurden 4.33 g (87% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): δ = 1.44 (s, 9H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.81-2.35 (m, 9H), 2.94-3.15 (m, 4H), 3.27-3.54 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 1H).

Intermediat 4-15

tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat



20

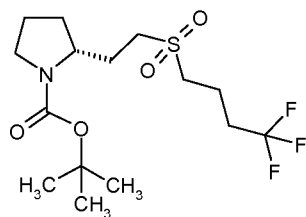
2.97 g (9.07 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 32 ml Chloroform wurden mit 5 g (28.97 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde entsprechend der Vorschrift 15 aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 95:5, 80:20 und 75:25) gereinigt. Es wurden 2.3 g (71% d. Th.) Produkt gewonnen.

25

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.46 (s, 9H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.81-2.23 (m, 5H), 2.68 (mc, 2H), 2.97-3.25 (m, 4H), 3.27-3.57 (m, 2H), 3.94 (mc, 1H).

Intermediat 5-15

5 tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

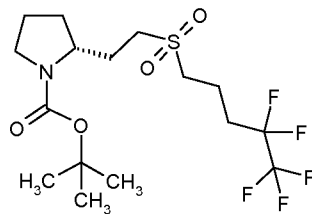


4 g (11.72 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 40 ml Chloroform wurden mit 6.47 g (37.49 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 99:1, 98:2, 95:5, 93:7 und 90:10) gereinigt. Es wurden 1.02 g (23% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.45 (s, 9H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.80-2.22 (m, 7H), 2.23-2.42 (m, 2H), 2.92-3.17 (m, 4H), 3.26-3.54 (m, 2H), 3.93 (mc, 1H).

15 Intermediat 6-15

tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat



2.23 g (5.70 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 20 ml Chloroform wurden mit 3.15 g (18.23 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde entsprechend der Vorschrift 15 aufgearbeitet. Es wurde über Kieselgel 60 (Laufmittel: Hexan, Hexan-Essigsäureethylester 80:20 und 75:25) gereinigt. Es wurden 2.04 g (85% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.45 (s, 9H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.80-2.37 (m, 9H), 2.92-3.16 (m, 4H), 3.25-3.54 (m, 2H), 3.92 (mc, 1H).

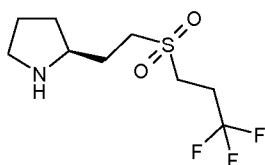
Intermediate 16:

Allgemeine Vorschrift 16 für die Herstellung von 16:

1 Moläquivalent Carbamat wurde in 10-14 Moläquivalenten Trifluoressigsäure gelöst. Hierzu wurden ca. 10 Vol% (bezogen auf Trifluoressigsäure) Triisopropylsilan und ca. 20 Vol% (bezogen auf Trifluoressigsäure) Wasser zugegeben. Es wurde bei RT bis zu 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und 1 Stunde gerührt. Mit 0.2 M Natronlauge wurde ein pH von 10 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Mit 2 M oder 4 M Salzsäure wurden die vereinigten organischen Phasen extrahiert. Diese wässrige Phase wurde mit Natronlauge basisch gestellt ($> \text{pH } 10$) und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Intermediat 1-16

(2S)-2-{2-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin

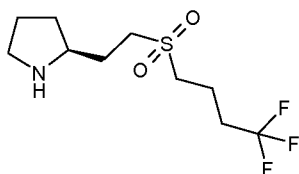


2.19 g (6.09 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 4.7 ml Trifluoressigsäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Es wurden 0.62 g (39% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.31\text{-}1.41$ (m, 1H), $1.66\text{-}2.08$ (m, 5H), $2.61\text{-}2.75$ (m, 2H), $2.88\text{-}2.98$ (m, 2H), $3.07\text{-}3.28$ (m, 5H).

Intermediat 2-16

(2S)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin

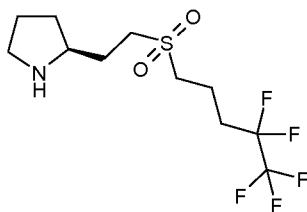


3.59 g (9.61 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 7.5 ml Trifluoressigsäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Es wurden 0.80 g (30% d. Th.) Produkt gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d_1): $\delta = 1.26\text{-}1.42$ (m, 1H), $1.63\text{-}2.21$ (m, 7H), $2.23\text{-}2.41$ (m, 2H), $2.83\text{-}3.26$ (m, 7H).

Intermediat 3-16

(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin

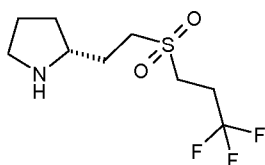


4.3 g (10.16 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 10 ml Trifluoressigsäure wurden 5 Stunden bei 0 °C entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 3.2 g (97% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.27-1.41 (m, 1H), 1.63-2.08 (m, 5H), 2.12-2.37 (m, 4H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.01-3.24 (m, 5H).

Intermediat 4-16

(2R)-2-{2-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin



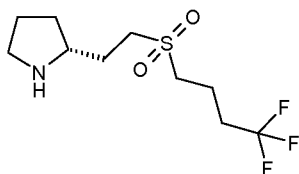
10

2.3 g (6.40 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 5.7 ml Trifluoressigsäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wurde nur bei pH 10 extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 1.22 g (74% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.30-1.44 (m, 1H), 1.65-2.11 (m, 5H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H), 3.06-3.32 (m, 5H).

Intermediat 5-16

(2R)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin



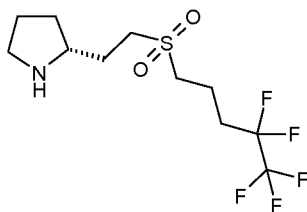
20

1.02 g (2.73 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 2.1 ml Trifluoressigsäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt. Es wurden 0.49 g (66% d. Th.) Produkt gewonnen.

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.29-1.39 (m, 1H), 1.66-1.88 (m, 3H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.01-3.11 (m, 3H), 3.13-3.22 (m, 2H).

Intermediat 6-16

(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin



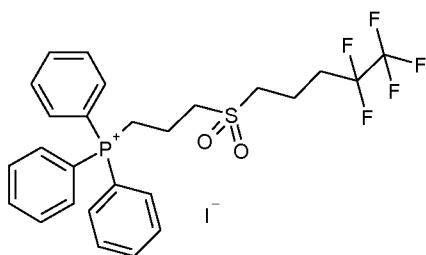
2.02 g (4.77 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 5 ml Trifluoressigsäure wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 16 umgesetzt.

- 5 Das Reaktionsgemisch wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und 1 Stunde gerührt. Mit 0.2 M Natronlauge wurde ein pH von 10 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und mit Diethylether digeriert. Es wurden 1.21 g (78% d. Th.) Produkt gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.44 (mc, 1H), 1.71-2.36 (m, 9H), 2.94-3.15 (m, 5H), 3.17-
10 3.35 (m, 2H).

Intermediat 17

{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}(triphenyl)phosphoniumiodid



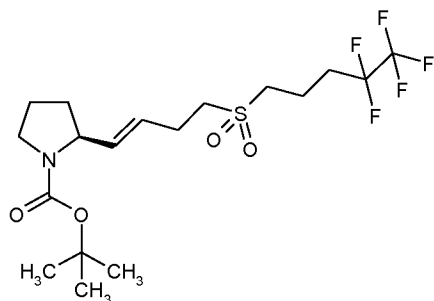
15 Man rührte eine Mischung aus 2.22 g (8.46 mmol) Triphenylphosphin und 3.33 g (8.45 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-5-[(3-iodpropyl)sulfonyl]pentan (CAS 199730-82-0) in 10 ml Acetonitril unter Stickstoff bei 95°C Badtemperatur 18 h. Man engte ein und kristallisierte aus Diethylether. Man erhielt 7.2 g der Titelverbindung.

20 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.80 - 2.02 (m, 4H), 2.22 - 2.44 (m, 2H), 3.19 - 3.43 (m, 4H), 3.60 - 3.76 (m, 2H), 7.69 - 7.97 (m, 15H).

Intermediat 18

tert-Butyl-(2S)-2-{(1E)-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]but-1-en-1-yl}pyrrolidin-1-carboxylat

25



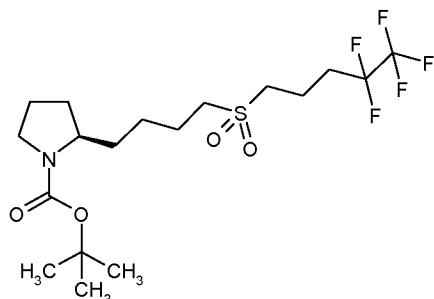
5.60 g (8.53 mmol) {3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}(triphenyl)phosphoniumiodid wurden in 100 ml THF vorgelegt. Man kühlte auf -30°C ab, addierte 7.53 ml einer Kalium-*tert*-butanolatlösung (1M in THF) und rührte 2 h bei -30°C. Man addierte 1.00 g *tert*-Butyl-(2S)-2-formylpyrrolidin-1-carboxylat, ließ über Nacht auf RT kommen, addierte 100 ml Hexan, saugte ab und wusch mit Diethylether und Hexan nach. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1.56 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 1.42 (s, 9H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 2.80 (br. s, 1H), 2.98 - 3.42 (m, 6H), 4.52 (td, 1H), 5.29 - 5.51 (m, 2H).

10

Intermediat 19

***tert*-Butyl-(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-carboxylat**



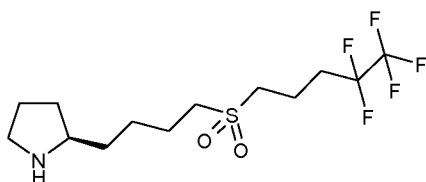
1.56 g (3.47 mmol) *tert*-Butyl-(2S)-2-[(1E)-4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]but-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat wurden in 40 ml Methanol und 10 ml Wasser in Gegenwart von 318 mg Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig) unter eine Wasserstoffatmosphäre gesetzt. Man filtrierte und engte ein.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁, ausgewählte Signale): δ = 1.45 (s, 9H), 2.88 - 3.14 (m, 5H), 3.23 - 3.41 (m, 2H), 3.69 - 3.82 (m).

20

Intermediat 20

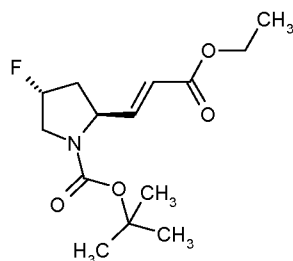
(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin



Eine Lösung aus 1.42 g (3.15 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 10 ml Dichlormethan wurden mit 2.5 ml TFA versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man addierte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 1 h, trennte die organische Phase ab und extrahierte dreimal mit 5 Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt 1.17 g eines Rohrproduktes, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Intermediat 1-21

10 tert-Butyl-(2S,4R)-2-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-fluorpyrrolidin-1-carboxylat

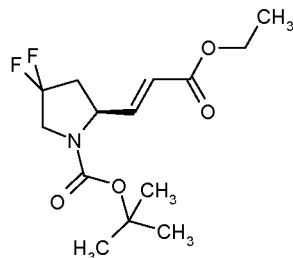


8.18 g (19.1 mmol) (2-Ethoxy-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoniumbromid wurden in 60 ml Dichlormethan unter Stickstoff vorgelegt und mit 4.0 ml Triethylamin versetzt. Man ließ 15 min bei RT rühren, addierte 2.07 g (9.53 mmol) tert-Butyl-(2S,4R)-4-fluor-2-formylpyrrolidin-1-carboxylat (CAS 1299466-02-6) gelöst in 20 ml Dichlormethan und rührte 18 h bei RT. Man addierte 15 Diethylether und Wasser, trennte die organische Phase ab, extrahierte zweimal mit Diethylether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat, engte ein und reinigte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1.44 g der Titelverbindung.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHLOROFORM- d_1): δ [ppm]= 1.28 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.74 - 2.02 (m, 1H), 2.38 - 2.55 (m, 1H), 3.38 - 3.59 (m, 1H), 3.78 - 4.06 (m, 1H), 4.11 - 4.26 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.08 - 4.27 (m, 2H), 4.42 - 4.68 (m, 1H), 5.02 - 5.27 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.72 - 6.91 (m, 1H).

Intermediat 2-21

25 tert-Butyl-(2S)-2-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4,4-difluorpyrrolidin-1-carboxylat



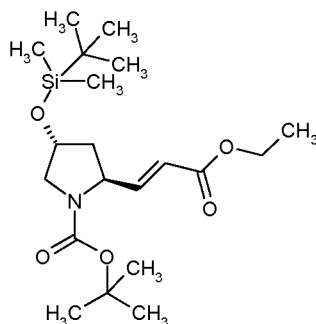
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-21 wurde (2-Ethoxy-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoniumbromid mit tert-Butyl-(2S)-4,4-difluor-2-formylpyrrolidin-1-

carboxylat (CAS 1194032-45-5) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel erhielt man 620 mg (27% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.29 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.62 (br. s, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 2.55 - 2.71 (m, 1H), 3.71 (q, 1H), 3.83 (br. s, 1H), 4.14 - 4.28 (m, 2H), 4.50 - 4.77 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H).

Intermediat 3-21

tert-Butyl-(2S,4R)-4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat

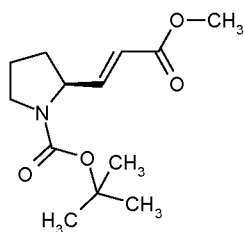


Analog zur Herstellung von Intermediat 1-21 wurden 6.10 g (18.5 mmol) tert-Butyl-(2S,4R)-4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-formylpyrrolidin-1-carboxylat (CAS: 137955-35-2) mit 15.9 g (37.0 mmol) (2-Ethoxy-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoniumbromid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 3.30 g (45% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.29 (t, 3H), 1.34 - 1.52 (m, 9H), 1.77 - 1.86 (m, 1H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 3.31 - 3.51 (m, 2H), 4.14 - 4.25 (m, 2H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 4.39 - 4.62 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.82 (br. s, 1H).

Intermediat 4-21

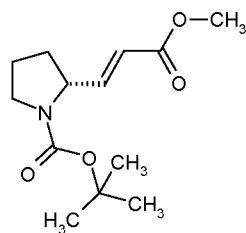
tert-Butyl-(2S)-2-[(1E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat



Analog zu Intermediat 1-21 wurde tert-Butyl-(2S)-2-formylpyrrolidin-1-carboxylat (CAS 69610-41-9) mit Methyl(diethoxyphosphoryl)acetat (CAS 1067-74-9) umgesetzt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.31 - 1.42 (m, 9H), 1.65 - 1.82 (m, 3H), 1.95 - 2.12 (m, 1H), 3.24 - 3.32 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.25 - 4.44 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H).

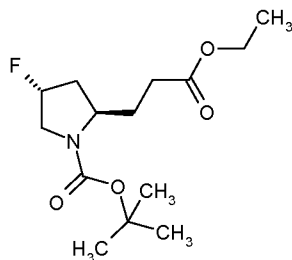
Drehwert: [α] = - 77,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 5-21**tert-Butyl-(2R)-2-[(1E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat**

- 5 Analog zu Intermediat 1-21 wurde tert-Butyl-(2R)-2-formylpyrrolidin-1-carboxylat (CAS 73365-02-3) mit Methyl(diethoxyphosphoryl)acetat (CAS 1067-74-9) umgesetzt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.31 - 1.42 (m, 9H), 1.65 - 1.82 (m, 3H), 1.95 - 2.12 (m, 1H), 3.24 - 3.32 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.25 - 4.44 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H).

- 10 Drehwert: $[\alpha] = 62,5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

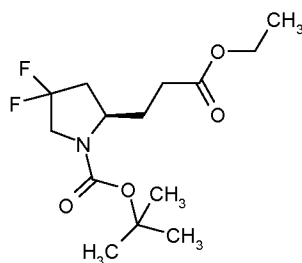
Intermediat 1-22**tert-Butyl-(2R,4R)-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-4-fluorpyrrolidin-1-carboxylat**

- 15 1.80 g (6.26 mmol) tert-Butyl-(2S,4R)-2-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-fluorpyrrolidin-1-carboxylat wurden in 30 ml Ethylacetat und 10 ml Ethanol vorgelegt. Man addierte 1.0 g Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig), evakuierte dreimal und belüftete mit Stickstoff. Danach erhitze man unter Rückfluß, addierte portionsweise je 1 ml 1,4-Cyclohexadien (insgesamt 10 ml), erhitze 30 min unter Rückfluß, ließ auf RT kommen und filtrierte. Nach Einengen im Vakuum erhielt man 1.7 g der
- 20 Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHLOROFORM- d): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.63 - 1.90 (m), 2.09 - 2.47 (m, 4H), 3.22 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.80 - 4.07 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.98 - 5.22 (m, 1H).

- 25 **Intermediat 2-22**

tert-Butyl-(2R)-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-4,4-difluorpyrrolidin-1-carboxylat

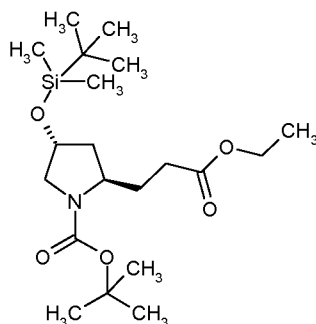


Analog zur Herstellung von Intermediat 1-22 wurde tert-Butyl-(2S)-2-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4,4-difluorpyrrolidin-1-carboxylat mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohlenstoff zu 1.4 g der Titelverbindung umgesetzt.

- 5 ¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.76 - 1.90 (m, 1H), 2.03 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.38 (m, 2H), 2.38 - 2.60 (m, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.84 (br. s, 1H), 3.99 - 4.18 (m, 3H).

Intermediat 3-22

- 10 **tert-Butyl-(2R,4R)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)pyrrolidin-1-carboxylat**



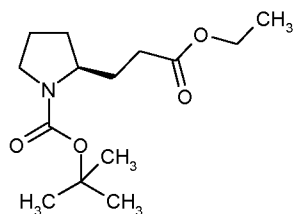
- 15 Analog zur Herstellung von Intermediat 1-22 wurden 3.30 g (8.26 mmol) tert-Butyl-(2S,4R)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohlenstoff zu 2.90 g (87% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 0.05 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.65 - 1.83 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 2.06 (br. s, 1H), 2.21 - 2.36 (m, 2H), 3.26 - 3.60 (m, 2H), 3.92 (br. s, 1H), 4.12 (q, 2H), 4.33 (quin, 1H).

20

Intermediat 4-22

tert-Butyl-(2S)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidin-1-carboxylat



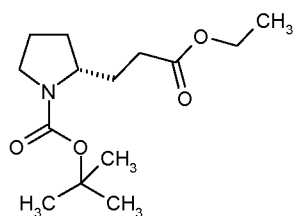
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-22 wurden 17 g (66.8 mmol) tert-Butyl (2S)-2-[(1E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohlenstoff zu 16.9 g (93% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (s, 9H), 1.59 (d, 2H), 1.66 - 1.94 (m, 4H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 3.10 - 3.31 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.67 (d, 1H).

Drehwert: [α] = - 34,3 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 5-22

tert-Butyl (2R)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidin-1-carboxylat



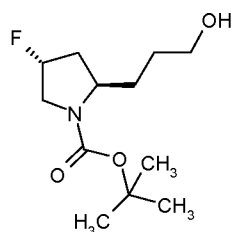
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-22 wurden 18.8 g (73.6 mmol) tert-Butyl (2R)-2-[(1E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyrrolidin-1-carboxylat mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohlenstoff zu 18.58 g (93% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (s, 9H), 1.59 (d, 2H), 1.66 - 1.94 (m, 4H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 3.10 - 3.31 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.67 (d, 1H).

Drehwert: [α] = 33,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 1-23

tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat

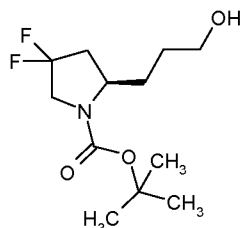


Eine Lösung aus 1.68 g (5.81 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-4-fluorpyrrolidin-1-carboxylat in 84 ml THF wurde auf -40°C abgekühlt, vorsichtig 14.5 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung (1M in THF) zugetropft und 3 h gerührt. Man ließ auf RT kommen, addierte vorsichtig 1.9 ml Methanol, kühlte erneut ab und gab vorsichtig 1.9 ml Wasser und anschließend 1.9 ml Natriumhydroxidlösung (2M) zu. Man engte ein, versetzte mit Wasser und Ethylacetat, trennte die organische Phase ab und extrahierte dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (Zugabe von verdünnter Salzsäurelösung zur Phasentrennung), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 0.84 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.37 - 1.61 (m, 11H), 1.63 - 1.92 (m, 3H), 1.93 - 2.07 (m, 1H), 2.31- 2.50 (m, 1H), 3.24 - 3.47 (m, 1H), 3.60 - 3.72 (m, 2H), 3.78 - 4.08 (m, 2H), 4.98 - 5.23 (m, 1H).

5 Intermediat 2-23

tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat

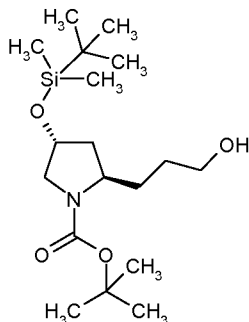


Analog zur Herstellung von Intermediat 1-23 wurde tert-Butyl-(2R)-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-4,4-difluorpyrrolidin-1-carboxylat mit Diisobutylaluminiumhydridlösung (1M in THF) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 0.35 g (29% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 1.46 (s, 9H), 1.92 (br. s, 1H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.35 - 2.62 (m, 1H), 3.51 - 3.73 (m, 3H), 3.83 (br. s, 1H), 3.97 - 4.21 (d, 1H).

15 Intermediat 3-23

tert-Butyl-(2R,4R)-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat

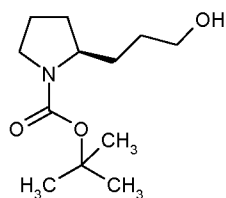


Analog zur Herstellung von Intermediat 1-23 wurden 1.8 g (4.48 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit Diisobutylaluminiumhydridlösung (1M in THF) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 0.59 g (37% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 0.05 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.35 (d, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.87 - 3.98 (m, 1H), 4.32 (quin, 1H).

Intermediat 4-23

tert-Butyl-(2S)-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat



Analog zur Herstellung von Intermediat 1-23 wurden 16.9 g (65.6 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylat mit Diisobutylaluminiumhydridlösung (1M in THF) umgesetzt.

- 5 Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 9.76 g (61 % d. Th.) der Titelverbindung.

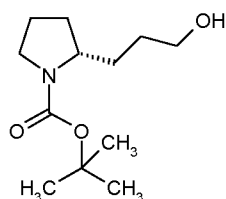
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.44 (m, 12H), 1.51 - 1.94 (m, 5H), 3.10 - 3.30 (m, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.57 - 3.68 (m, 1H), 4.38 (t, 1H).

Drehwert: $[\alpha] = -46,6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

10

Intermediat 5-23

tert-Butyl-(2R)-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat



- 15 Analog zur Herstellung von Intermediat 1-23 wurden 18.4 g (71.5 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylat mit Diisobutylaluminiumhydridlösung (1M in THF) umgesetzt.

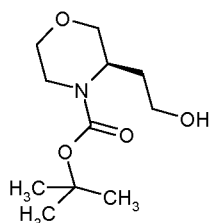
Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 11.1 g (64 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.17 - 1.44 (m, 12H), 1.51 - 1.94 (m, 5H), 3.10 - 3.30 (m, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.57 - 3.68 (m, 1H), 4.38 (t, 1H).

Drehwert: $[\alpha] = 44,7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Intermediat 6-23

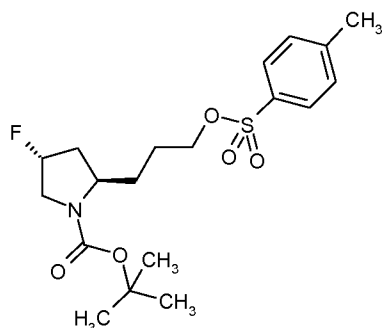
- 25 tert-Butyl-(3R)-3-(2-hydroxyethyl)morpholin-4-carboxylat



2.00 g [(3R)-4-(tert-Butoxycarbonylmorpholin-3-yl]essigsäure in 50 ml THF wurden mit 1.14 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2M Lösung in THF, CAS 13292-87-0) versetzt. Man erhitzte 4 h unter Rückfluß, addierte Diethylether, gab vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1.0 g eines Rohproduktes, welches ohne Reinigung eingesetzt wurde.

Intermediat 1-24

tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-(3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy)propyl)pyrrolidin-1-carboxylat

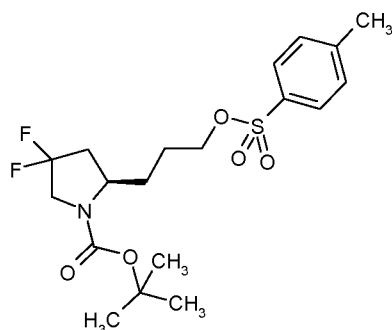


Eine Lösung aus 840 mg (3.40 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat, 0.57 ml Triethylamin und 2 mg DMAP in 8.4 ml Dichlormethan wurde auf 3°C abgekühlt. 777 mg (4.08 mmol) 4-Methylbenzolsulfonylchlorid wurden zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Man addierte erneut 648 mg 4-Methylbenzolsulfonylchlorid und 415 mg DMAP und rührte über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 1.05 g (77% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.44 (s, 9H), 1.45 - 1.55 (m und Wassersignal), 1.55 - 1.79 (m und Wassersignal), 1.88 (br. s, 1H), 2.26 - 2.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.22 - 3.39 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.92 (br. s, 2H), 3.95 - 4.08 (m, 3H), 4.99 - 5.17 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.75 - 7.81 (m, 2H).

Intermediat 2-24

tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-(3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy)propyl)pyrrolidin-1-carboxylat

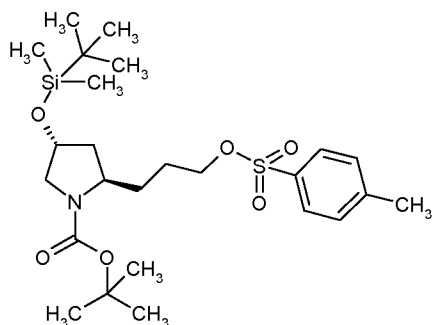


Analog zur Herstellung von Intermediat 1-24 wurden 350 mg (1.32 mmol) tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 302 mg 4-Methylbenzolsulfonylchlorid umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 343 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.44 (s, 9H), 1.49 - 1.72 (m), 1.81 (br. s, 1H), 1.94 - 2.10 (m, 1H), 2.34 - 2.54 (m, 4H, enthält Singulett bei 2.45), 3.56 (q, 1H), 3.80 (br. s, 1H), 3.91 - 4.09 (m, 3H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.73 - 7.84 (m, 2H).

10 Intermediat 3-24

tert-Butyl-(2R,4R)-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat

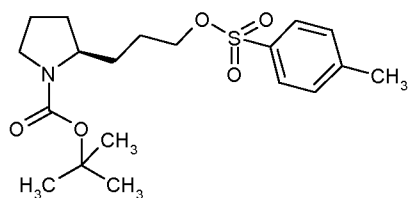


Analog zur Herstellung von Intermediat 1-24 wurden 590 mg (1.64 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 438 mg 4-Methylbenzolsulfonylchlorid umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 414 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.52 - 1.83 (m), 1.74 (br. s, 1H), 1.86 - 2.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.47 (m, 1H), 3.77 - 3.90 (m, 1H), 3.95 - 4.08 (m, 2H), 4.24 - 4.31 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.72 - 7.83 (m, 2H).

Intermediat 4-24

tert-Butyl-(2S)-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat



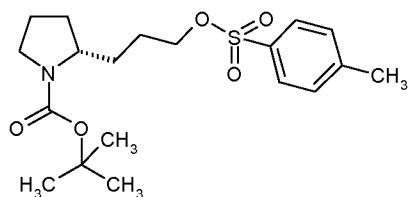
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-24 wurden 4.73 g (20.6 mmol) tert-Butyl (2S)-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 4.72 g 4-Methylbenzolsulfonylchlorid umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 6.24 g (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.13 - 1.28 (m, 1H), 1.32 - 1.40 (m, 9H), 1.42 - 1.60 (m, 4H), 1.63 - 1.87 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 3.49 - 3.63 (m, 1H), 3.97 - 4.06 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

Drehwert: $[\alpha] = -29,1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Intermediat 5-24

tert-Butyl-(2R)-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat



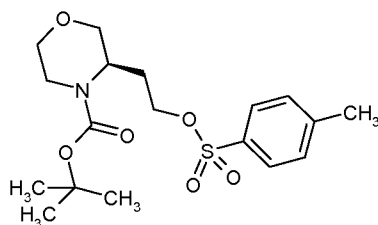
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-24 wurden 11 g (47.9 mmol) tert-Butyl (2R)-2-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 10.97 g 4-Methylbenzolsulfonylchlorid umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 14.89 g (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.13 - 1.28 (m, 1H), 1.32 - 1.40 (m, 9H), 1.42 - 1.60 (m, 4H), 1.63 - 1.87 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 3.49 - 3.63 (m, 1H), 3.97 - 4.06 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

Drehwert: $[\alpha] = 29,3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Intermediat 6-24

tert-Butyl-(3R)-3-(2-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}ethyl)morpholin-4-carboxylat



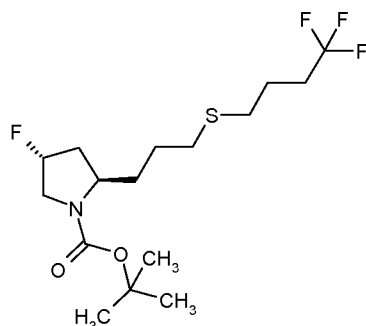
1.90 g (8.21 mmol) tert-Butyl-(3R)-3-(2-hydroxyethyl)morpholin-4-carboxylat wurden analog mit 4.02 g (1.5 Äquivalente) *para*-Toluolsulfonsäureanhydrid (CAS 4124-41-8) (anstelle von 4-

Methylbenzolsulfonylchlorid) umgesetzt. Nach Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 2.35 g (74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.44 (s, 9H), 1.76 (br. s, 1H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 2.17 (br. s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.00 (br. s, 1H), 3.41 (td, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.57 – 3.88 (m, 3H, verbreiterte Signale), 3.71 - 3.93 (m, 2H), 3.98 - 4.11 (m, 3H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.76 - 7.82 (m, 2H).

Intermediat 1-25

tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat

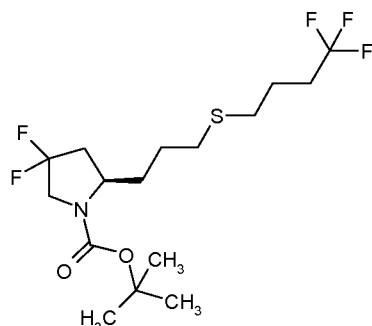


642 mg Natriummethanolat wurden in 15 ml Methanol unter Stickstoff vorgelegt und 553 mg (2.97 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat in 5 ml Methanol zugetropft. Die Mischung wurde 45 min bei RT gerührt, dann wurden 0.96 g (2.38 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat in 5 ml Methanol zugetropft und unter Rückfluß erhitzt. Man engte ein, nahm den Rückstand in Wasser und Ethylacetat auf, trennte die organische Phase ab und extrahierte dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 0.77 g (87% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.41 - 1.91 (m, 15H), 1.93 - 2.11 (m, 1H), 2.13 - 2.63 (m, 7H), 3.34 (ddd, 1H), 3.91 – 4.06 (m, 2H), 4.98 - 5.24 (m, 1H).

Intermediat 2-25

tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat

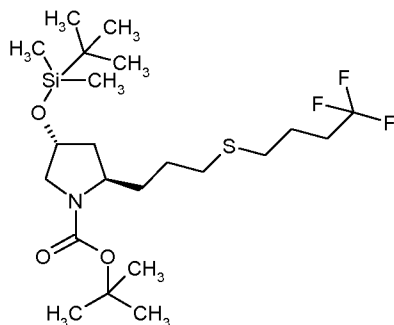


Analog zu Intermediat 1-25 wurden 343 mg (0.818 mmol) tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 198 mg S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 266 mg der Titelverbindung.

- 5 ¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.46 (s, 9H), 1.51 - 1.63 (m, 4H), 1.78 - 2.00 (m, 3H), 2.00 - 2.31 (m, 3H), 2.36 - 2.64 (m, 4H), 3.51 - 3.69 (m, 1H), 3.82 (br. s, 1H), 4.02 (br. s, 1H).

Intermediat 3-25

tert-Butyl-(2R,4R)-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-{3-[(4,4,4-
10 **trifluorbutyl)sulfanyl}propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

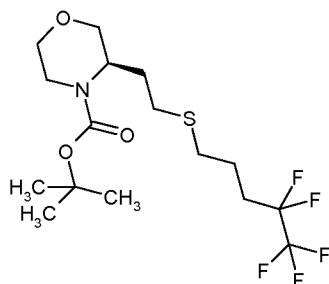


Analog zu Intermediat 1-25 wurden 414 mg (0.81 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 195 mg S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie
15 an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 221 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 0.05 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.36 - 1.74 (m, enthält
Wassersignal), 1.75 - 2.02 (m, 4H), 2.12 - 2.30 (m, 2H), 2.43 - 2.62 (m, 4H), 3.28 - 3.46 (m, 2H), 3.82
- 3.95 (m, 1H), 4.31 (quin, 1H).

20 Intermediat 4-25

tert-Butyl-(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]ethyl}morpholin-4-carboxylat



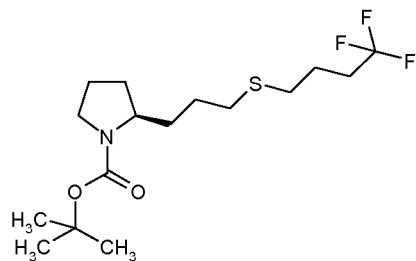
1.16 g (4.93 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)ethanthioat, beschrieben in WO 2011/16101 A1,
wurden analog zur Herstellung des Intermediates 1-25 mit Natriummethanolat und dann mit 1.90 g
25 (4.93 mmmol, 1 Äquivalent) tert-Butyl-(3R)-3-(2-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}ethyl)morpholin-4-

carboxylat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) wurden 1.60 g (80% der Theorie) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*₁): δ [ppm]= 1.46 (s, 9H), 1.81 - 1.95 (m, 3H), 2.01 - 2.27 (m, 3H), 2.39 - 2.67 (m, 4H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 3.44 (td, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.66 - 3.89 (m, 3H), 3.99 - 4.12 (m, 1H).

Intermediat 5-25

tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



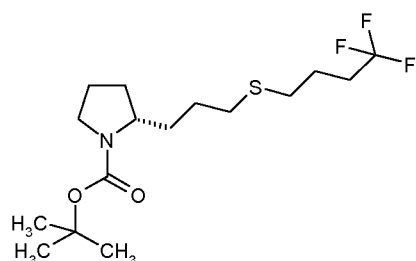
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 11 g (28.6 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 4.27 g (22.94 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 7.47 g (69% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.26 - 1.66 (m, 14H), 1.66 - 1.94 (m, 6H), 2.26 - 2.41 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 3.12 - 3.28 (m, 2H), 3.64 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = - 38,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 6-25

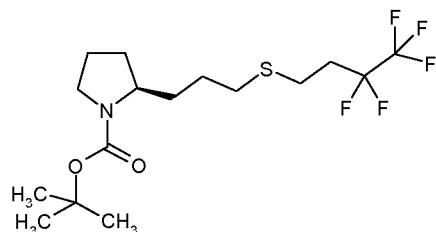
tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 4 g (10.4 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 1.76 g (9.48 mmol) S-(4,4,4-Trifluorbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 1.54 g (39 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.26 - 1.66 (m, 14H), 1.66 - 1.94 (m, 6H), 2.26 - 2.41 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 3.12 - 3.28 (m, 2H), 3.64 (br. s, 1H).

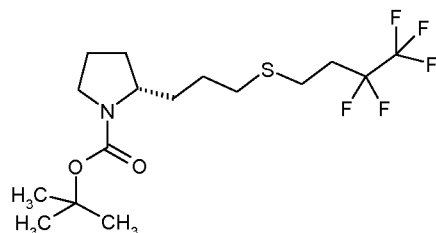
Drehwert: [α] = 35,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 7-25**tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 6.69 g (17.45 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 3.1 g (13.96 mmol) S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 4.51 g (62% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 1.42 - 1.94 (m, 8H), 2.40 - 2.52 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 3.12 - 3.30 (m, 2H), 3.65 (br. s, 1H).

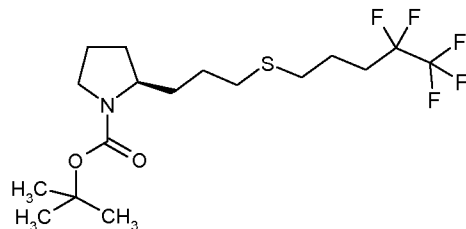
Drehwert: [α] = - 33,3 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 8-25**tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 3.0 g (7.8 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 1.58 g (7.1 mmol) S-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 2.09 g (64 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 1.42 - 1.94 (m, 8H), 2.40 - 2.52 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 3.12 - 3.30 (m, 2H), 3.65 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = 29,9 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 9-25**tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

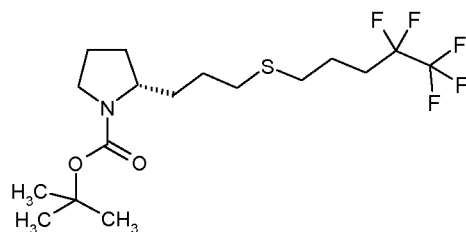
Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 6.0 g (15.64 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 3.36 g (14.22 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 4.25 g (63% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.24 - 1.64 (m, 12H), 1.64 - 1.94 (m, 5H), 2.21 - 2.38 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.64 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = - 31,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 10-25

- 10 **tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**



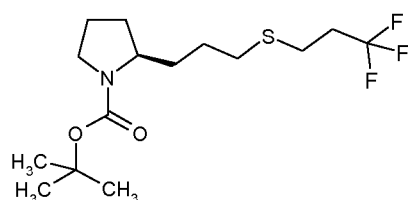
Analog wurden zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 3.0 g (7.82 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 1.68 g (7.1 mmol) S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) an Kieselgel erhielt man 1.66 g (49 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.24 - 1.64 (m, 12H), 1.64 - 1.94 (m, 5H), 2.21 - 2.38 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.64 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = 30,4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

- 20 **Intermediat 11-25**

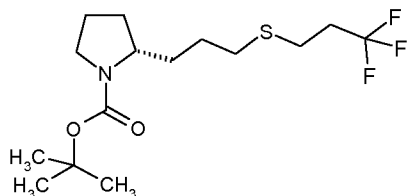
tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



Analog wurden zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 12.0 g (31.29 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-{{(4-methylphenyl)sulfonyl}oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 4.31 g (25.03 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) an Kieselgel erhielt man 7.84 g (69 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.28 - 1.64 (m, 13H), 1.64 - 1.94 (m, 4H), 2.52 - 2.61 (m, 4H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 3.11 - 3.29 (m, 2H), 3.65 (br. s, 1H).

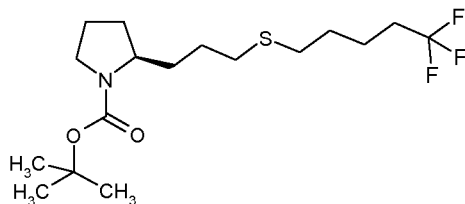
Drehwert: [α] = - 40,4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 12-25**tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 3 g (7.8 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 1.22 g (7.11 mmol) S-(3,3,3-Trifluorpropyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) an Kieselgel erhielt man 620 mg (22 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.28 - 1.64 (m, 13H), 1.64 - 1.94 (m, 4H), 2.52 - 2.61 (m, 4H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 3.11 - 3.29 (m, 2H), 3.65 (br. s, 1H).

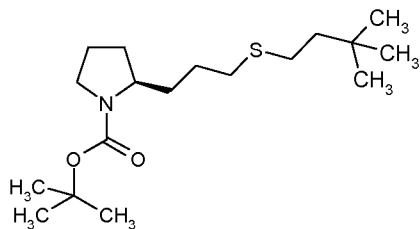
Drehwert: [α] = 33,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 13-25**tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 6 g (15.64 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 2.51 g (12.51 mmol) S-(5,5,5-Trifluorpentyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 3.83 g (63 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.25 - 1.64 (m, 17H), 1.64 - 1.93 (m, 4H), 2.17 - 2.35 (m, 2H), 2.43 - 2.52 (m, 4H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.64 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = - 39,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 14-25**tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

Analog zur Herstellung von Intermediat 1-25 wurden 10 g (26.08 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-(3-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}propyl)pyrrolidin-1-carboxylat mit 3.80 g (23.70 mmol) S-(3,3-

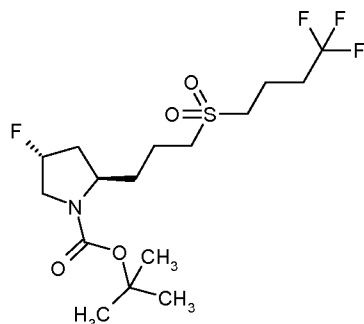
Dimethylbutyl)ethanthioat umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 5.66 g (63 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.87 (s, 9H), 1.25 - 1.92 (m, 19H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.59 - 3.70 (m, 1H).

5 Drehwert: [α] = - 40 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 1-26

tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



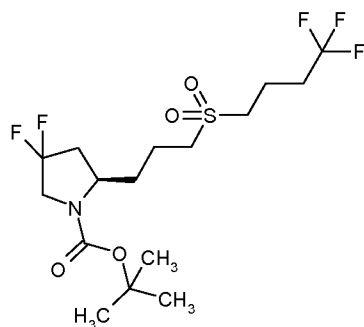
10 0.80 g (2.14 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 1.11 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 0.77 g (89% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.46 (s, 9H), 1.53 - 2.20 (m, und Wassersignal),

15 2.23 - 2.51 (m, 3H), 2.92 - 3.17 (m, 4H), 3.34 (ddd, 1H), 3.78 - 4.09 (m, 2H), 4.99 - 5.24 (m, 1H).

Intermediat 2-26

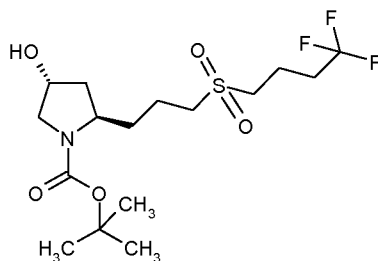
tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



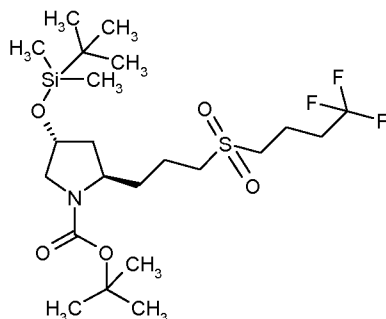
20 266 mg (0.68 mmol) tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 352 mg meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach wässriger Aufarbeitung 293 mg eines Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

25 Intermediat 3-26

tert-Butyl-(2R,4R)-4-hydroxy-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat

**Stufe 1:**

tert-Butyl-(2R,4R)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



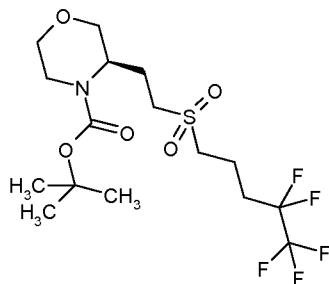
220 mg (0.45 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 156 mg meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 175 mg (75% d. Th.) tert-Butyl-(2R,4R)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 0.05 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.48 - 2.06 (m, 5H), 2.09 - 2.20 (m, 2H), 2.22 - 2.41 (m, 2H), 2.94 - 3.15 (m, 4H), 3.36 - 3.48 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 4.26 - 4.35 (m, 1H).

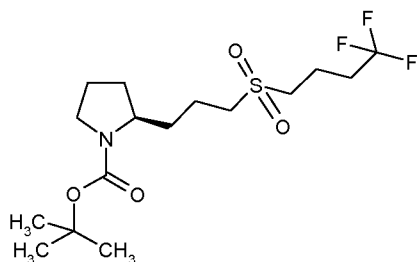
Stufe 2:

170 mg (0.33 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 5.0 ml THF wurden mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in THF) versetzt, die Mischung wurde 18 h bei RT gerührt und auf Wasser gegossen. Man extrahierte dreimal mit tert-Butyl-methylether, wusch mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) erhielt man 117 mg (88% d. Th.) tert-Butyl-(2R,4R)-4-hydroxy-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat (Intermediat 3-26).

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.46 (s, 9H), 1.49 - 1.91 (m, enthält Singulett bei 1.64 ppm), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 3H), 2.26 - 2.39 (m, 2H), 2.96 - 3.13 (m, 4H), 3.39 (dd, 1H), 3.46 - 3.62 (m, 1H), 3.92 - 4.04 (m, 1H), 4.41 (br. s, 1H).

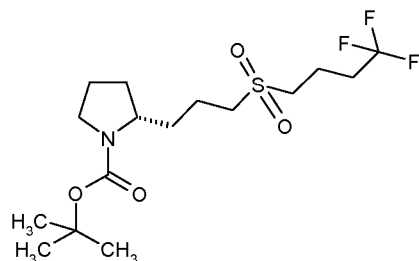
Intermediat 4-26**tert-Butyl-(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-carboxylat**

- 5 1.6 g (3.93 mmol) tert-Butyl-(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-carboxylat wurden mit 2.03 g meta-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan analog zur allgemeinen Vorschrift 15 umgesetzt. Man erhielt nach Einengen im Vakuum 2.35 g Rohprodukt.
- ¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.47 (s, 9H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.14 - 2.35 (m, 4H), 2.44 - 2.55 (m, 1H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 2.98 - 3.19 (m, 4H), 3.44 (td, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.67 -
- 10 3.92 (m, 3H), 4.01 - 4.19 (m, 1H), 5.30 (s, 2H).

Intermediat 5-26**tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

- 15 7.46 g (19.9 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 15.29 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 7.96 g (97 % d. Th.) der Titelverbindung.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.32 - 1.50 (m, 10H), 1.52 - 1.96 (m, 9H), 2.35 - 2.47 (m, 2H), 3.05 - 3.29 (m, 6H), 3.67 (br. s, 1H).
- 20 Drehwert: [α]_D = -25,3 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat-6-26**tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**



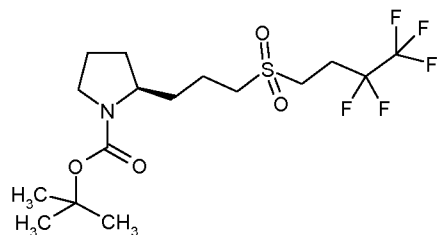
1.5 g (4,2 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfanyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 2.11 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 1.56 g (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.32 - 1.50 (m, 10H), 1.52 - 1.96 (m, 9H), 2.35 - 2.47 (m, 2H), 3.05 - 3.29 (m, 6H), 3.67 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = 22,4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

10 Intermediat 7-26

tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



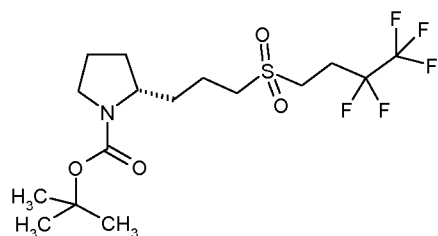
4.5 g (11.49 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfanyl]-propyl}pyrrolidine-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 9.06 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 4.24 g (82 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.30 - 1.50 (m, 10H), 1.53 - 1.96 (m, 7H), 2.57 - 2.75 (m, 2H), 3.12 - 3.31 (m, 4H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = - 19,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

20 Intermediat 8-26

tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



2 g (4.9 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfanyl]-propyl}pyrrolidine-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 3.56 g meta-Chlorperbenzoesäure

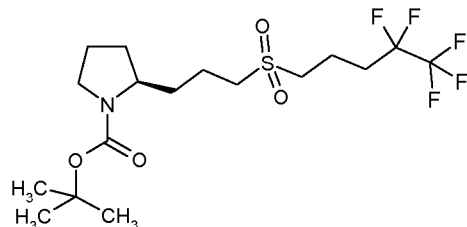
umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 2.10 g (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.30 - 1.50 (m, 10H), 1.53 - 1.96 (m, 7H), 2.57 - 2.75 (m, 2H), 3.12 - 3.31 (m, 4H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H).

5 Drehwert: [α] = 17,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 9-26

tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



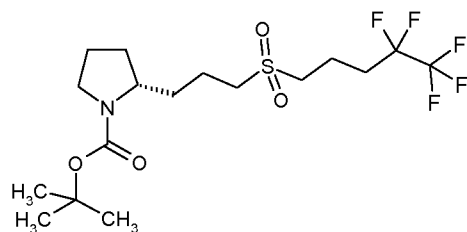
10 4.18 g (9.8 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 3.2 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 4.26 g (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.35 - 1.46 (m, 10H), 1.52 - 2.02 (m, 9H), 2.31 - 2.48 (m, 2H), 3.03 - 3.30 (m, 6H), 3.67 (br. s, 1H).

15 Drehwert: [α] = - 22,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 10-26

tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat

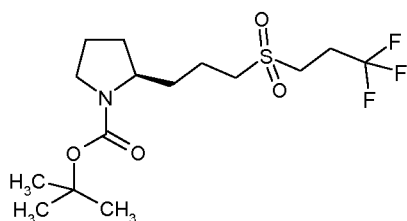


20 1.6 g (9.8 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 2.68 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 1.55 g (98 % d. Th.) der Titelverbindung.

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.35 - 1.46 (m, 10H), 1.52 - 2.02 (m, 9H), 2.31 - 2.48 (m, 2H), 3.03 - 3.30 (m, 6H), 3.67 (br. s, 1H).

Drehwert: [α] = 20,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 11-26

tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat

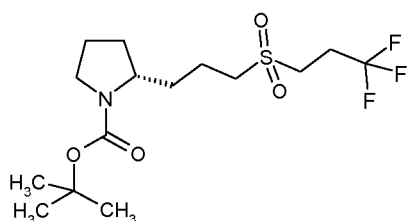
7.83 g (22.9 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 12.66 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt.

- 5 Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 8.27 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 - 1.48 (m, 10H), 1.51 - 1.94 (m, 7H), 2.65 - 2.82 (m, 2H), 3.12 - 3.31 (m, 4H), 3.35 - 3.43 (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H).

Drehwert: $[\alpha] = -25,3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

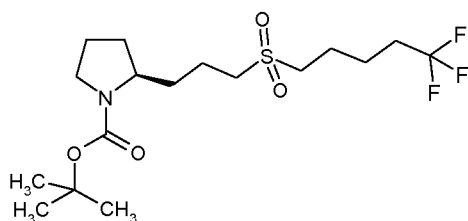
10

Intermediat 12-26**tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

620 mg (1.81 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 1 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 685 mg (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.34 - 1.48 (m, 10H), 1.51 - 1.94 (m, 7H), 2.65 - 2.82 (m, 2H), 3.12 - 3.31 (m, 4H), 3.35 - 3.43 (m, 2H), 3.68 (br. s, 1H).

- 20 Drehwert: $[\alpha] = 17,6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Intermediat 13-26**tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat**

- 25 3.82 g (10.33 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 5.71 g meta-Chlorperbenzoesäure

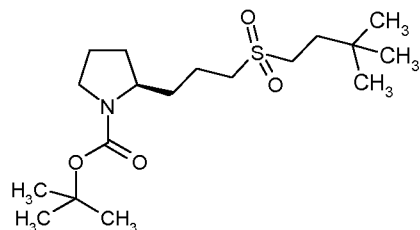
umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 2.35 g (53 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.33 - 1.45 (m, 10H), 1.52 - 1.70 (m, 6H), 1.70 - 1.92 (m, 5H), 2.22 - 2.38 (m, 2H), 3.00 - 3.28 (m, 6H), 3.67 (br. s, 1H).

5 Drehwert: [α] = − 26,7 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 14-26

tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat



10 5.66 g (17.15 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 15 mit 9.48 g meta-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) 6.81 g (104 % d. Th.) der Titelverbindung.

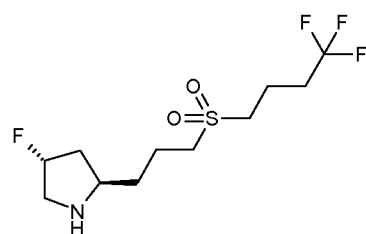
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.89 (s, 9H), 1.33 - 1.47 (m, 10H), 1.51 - 1.96 (m, 9H), 2.96 - 3.04 (m, 2H), 3.07 - 3.31 (m, 4H), 3.68 (br. s, 1H).

15

Drehwert: [α] = − 30,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Intermediat 1-27

(2R,4R)-4-Fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin



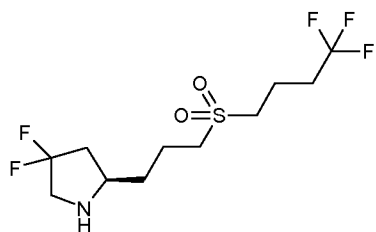
20

0.77 g (1.90 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 5.0 ml Dichlormethan wurden mit 1.5 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum.

25 Es wurden 450 mg der Titelverbindung erhalten.

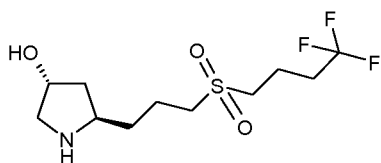
¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.42 (ddd), 1.49 - 1.69 (m), 1.83 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.41 (m, 7H), 2.97 - 3.23 (m, 6H), 3.32 - 3.46 (m, 1H), 5.06 - 5.32 (m, 1H).

Intermediat 2-27

(2R)-4,4-Difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin

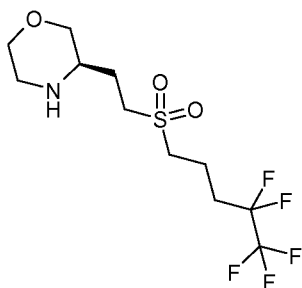
293 mg (0.69 mmol) tert-Butyl-(2R)-4,4-difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat wurden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt, 533 Microliter TFA wurden zugegeben und die Mischung wurde 7.5 h bei RT gerührt. Man engte ein, addierte dreimal Toluol und engte jeweils ein und trocknete. Man erhielt 336 mg eines Rohprodukts, welches ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 1.64 - 1.93 (m, 6H), 2.12 - 2.29 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 3.06 - 3.27 (m, 4H), 3.58 - 3.87 (m, 3H).

Intermediat 3-27**(3R,5R)-5-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-3-ol**

Analog zu Intermediat 2-27 wurden 110 mg (0.27 mmol) tert-Butyl-(2R,4R)-4-hydroxy-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat mit 210 Microlitern Trifluoressigsäure in Dichlormethan umgesetzt. Man engte ein, addierte dreimal Toluol und engte jeweils ein und trocknete. Man erhielt 144 mg eines Rohproduktes, welches weitere ohne Aufreinigung eingesetzt wurde.

C₁₁H₂₀F₃NO₃S, MS (CI⁺) gefundene Masse: 304⁺.

Intermediat 4-27**(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin**

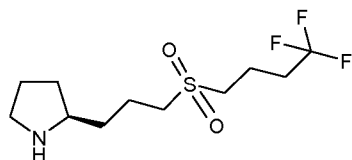
1.20 g (2.73 mmol) tert-Butyl-(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-carboxylat in 5 ml Dichlormethan wurden mit 5 ml TFA versetzt und die Mischung wurde 4 h bei RT gerührt. Man tropfte vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zu, trennte die organische Phase ab und extrahierte zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen

wurden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 1.09 g Rohprodukt.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₁): δ [ppm]= 1.68 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.12 - 2.35 (m, 4H), 2.84 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 3.24 (m, 5H), 3.46 (ddd, 1H), 3.73 - 3.84 (m, 2H).

Intermediat 5-27

(2S)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin

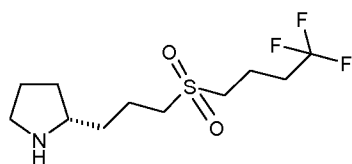


7.94 g (20.5 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 200 ml Dichlormethan wurden mit 31.59 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 4.18 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.37 - 1.49 (m, 2H), 1.50 - 1.83 (m, 5H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.69 (dt, 1H), 2.76 - 2.91 (m, 2H), 3.10 - 3.21 (m, 4H).

Intermediat 6-27

(2R)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin

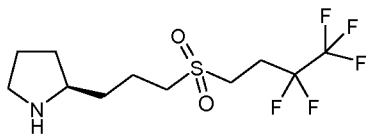


1.5 g (3.87 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 200 ml Dichlormethan wurden mit 5.96 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 1.18 g der Titelverbindung (Trifluoressigsäuresalz) erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.37 - 1.49 (m, 2H), 1.50 - 1.83 (m, 5H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.69 (dt, 1H), 2.76 - 2.91 (m, 2H), 3.10 - 3.21 (m, 4H).

Intermediat 7-27

(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin

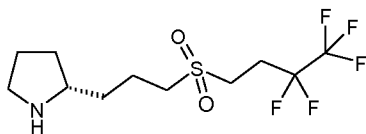


4.2 g (9.9 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 100 ml Dichlormethan wurden mit 15.28 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 3.08 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.52 - 1.86 (m, 5H), 2.58 - 2.74 (m, 3H), 2.75 - 2.93 (m, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 3.39 - 3.45 (m, 2H).

10 Intermediat 8-27

(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin



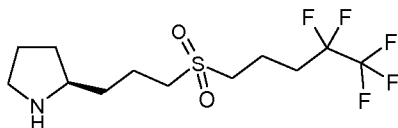
2.1 g (5 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 44.3 ml Dichlormethan wurden mit 7.64 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 1.43 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.52 - 1.86 (m, 5H), 2.58 - 2.74 (m, 3H), 2.75 - 2.93 (m, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 3.39 - 3.45 (m, 2H).

20

Intermediat 9-27

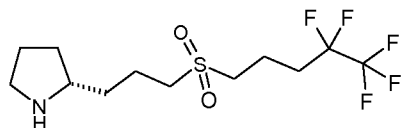
(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin



4.17 g (13 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 130 ml Dichlormethan wurden mit 20.57 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 3.11 g der Titelverbindung erhalten.

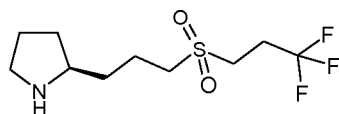
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.16 (ddt, 1H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.53 - 1.84 (m, 5H), 1.88 - 1.98 (m, 2H), 2.31 - 2.48 (m, 2H), 2.69 (ddd, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 3.11 - 3.16 (m, 2H), 3.19 - 3.24 (m, 2H).

30

Intermediat 10-27**(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin**

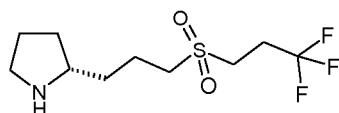
5 1.5 g (3 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 32.1 ml Dichlormethan wurden mit 5.28 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 930 mg der Titelverbindung erhalten.

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.16 (ddt, 1H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.53 - 1.84 (m, 5H), 1.88 - 1.98 (m, 2H), 2.31 - 2.48 (m, 2H), 2.69 (ddd, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 3.11 - 3.16 (m, 2H), 3.19 - 3.24 (m, 2H).

Intermediat 11-27**(2S)-2-{3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin**

8.25 g (22,1 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 215 ml Dichlormethan wurden mit 34 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 3.31 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.10 - 1.20 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.84 (m, 5H), 2.65 - 2.91 (m, 5H), 3.23 (t, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 2H).

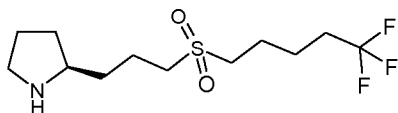
Intermediat 12-27**(2R)-2-{3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin**

654 mg (1.75 mmol) tert-Butyl-(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 18 ml Dichlormethan wurden mit 2.69 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 416 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.10 - 1.20 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.84 (m, 5H), 2.65 - 2.91 (m, 5H), 3.23 (t, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 2H).

Intermediat 13-27

5 (2S)-2-{3-[(5,5,5-Trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin



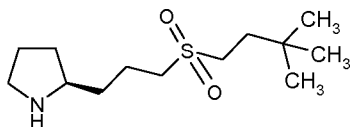
2.34 g (5.84 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat in 57 ml Dichlormethan wurden mit 9 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit
10 Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 1.64 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.13 - 1.24 (m, 1H), 1.46 (q, 2H), 1.56 - 1.82 (m, 9H), 2.24 - 2.38 (m, 2H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.81 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.96 (m, 1H), 3.08 (t, 2H), 3.10 - 3.15 (m, 2H).

15

Intermediat 14-27

(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin

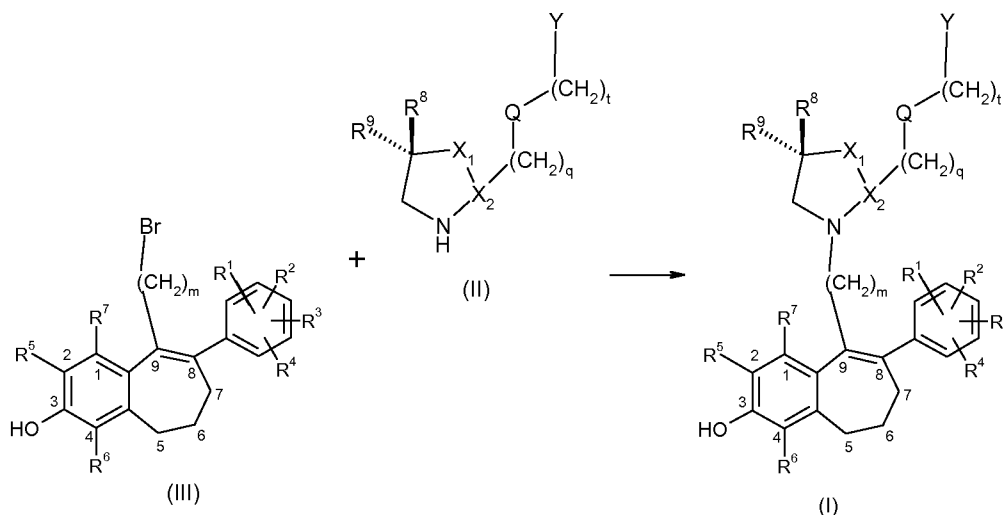


6.75 g (18.69 mmol) tert-Butyl-(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-carboxylat
20 in 182 ml Dichlormethan wurden mit 28.8 ml TFA versetzt und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Man goss auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, rührte 3 h, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, engte die vereinigten organischen Phasen ein und trocknete im Vakuum. Es wurden 5 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.90 (s, 9H), 1.19 - 1.31 (m, 1H), 1.48 - 1.59 (m, 4H), 1.60
25 - 1.79 (m, 4H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.77 - 2.86 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.97 - 3.05 (m, 3H), 3.12 (t, 2H).

Beispiele

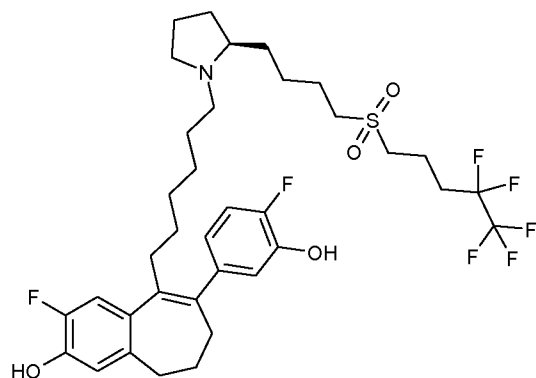
30 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter Schutzgasatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss:



1 g Bromid der allgemeinen Formel (III) wurde in ca. 30-55 ml DMF gelöst. Es wurden 1.2 - 2.2 Äquivalente Amin der allgemeinen Formel (II) (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 RT wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen, zwei- bis dreimal gewaschen (Wasser, gegebenenfalls gesättigte Natriumchloridlösung), über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Anschließend wurde mittels HPLC gereinigt.

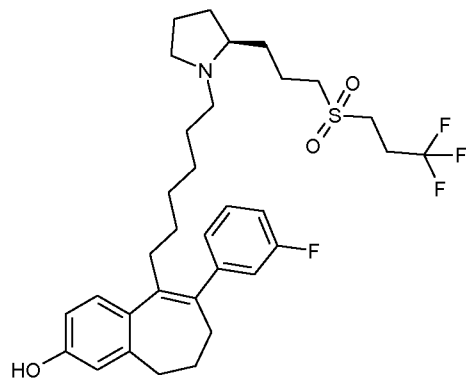
Beispiel 1

2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



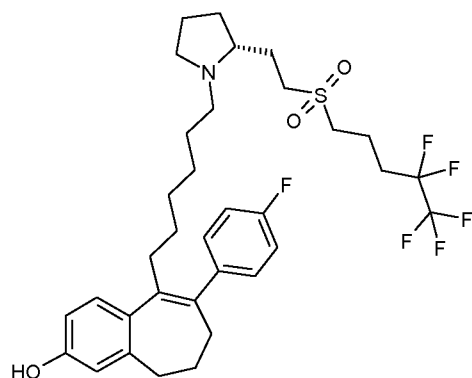
130 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 121.4 mg (0.35 mmol) (2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 63 mg (30% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.27 (m, 6H), 1.47-1.67 (m, 3H), 1.69-1.88 (m, 3H), 1.88-2.57 (m, 19H), 2.73 (m, 1H), 2.84-3.20 (m, 6H), 3.77 (m, 1H), 6.54 (ddd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89-7.04 (m, 3H).

Beispiel 2**8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**

400 mg (0.91 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 392.9 mg (1.37 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Der Rückstand wurde in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen, einmal mit 25%iger wässriger Ammoniaklösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 270 mg (49% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-1.52 (m, 10H), 1.62-2.27 (m, 13H), 2.36 (t, 2H), 2.54-2.77 (m, 5H), 3.00-3.22 (m, 5H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (m, 1H).

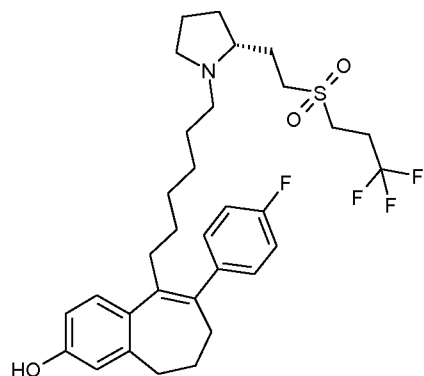
Beispiel 3**8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**

130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 120.9 mg (0.37 mmol) (2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 77.1 mg (38% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.97-1.28 (m, 6H), 1.36-1.70 (m, 6H), 1.80 (mc, 1H), 1.92-2.45 (m, 11H), 2.49-2.77 (m, 4H), 2.97 (mc, 1H), 3.11-3.26 (m, 3H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.56 (mc, 1H), 3.82 (mc, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.05 (tt, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H).

5 Beispiel 4

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

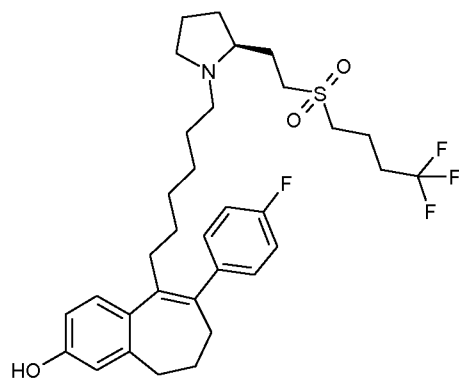


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 96.9 mg (0.37 mmol) (2R)-2-{2-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 92.4 mg (50% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.36 (mc, 2H), 1.57 (mc, 1H), 1.73-1.90 (m, 2H), 1.95-2.23 (m, 8H), 2.28 (q, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.57-2.79 (m, 6H), 3.04 (ddd, 1H), 3.13-3.24 (m, 3H), 3.28 (mc, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H).

Beispiel 5

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



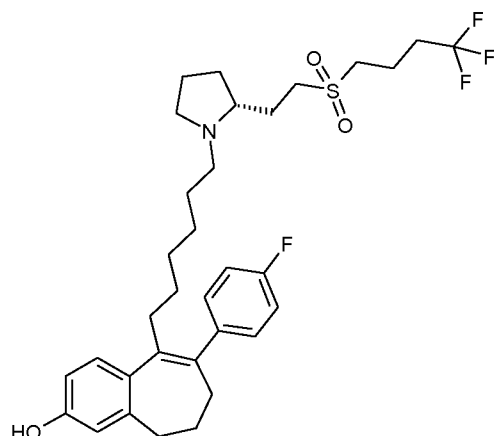
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.1 mg (0.37 mmol) (2S)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin

entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 75 mg (39% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.26 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.72-2.40 (m, 17H), 2.55-2.81 (m, 4H), 2.92-3.19 (m, 4H), 3.30 (ddd, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Beispiel 6

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

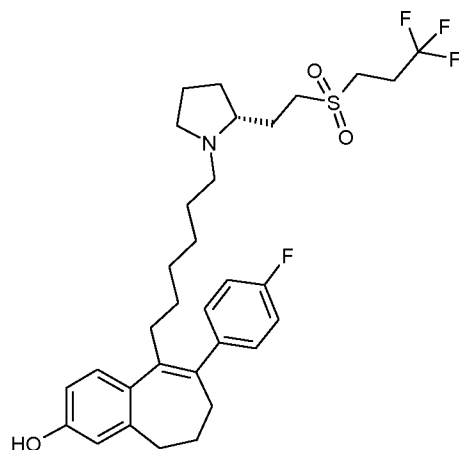


130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 102.2 mg (0.37 mmol) (2R)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 57 mg (30% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.40 (m, 8H), 1.54 (mc, 1H), 1.70-1.87 (m, 2H), 1.90-2.41 (m, 15H), 2.55-2.73 (m, 4H), 2.91-3.17 (m, 4H), 3.25 (mc, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Beispiel 7

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



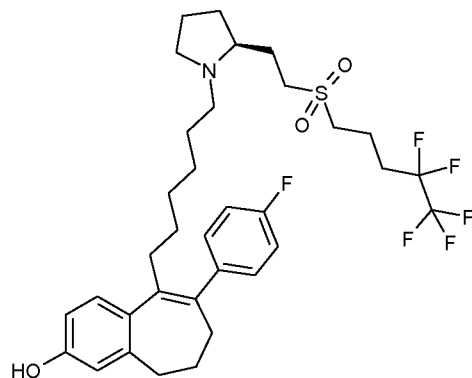
400 mg (0.96 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 298.2 mg (1.15 mmol) (2R)-2-{2-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt.

- 5 Die Fraktionen wurden in Dichlormethan gelöst, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Diethylether und zweimal mit Pentan versetzt und zur Trockene eingeeengt. Es wurde mit Pentan versetzt, abgesaugt und bei 40 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 274.1 mg (48% d. Th.) Produkt isoliert.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.47 (m, 9H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.81-2.15 (m, 9H), 2.35 (mc, 2H), 2.44 (mc, 1H), 2.54 (mc, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 2.98 (mc, 1H), 3.03-3.21 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H).

Beispiel 8

- 15 **8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



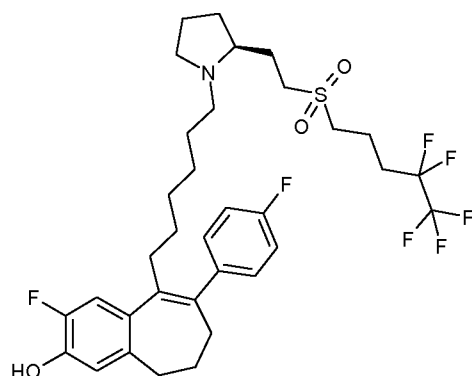
130 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 120.9 mg (0.37 mmol) (2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 56.4 mg (27% d. Th.) Produkt isoliert.

- 20

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.98-1.29 (m, 6H), 1.35-1.53 (m, 1H), 1.61-1.78 (m, 1H), 1.82-2.68 (m, 20H), 2.83-2.95 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 3H), 3.24-3.44 (m, 2H), 3.66 (mc, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.05 (tt, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H).

5 Beispiel 9

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

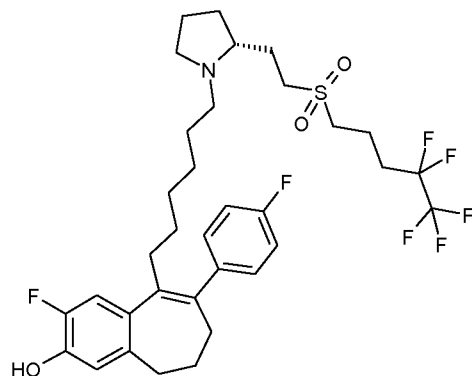


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 99.2 mg (49% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.26 (m, 6H), 1.36 (mc, 2H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.91-2.37 (m, 15H), 2.57 (mc, 2H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.92-3.19 (m, 4H), 3.25 (mc, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H).

Beispiel 10

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



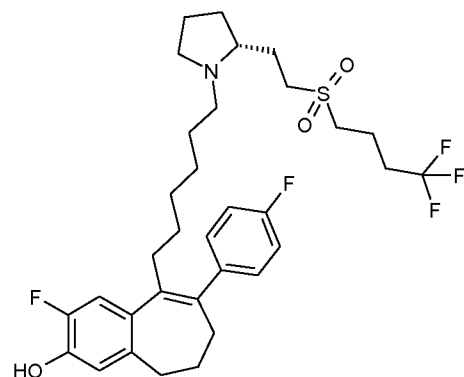
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin

entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 40.0 mg (20% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.88-2.41 (m, 15H), 2.52-2.71 (m, 4H), 2.90-3.25 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Beispiel 11

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

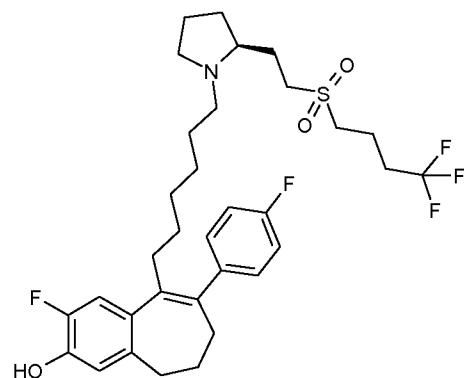


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.9 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 49.7 mg (25% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.36 (mc, 2H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.04-2.38 (m, 13H), 2.57 (mc, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.03-3.17 (m, 3H), 3.25 (mc, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.97-7.08 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H).

Beispiel 12

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

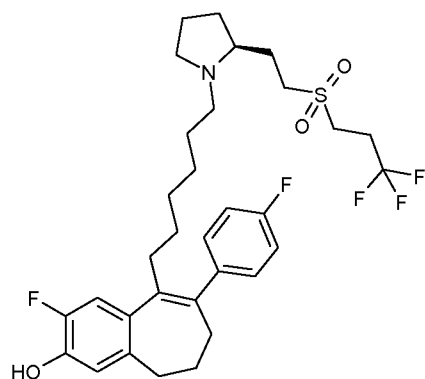


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 58.8 mg (31% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.36 (mc, 2H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.04-2.41 (m, 13H), 2.57 (mc, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.97 (ddd, 1H), 3.03-3.17 (m, 3H), 3.23 (mc, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 2H).

Beispiel 13

- 10 **2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



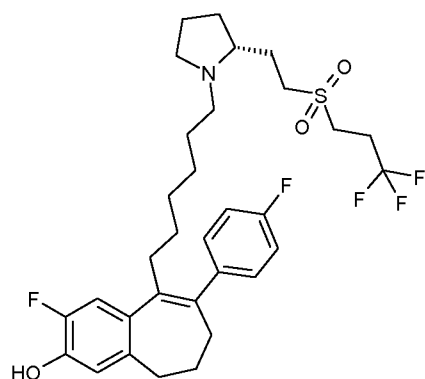
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 92.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{2-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin
15 entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 50.0 mg (27% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 7H), 2.30 (mc, 2H), 2.51-2.74 (m, 6H), 3.00 (ddd, 1H), 3.11-3.22 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H).

20

Beispiel 14

2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

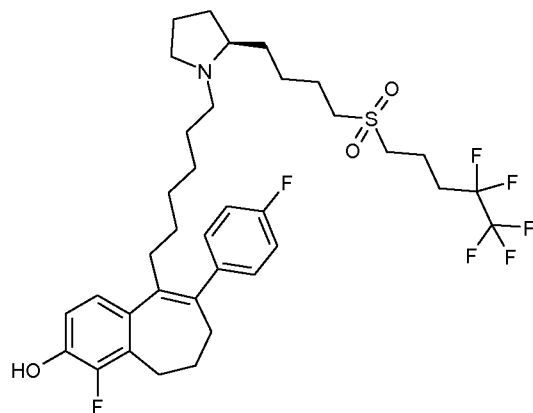


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-2-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 92.9 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{2-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 30.7 mg (17% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.35 (mc, 2H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 7H), 2.30 (mc, 2H), 2.54-2.74 (m, 6H), 3.01 (ddd, 1H), 3.11-3.23 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H).

10 Beispiel 15

4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

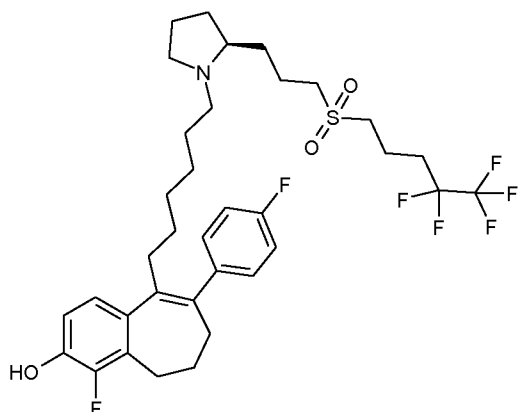


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 125.9 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 101.9 mg (48% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.04-1.24 (m, 6H), 1.31-1.61 (m, 6H), 1.66-2.37 (m, 18H), 2.41 (mc, 1H), 2.67-2.79 (m, 3H), 2.97-3.10 (m, 4H), 3.33 (mc, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.19 (mc, 2H).

Beispiel 16

4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

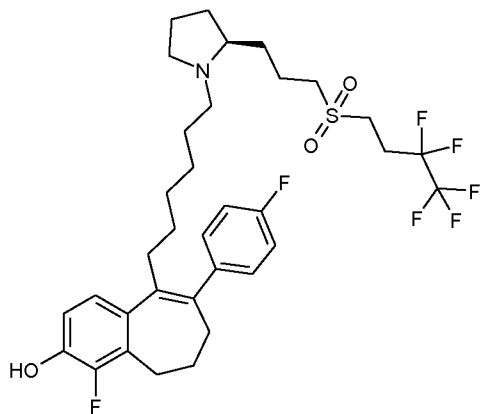


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 120.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 76.4 mg (37% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.71-2.38 (m, 18H), 2.49 (mc, 1H), 2.66-2.78 (m, 3H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.32 (mc, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.19 (m, 2H).

Beispiel 17

4-Fluor-8-(4-fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

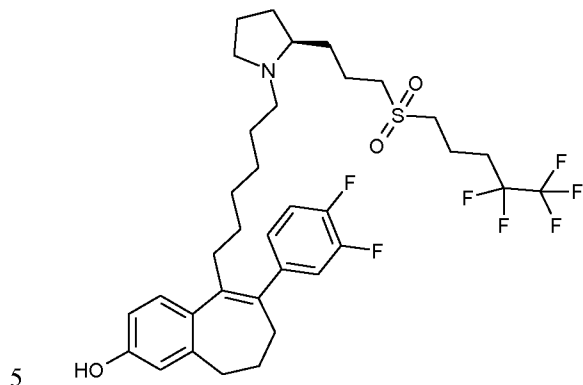


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-4-fluor-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 83.2 mg (41% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.71-2.21 (m, 11H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.44-2.79 (m, 6H), 3.10 (mc, 2H), 3.22 (mc, 2H), 3.33 (mc, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.19 (m, 2H).

Beispiel 18

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

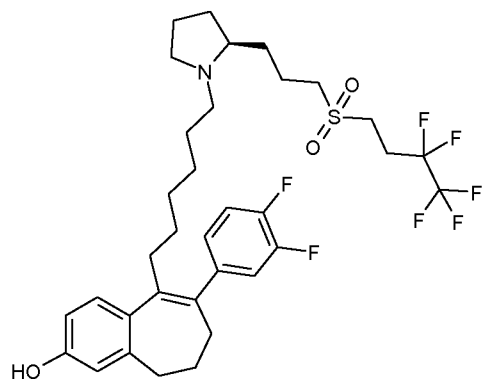


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 120.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 91.2 mg (44% d. Th.) Produkt isoliert.

10 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.26 (m, 6H), 1.47 (mc, 1H), 1.67 (mc, 1H), 1.79-2.40 (m, 18H), 2.48 (mc, 1H), 2.60 (mc, 2H), 2.69 (mc, 1H), 2.91 (mc, 1H), 3.00-3.19 (m, 5H), 3.69 (mc, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H).

Beispiel 19

15 **8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



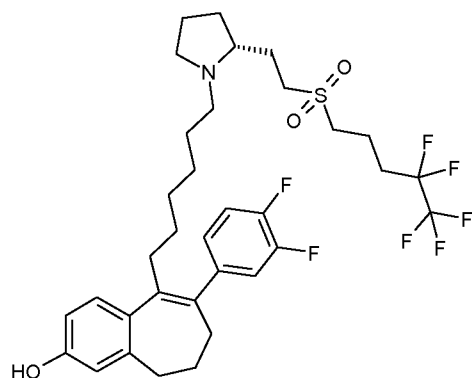
130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 117.7 mg (58% d. Th.) Produkt isoliert.

20

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.00-1.26 (m, 6H), 1.47 (mc, 1H), 1.67 (mc, 1H), 1.82-2.27 (m, 12H), 2.35 (t, 2H), 2.41-2.76 (m, 6H), 2.92 (mc, 1H), 3.07 (mc, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.27 (mc, 2H), 3.70 (mc, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H).

5 Beispiel 20

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

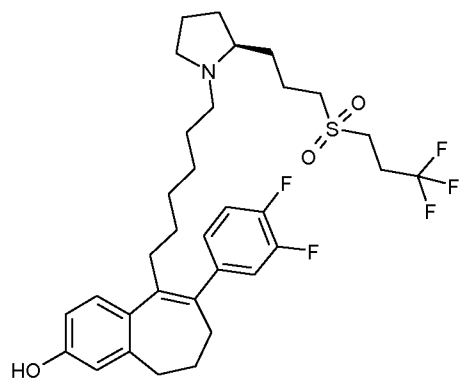


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 87.5 mg (43% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.36 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 2H), 1.92-2.38 (m, 15H), 2.60 (t, 2H), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.00 (ddd, 1H), 3.05-3.18 (m, 3H), 3.29 (mc, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H).

Beispiel 21

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



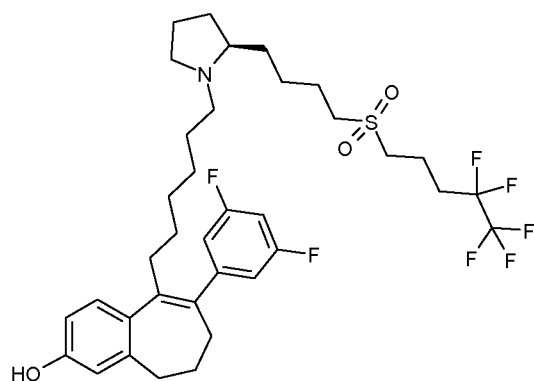
350 mg (0.76 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 263.7 mg (0.92 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester

aufgenommen und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulphat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mit Diethylether und Pentan versetzt, verrührt, abgesaugt und bei 45 °C im Trockenschrank getrocknet. Es wurden 160 mg (33% d. Th.) Produkt isoliert.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.03-1.53 (m, 10H), 1.63-2.16 (m, 12H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.54-2.77 (m, 5H), 3.01-3.22 (m, 5H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H).

Beispiel 22

- 10 **8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



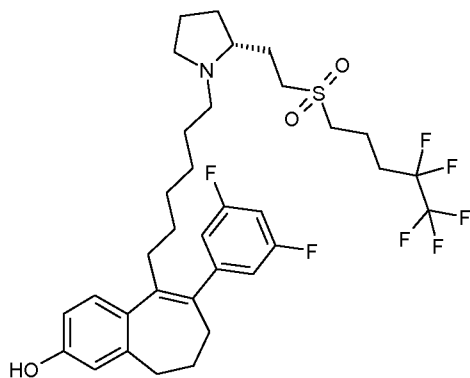
- 103.3 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin
15 entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 102.3 mg (60% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-2.14 (m, 22H), 2.17-2.34 (m, 5H), 2.38 (mc, 2H), 2.49 (mc, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.70 (mc, 1H), 2.80 (mc, 1H), 2.97-3.11 (m, 4H), 3.57 (mc, 1H), 6.70 (tt, 1H), 6.73-6.79 (m, 4H), 7.13 (d, 1H).

20

Beispiel 23

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

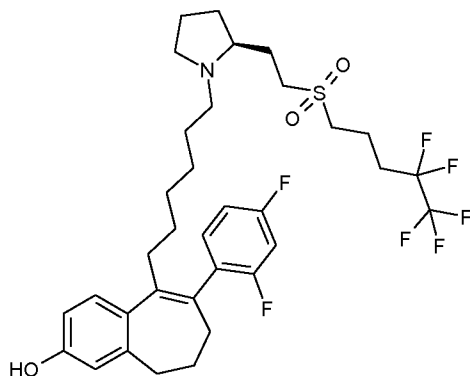


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 104.2 mg (51% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.49 (m, 10H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.78-2.48 (m, 15H), 2.49-2.66 (m, 3H), 2.87-3.15 (m, 5H), 6.64-6.81 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

Beispiel 24

8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

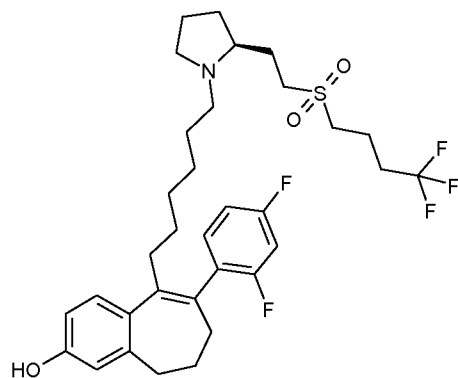


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 115.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 96.4 mg (48% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.24 (m, 6H), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.92-2.37 (m, 15H), 2.56-2.74 (m, 4H), 2.92-3.18 (m, 4H), 3.25 (mc, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H).

Beispiel 25

8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

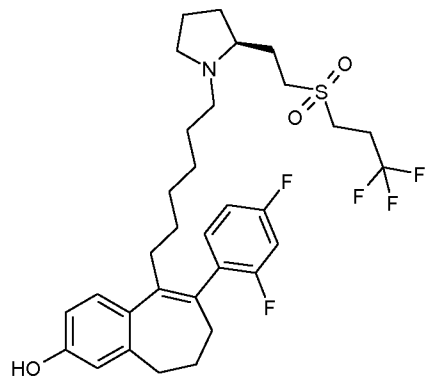


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 97.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{2-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 74.5 mg (40% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.98-1.24 (m, 6H), 1.35 (mc, 2H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.93-2.41 (m, 15H), 2.56-2.81 (m, 4H), 2.92-3.18 (m, 4H), 3.29 (mc, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H).

10 Beispiel 26

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

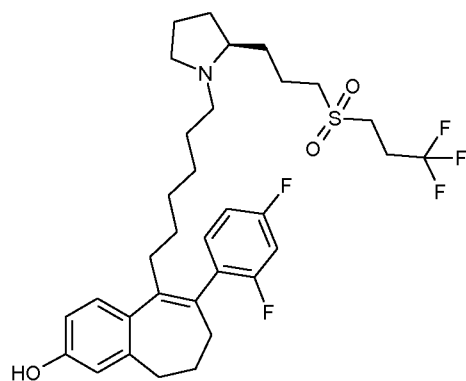


130 mg (0.30 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 92.9 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{2-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 106.2 mg (58% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.24 (m, 6H), 1.34 (mc, 2H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.95-2.36 (m, 11H), 2.58-2.83 (m, 6H), 3.05 (ddd, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 3.30 (mc, 1H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H).

Beispiel 27

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

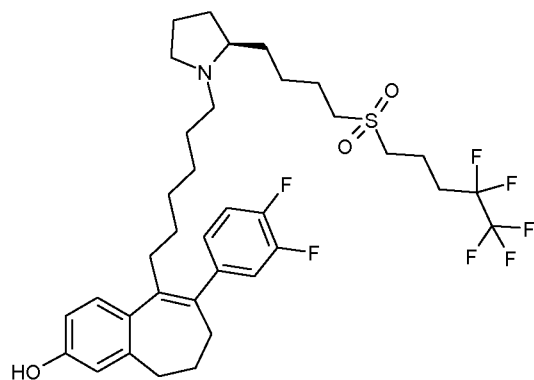


400 mg (0.87 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 301.3 mg (1.05 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Der Rückstand wurde in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen, einmal mit 25%iger wässriger Ammoniaklösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es fielen 253 mg (46% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.51 (m, 10H), 1.63-2.32 (m, 15), 2.52-2.77 (m, 5H), 3.00-3.22 (m, 5H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.79-6.92 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 2H).

Beispiel 28

8-(3,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

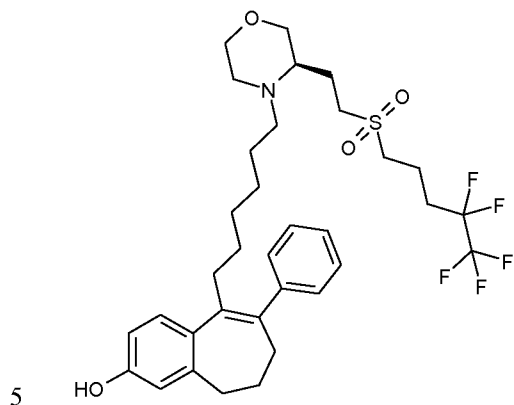


103.3 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es wurden 109 mg (64% d. Th.) Produkt isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-d₁): δ = 0.99-1.26 (m, 6H), 1.29-1.71 (m, 7H), 1.73-2.48 (m, 17H), 2.50-2.70 (m, 3H), 2.83 (mc, 1H), 2.93-3.12 (m, 4H), 3.45 (mc, 1H), 6.69-6.78 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

Beispiel 29

9-{6-[(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-yl]hexyl}-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

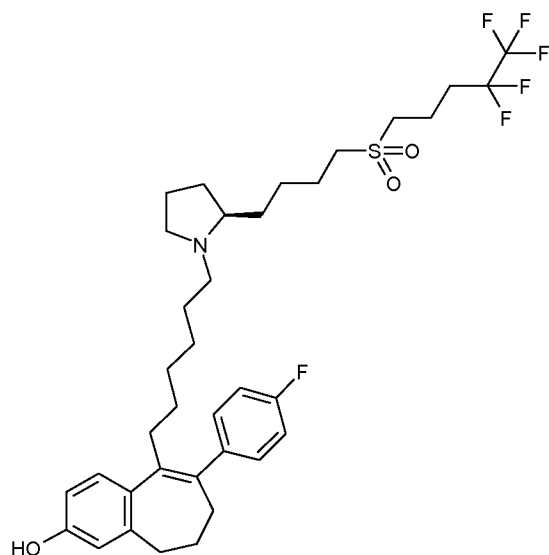


200 mg (0.50 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 170 mg (0.50 mmol) (3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Anschließend wurde mittels präparativer HPLC und Chiralpak IB, 5 μ , 250 x 20 mm, 25 ml/min, Laufmittel: Hexan mit 0.1% Diethylamin-Hexan 80:20 gereinigt. Es fielen 45 mg (14% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.02-1.15 (m, 4H), 1.17-1.32 (m, 4H), 1.90 (mc, 1H), 2.06-2.22 (m, 8H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.38 (t, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.70 (mc, 1H), 2.91 (mc, 1H), 3.01-3.10 (m, 3H), 3.34 (dd, 1H), 3.56 (mc, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.73 (dt, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.35 (t, 2H).

Beispiel 30

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

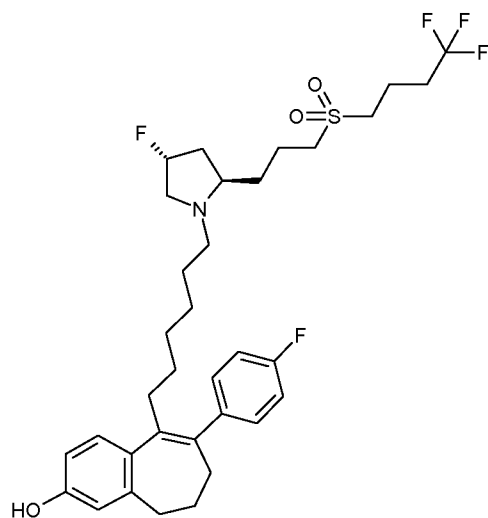


120 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 121 mg (0.37 mmol) (2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC erhielt man 70 mg der Titelverbindung.

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 2.10 (m), 2.19 - 2.44 (m, 4H), 2.49 - 2.60 (m, 3H), 2.84 - 2.93 (m, 1H), 3.07 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 6.55 - 6.69 (m, 2H), 7.06 - 7.27 (m, 5H), 9.27 (s, 1H).

Beispiel 31

- 10 **8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



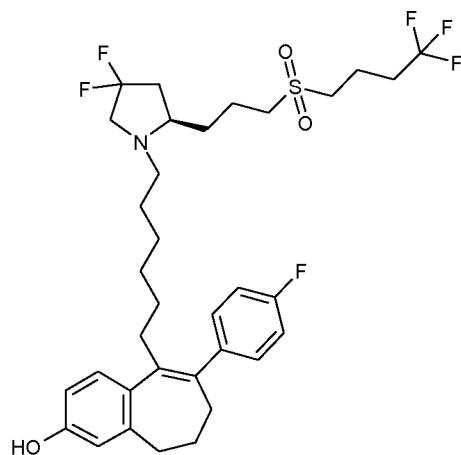
- 120 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 105 mg (0.35 mmol) (2R,4R)-4-Fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 116 mg der Titelverbindung erhalten.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.95 - 1.24 (m), 1.44 - 1.68 (m, 4H), 1.79 - 2.06 (m, 8H), 2.16 - 2.45 (m, 5H), 2.48 - 2.59 (m, verdeckt durch DMSO-Lösemittel), 3.02 - 3.19 (m, 4H), 3.22 - 3.38 (m, verdeckt durch Wassersignal), 4.97 - 5.17 (m, 1H), 6.57 - 6.66 (m, 2H), 7.07 - 7.26 (m, 5H), 9.29 (br. s, 1H).

20

Beispiel 32

9-{6-[(2R)-4,4-Difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

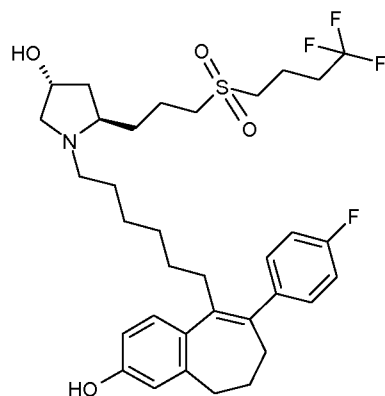


120 mg (0.29 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 167 mg (0.52 mmol) (2R)-4,4-Difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 9 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS (Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001; Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm; A = Wasser + 0.2% Ammoniak; B = Acetonitril; 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; 0.8 ml/min; 60°C; 1.0 mg/ml EtOH/MeOH 1:1; 2.0 µl; DAD scan range 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z) $R_t = 1.60$ min; $m/z = 659^+$.

Beispiel 33

(3R,5R)-1-{6-[8-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-5-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-3-ol



129 mg (0.31 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 131 mg (0.43 mmol) (3R,5R)-5-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-3-ol entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 90 mg der Titelverbindung erhalten.

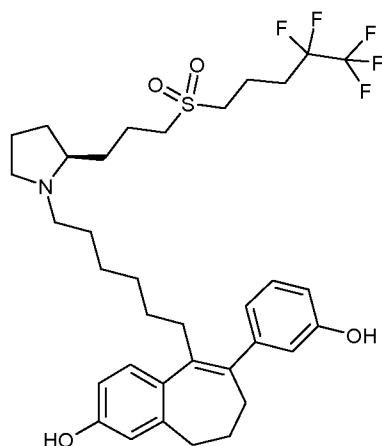
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.87 - 1.28 (m, 9H), 1.44 - 1.71 (m, 5H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 2.05 (m, 6H), 2.21 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 2H), 2.48 - 2.60 (m, 3H), 3.01 - 3.10 (m,

2H), 3.10 - 3.22 (m, 4H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 6.55 - 6.67 (m, 2H), 6.57 - 6.66 (m, 1H), 7.07 - 7.25 (m, 5H), 9.2 (br. s, 1H).

MS ES⁺ (gefundene Masse) 639.30⁺.

5 Beispiel 34

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 85 mg der Titelverbindung erhalten.

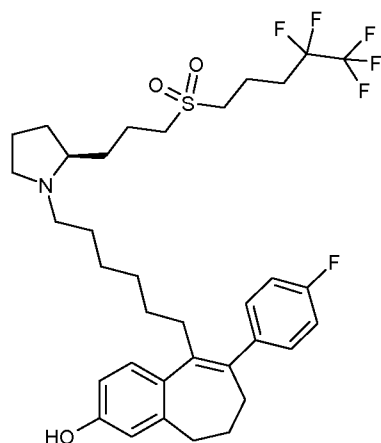
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.97 - 1.18 (m, 6H), 1.21 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.72 (m, 5H), 1.81 - 2.11 (m, 9H), 2.26 - 2.47 (m, 5H), 2.52 - 2.56 (m, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 2.98 - 3.06 (m, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.58 - 6.69 (m, 5H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 9.41 (br., 2H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 672⁺.

Drehwert: [α] = -45,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 35

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 92 mg der
5 Titelverbindung erhalten.

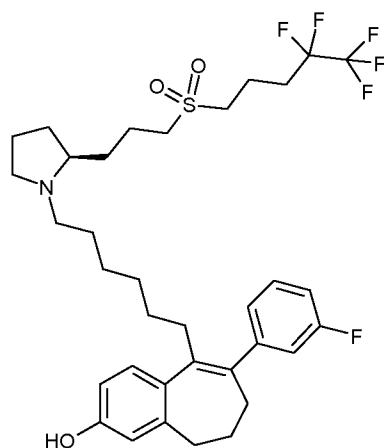
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.95 - 1.17 (m, 6H), 1.18 - 1.40 (m, 4H), 1.52 - 1.74 (m, 5H), 1.76 - 2.09 (m, 9H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.48 (m, 4H), 2.52 - 2.60 (m, 3H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 3H), 9.33 (br. s, 1H).

10 MS (Cl^-) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 674^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -29,2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 36

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-
15 yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94.5 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 88 mg der
20 Titelverbindung erhalten.

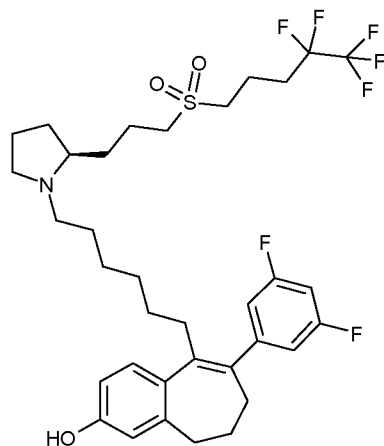
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.97 - 1.18 (m, 6H), 1.19 - 1.40 (m, 4H), 1.52 - 1.72 (m, 5H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.08 (m, 8H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 2.29 - 2.47 (m, 4H), 2.52 - 2.64 (m, 3H), 2.94 - 3.01 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.00 - 7.16 (m, 4H), 7.41 (td, 1H), 9.54 (br. s, 1H).

5 MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 674⁺.

Drehwert: [α] = - 24,3 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 37

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90 mg (0.27 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 64 mg der

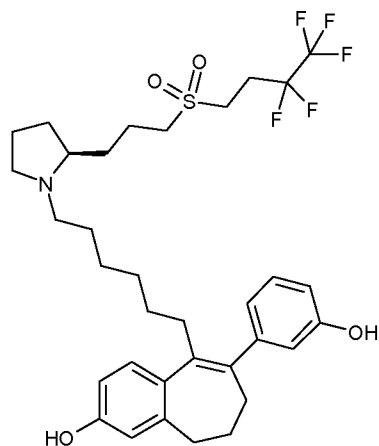
15 Titelverbindung erhalten.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 - 1.19 (m, 6H), 1.20 - 1.40 (m, 4H), 1.53 - 1.71 (m, 5H), 1.78 - 2.08 (m, 9H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.29 - 2.47 (m, 4H), 2.52 - 2.64 (m, 3H), 2.94 - 3.00 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 6.90 - 6.98 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 9.44 (br. s, 1H).

20 MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 692⁺.

Drehwert: [α] = - 25,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 38

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol-
wurden mit 91 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin
entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 97 mg der
5 Titelverbindung erhalten.

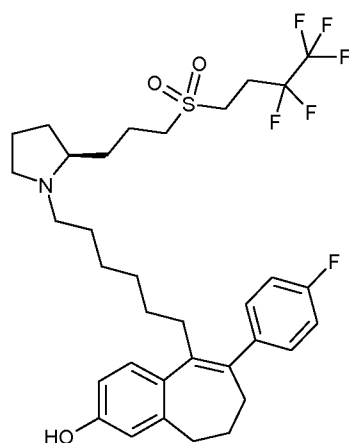
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 - 1.18 (m, 6H), 1.21 - 1.43 (m, 4H), 1.57 - 1.74 (m, 5H), 1.83 - 2.13 (m, 7H), 2.29 - 2.38 (m, 3H), 2.52 - 2.56 (m 2H), 2.58 - 2.73 (m, 3H), 3.00 - 3.07 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.39 - 3.44 (m, 2H), 6.60 - 6.69 (m, 5H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 9.62 (br. s, 2H).

10 MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 658⁺.

Drehwert: [α] = - 46,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 39

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-
15 yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
wurden mit 90 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin
entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 109 mg der
20 Titelverbindung erhalten.

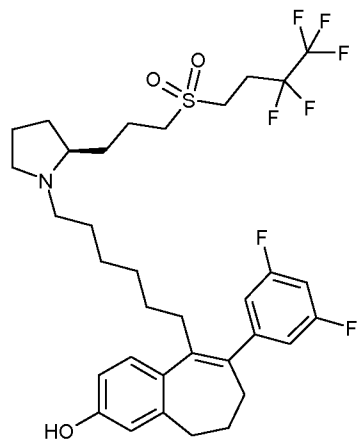
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.18 (m, 6H), 1.18 - 1.42 (m, 4H), 1.54 - 1.75 (m, 5H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 2.09 (m, 6H), 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.36 (m, 2H), 2.52 - 2.73 (m, 5H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 3H), 3.38 - 3.44 (m, 3H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 9.21 (br. s, 1H).

5 MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 660⁺.

Drehwert: [α] = - 25,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 40

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 86 mg (0.27 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 70 mg der

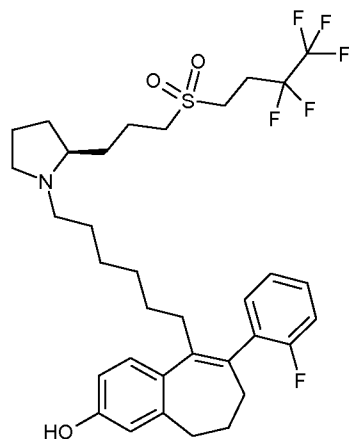
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.97 - 1.19 (m, 6H), 1.19 - 1.40 (m, 4H), 1.53 - 1.74 (m, 5H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 6H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.28 - 2.36 (m, 2H), 2.52 - 2.72 (m, 5H), 2.94 - 3.00 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.38 - 3.43 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 9.36 (br. s, 1H).

20 MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 678⁺.

Drehwert: [α] = - 29 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 41

8-(2-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 94 mg der Titelverbindung erhalten.

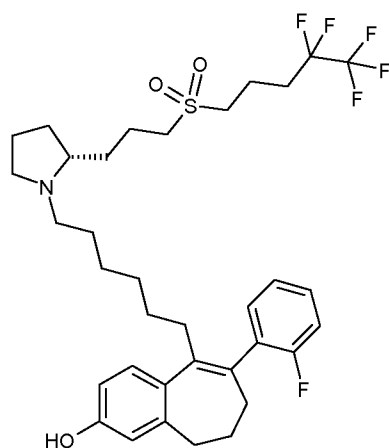
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.91 - 1.16 (m, 6H), 1.16 - 1.41 (m, 4H), 1.53 - 1.75 (m, 5H), 1.77 - 1.99 (m, 5H), 2.00 - 2.11 (m, 2H), 2.15 - 2.28 (m, 3H), 2.53 - 2.73 (m, 5H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.38 - 3.44 (m, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 9.39 (br. s, 1H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 660⁺.

Drehwert: [α] = - 28,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 42

8-(2-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 113 mg der Titelverbindung erhalten.

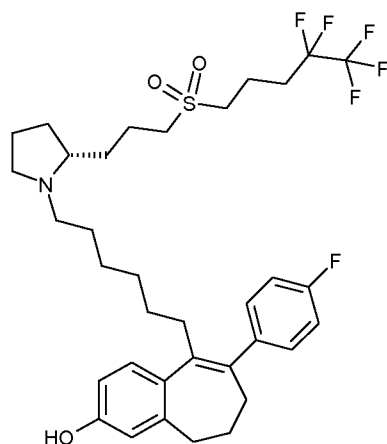
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.93 - 1.16 (m, 6H), 1.17 - 1.41 (m, 4H), 1.52 - 1.72 (m, 5H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.00 (m, 6H), 2.00 - 2.11 (m, 2H), 2.16 - 2.29 (m, 3H), 2.31 - 2.48 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 3H), 2.94 - 3.00 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.64 - 6.69 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 9.49 (br. s, 1H).

5 MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 674⁺.

Drehwert: [α] = 20 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 43

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 103 mg der

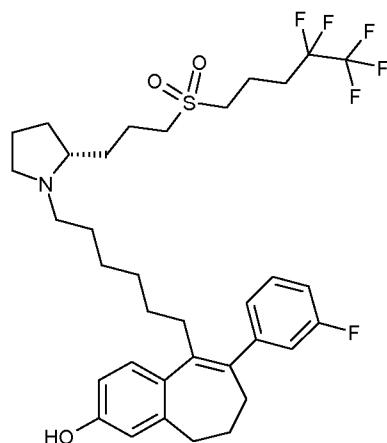
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.17 (m, 6H), 1.18 - 1.41 (m, 4H), 1.53 - 1.71 (m, 5H), 1.77 - 2.08 (m, 9H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.47 (m, 4H), 2.51 - 2.62 (m, 3H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.63 - 6.68 (m, 2H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 9.36 (br. s, 1H).

20 MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 674⁺.

Drehwert: [α] = 24,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 44

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 108 mg der

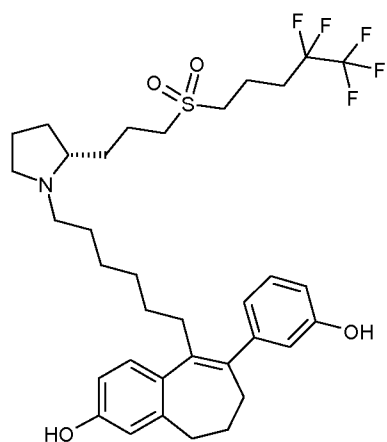
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.97 - 1.18 (m, 6H), 1.18 - 1.40 (m, 4H), 1.52 - 1.72 (m, 5H), 1.77 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 2.10 (m, 8H), 2.15 - 2.24 (m, 1H), 2.28 - 2.47 (m, 4H), 2.52 - 2.62 (m, 3H), 2.93 - 2.99 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.00 - 7.17 (m, 4H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 9.18 (br. s, 1H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 674⁺.

Drehwert: [α] = 21,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 45

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 108 mg der

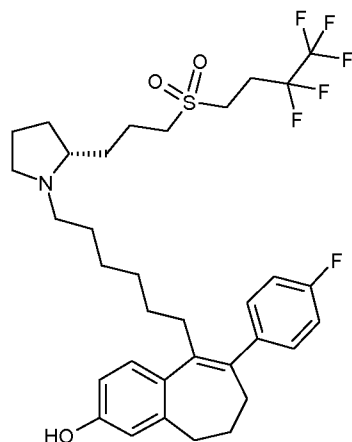
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 - 1.17 (m, 6H), 1.22 - 1.46 (m, 4H), 1.54 - 1.75 (m, 5H), 1.86 - 2.06 (m, 7H), 2.08 - 2.47 (m, 7H), 2.52 - 2.55 (m, 1H), 2.65 - 2.76 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 3H), 3.16 - 3.23 (m, 2H), 6.60 - 6.67 (m, 5H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 9.30 (br. s, 1H).

MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 672⁺.

5 Drehwert: [α] = 38,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 46

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10

90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 107 mg der Titelverbindung erhalten.

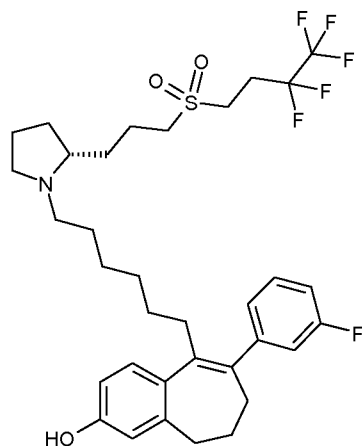
15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.95 - 1.17 (m, 6H), 1.17 - 1.40 (m, 4H), 1.54 - 1.75 (m, 5H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 2.09 (m, 6H), 2.19 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 2H), 2.52 - 2.73 (m, 5H), 2.94 - 3.01 (m, 1H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 3.33 - 3.42 (m, 2H), 6.63 - 6.68 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 9.35 (br. s, 1H).

MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 660⁺.

20 Drehwert: [α] = 26,9 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 47

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 91 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 73 mg der Titelverbindung erhalten.

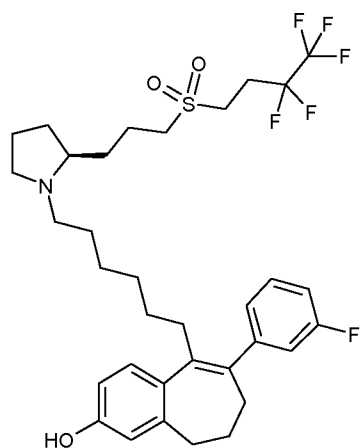
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.18 (m, 6H), 1.20 - 1.41 (m, 4H), 1.53 - 1.75 (m, 5H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 2.10 (m, 6H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 2.28 - 2.35 (m, 2H), 2.52 - 2.73 (m, 5H), 2.94 - 3.01 (m, 1H), 3.25 (mc, 2H), 3.38 - 3.44 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 6.99 - 7.16 (m, 4H), 7.40 (td, 1H), 9.46 (br. s, 1H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 660⁺.

Drehwert: [α] = 21,4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 48

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 86 mg der Titelverbindung erhalten.

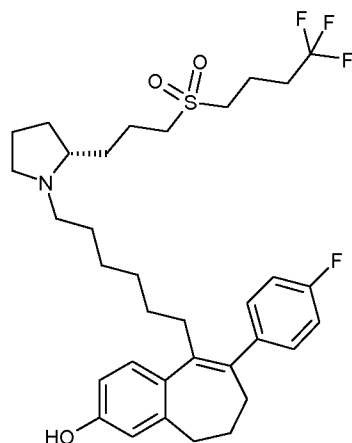
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.93 - 1.15 (m, 6H), 1.16 - 1.39 (m, 4H), 1.52 - 1.74 (m, 5H), 1.76 - 1.88 (m, 1H), 1.89 - 2.05 (m, 6H), 2.19 - 2.32 (m, 3H), 2.48 - 2.69 (m, 5H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.19 - 3.25 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 6.59 - 6.66 (m, 2H), 6.97 - 7.12 (m, 4H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 9.35 (br. s, 1H).

5 MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 660^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -21,7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 49

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-
 10 6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 80 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 96 mg der Titelverbindung
 15 erhalten.

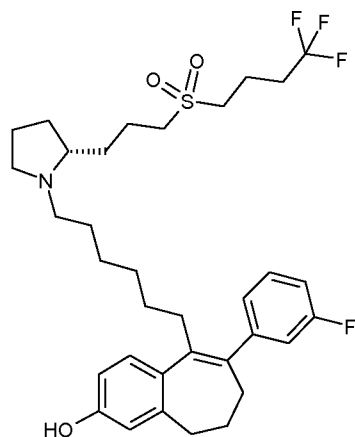
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.95 - 1.18 (m, 6H), 1.18 - 1.40 (m, 4H), 1.53 - 1.74 (m, 5H), 1.77 - 2.09 (m, 9H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.34 (m, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 3H), 2.97 (br. s, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.19 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.35 (br. s, 1H).

20 MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624^+$.

Drehwert: $[\alpha] = 26,3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 50

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-
 25 6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 80 mg (0.28 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 93 mg der Titelverbindung erhalten.

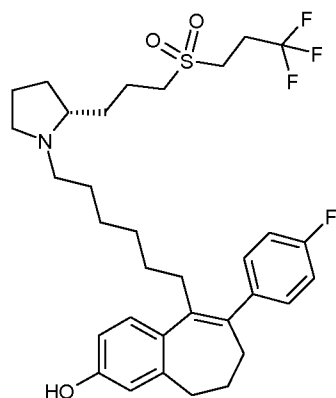
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.95 - 1.18 (m, 6H), 1.19 - 1.41 (m, 4H), 1.50 - 1.73 (m, 5H), 1.77 - 2.10 (m, 9H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 3H), 2.93 - 3.01 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.19 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.00 - 7.16 (m, 4H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 9.35 (br. s, 1H).

MS(CI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624^+$.

Drehwert: $[\alpha] = 24,3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 51

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 103 mg (0.34 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 77 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.95 - 1.18 (m, 6H), 1.18 - 1.41 (m, 4H), 1.54 - 1.77 (m, 5H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.08 (m, 6H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.52 - 2.62 (m,

3H), 2.66 - 2.80 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.17 - 3.24 (m, 2H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.35 (br. s, 1H).

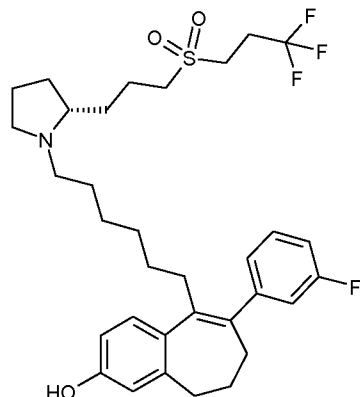
MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 610⁺.

Drehwert: [α] = 29,1 ° (c = 1.0, CHCl₃).

5

Beispiel 52

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 106 mg (0.25 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 100 mg (0.33 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 95 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.97 - 1.19 (m, 6H), 1.20 - 1.42 (m, 4H), 1.54 - 1.76 (m, 5H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 6H), 2.24 - 2.36 (m, 3H), 2.52 - 2.66 (m, 3H), 2.66 - 2.80 (m, 2H), 2.97 - 3.04 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.00 - 7.16 (m, 4H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 9.35 (br. s, 1H).

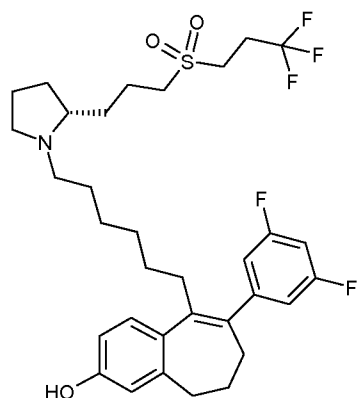
MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 610⁺.

Drehwert: [α] = 26,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

20

Beispiel 53

8-(3,5-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



83 mg (0.19 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3,5-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 75 mg (0.24 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 73 mg der

5 Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.98 - 1.20 (m, 6H), 1.21 - 1.41 (m, 4H), 1.56 - 1.74 (m, 5H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 2.11 (m, 6H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 2H), 2.53 (d, 3H), 2.66 - 2.79 (m, 2H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 3.21 (td, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 6.90 - 6.98 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 9.40 (br. s, 1H).

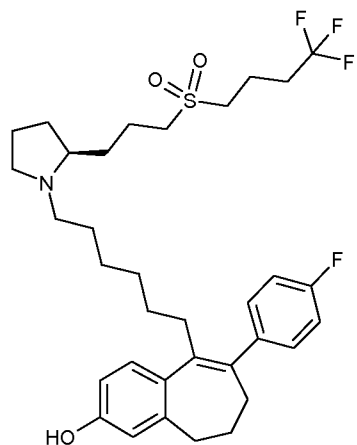
10 MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 628^+$.

Drehwert: $[\alpha] = 26^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 54

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

15



100 mg (0.24 mmol) 9-(6-bromohexyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 99 mg (0.31 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 95 mg der

20 Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.95 - 1.18 (m, 6H), 1.18 - 1.43 (m, 4H), 1.53 - 1.72 (m, 5H), 1.80 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 2.10 (m, 6H), 2.25 - 2.35 (m, 3H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 2.52 - 2.69 (m,

3H), 2.97 - 3.04 (m, 1H), 3.10 - 3.19 (m, 4H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.34 (br. s, 1H).

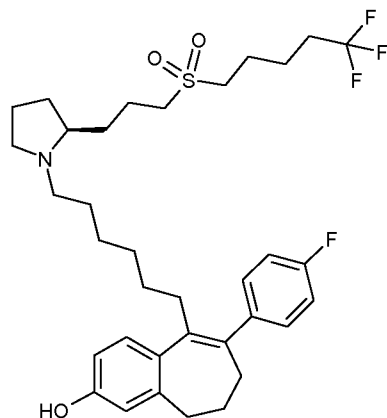
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -25,4^\circ$ ($c = 1.08$, CHCl_3).

5

Beispiel 55

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 104 mg (0.31 mmol) (2S)-2-{3-[(5,5,5-Trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 85 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.96 - 1.17 (m, 6H), 1.20 - 1.42 (m, 4H), 1.53 - 1.79 (m, 10H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 2.00 (dd, 6H), 2.23 - 2.37 (m, 5H), 2.52 - 2.66 (m, 3H), 2.97 - 3.02 (m, 1H), 3.03 - 3.08 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.36 (br. s, 1H).

15

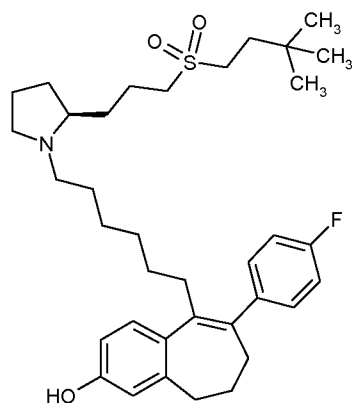
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 638^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -28,8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

20

Beispiel 56

9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 90 mg (0.31 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 55 mg der

5 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.88 (s, 9H), 0.97 - 1.17 (m, 6H), 1.18 - 1.40 (m, 4H), 1.50 - 1.71 (m, 7H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.08 (m, 6H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.53 (d, 3H), 2.95 - 3.03 (m, 3H), 3.08 (t, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 9.34 (br. s, 1H).

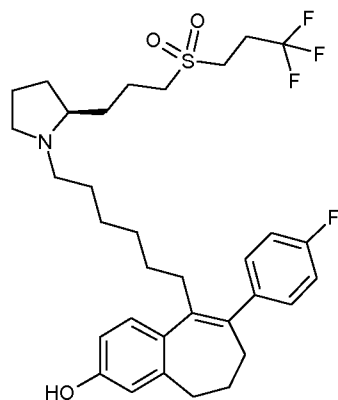
10 MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 598⁺.

Drehwert: [α] = - 31,7 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 57

8-(4-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

15



100 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 94 mg der

20 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.18 (m, 6H), 1.19 - 1.42 (m, 4H), 1.54 - 1.75 (m, 5H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.09 (m, 6H), 2.22 - 2.35 (m, 3H), 2.52 - 2.64 (m, 3H), 2.67 - 2.80 (m,

2H), 2.96 - 3.03 (m, 1H), 3.18 - 3.25 (m, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 9.35 (br. s, 1H).

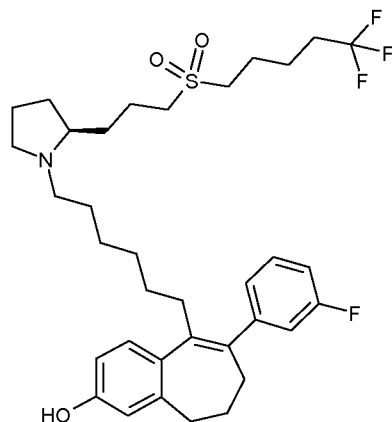
MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 610⁺.

Drehwert: [α] = - 27,2 ° (c = 1.0, CHCl₃).

5

Beispiel 58

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 90 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 95 mg (0.31 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,3-Trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 85 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.97 - 1.19 (m, 6H), 1.19 - 1.43 (m, 4H), 1.52 - 1.69 (m, 7H), 1.69 - 1.89 (m, 3H), 1.90 - 2.10 (m, 6H), 2.19 - 2.38 (m, 5H), 2.53 - 2.64 (m, 3H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 3.08 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 6.62 - 6.71 (m, 2H), 6.98 - 7.17 (m, 4H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 9.41 (br. s, 1H).

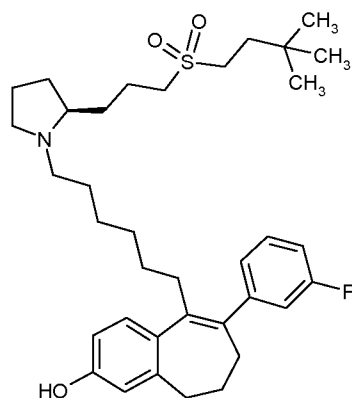
MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 638⁺.

Drehwert: [α] = - 23,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

20

Beispiel 59

9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 153 mg (0.52 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 77 mg der

5 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.88 (s, 9H), 1.09 (d, 6H), 1.18 - 1.39 (m, 4H), 1.50 - 1.68 (m, 7H), 1.77 - 2.06 (m, 7H), 2.19 (d, 1H), 2.27 - 2.36 (m, 2H), 2.52 - 2.61 (m, 3H), 2.95 - 3.02 (m, 3H), 3.05 - 3.11 (m, 2H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 7.00 - 7.17 (m, 4H), 7.35 - 7.47 (m, 1H), 9.38 (br. s, 1H).

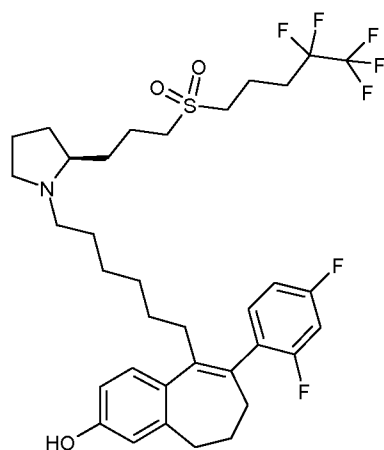
10 MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 598⁺.

Drehwert: [α] = − 28,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 60

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

15



100 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 116 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 96 mg der

20 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.05 (br. s, 6H), 1.16 - 1.42 (m, 4H), 1.50 - 1.74 (m, 5H), 1.76 - 2.10 (m, 9H), 2.21 (d, 3H), 2.31 - 2.45 (m, 2H), 2.56 (t, 3H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.09 - 3.14

(m, 2H), 3.17 - 3.23 (m, 2H), 6.61 - 6.71 (m, 2H), 7.05 - 7.18 (m, 2H), 7.20 - 7.36 (m, 2H), 9.40 (br. s, 1H).

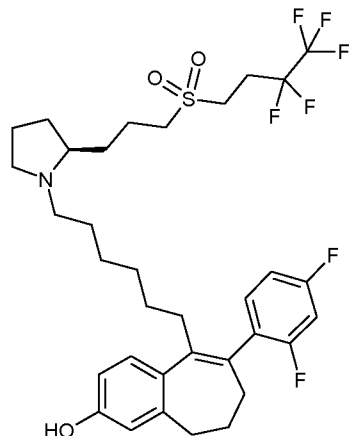
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 692^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -25,4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

5

Beispiel 61

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 100 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 111 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 86 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.95 - 1.16 (m, 6H), 1.18 - 1.42 (m, 4H), 1.56 - 1.75 (m, 5H), 1.77 - 2.12 (m, 8H), 2.15 - 2.30 (m, 3H), 2.54 - 2.70 (m, 4H), 2.94 - 3.02 (m, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 3.43 (m, 2H), 6.63 - 6.72 (m, 2H), 7.05 - 7.18 (m, 2H), 7.20 - 7.34 (m, 2H), 9.42 (br. s, 1H).

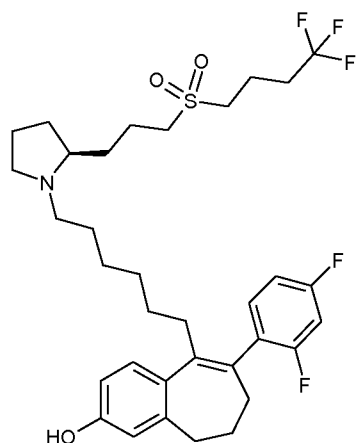
15 MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 678^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -23,4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

20

Beispiel 62

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 99 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 91 mg der

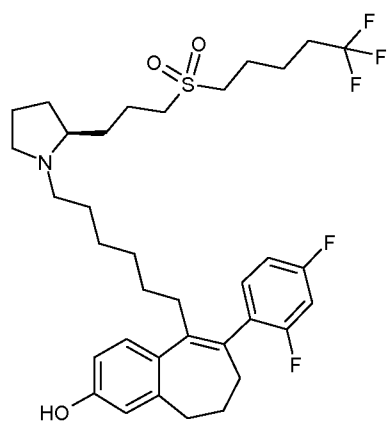
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.94 - 1.15 (m, 6H), 1.18 - 1.41 (m, 4H), 1.53 - 1.72 (m, 5H), 1.79 - 1.97 (m, 6H), 1.97 - 2.10 (m, 3H), 2.17 - 2.28 (m, 3H), 2.37 - 2.47 (m, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 3H), 2.94 - 3.01 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.15 - 3.19 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 2H), 9.49 (br. s, 1H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 642⁺.

Drehwert: [α] = -24,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 63

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.22 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 109 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(5,5,5-Trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 100 mg der

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.94 - 1.15 (m, 6H), 1.17 - 1.41 (m, 4H), 1.54 - 1.88 (m, 10H), 1.89 - 2.09 (m, 6H), 2.17 - 2.35 (m, 5H), 2.54 - 2.63 (m, 3H), 2.95 - 3.01 (m, 1H), 3.03 - 3.08

(m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.35 (m, 2H), 9.45 (br. s, 1H).

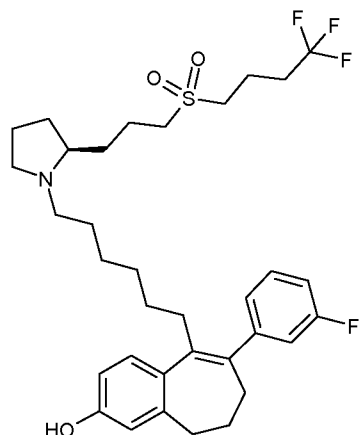
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -25,6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

5

Beispiel 64

8-(3-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 100 mg (0.24 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 114 mg (0.36 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 92 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.96 - 1.18 (m, 6H), 1.19 - 1.42 (m, 4H), 1.53 - 1.72 (m, 15 5H), 1.81 - 2.08 (m, 9H), 2.24 (d, 1H), 2.28 - 2.35 (m, 2H), 2.38 - 2.47 (m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 3H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 6.99 - 7.17 (m, 4H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 9.30 (br. s, 1H).

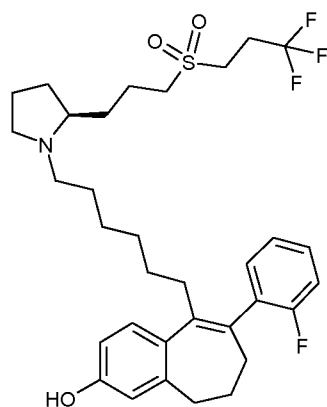
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -25,9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

20

Beispiel 65

8-(2-Fluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



80 mg (0.18 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 78 mg (0.27 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 73 mg der Titelverbindung erhalten.

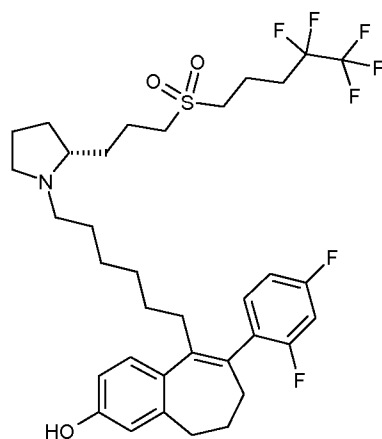
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.92 - 1.16 (m, 6H), 1.17 - 1.41 (m, 4H), 1.53 - 1.74 (m, 5H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 2.00 (m, 4H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 3H), 2.66 - 2.80 (m, 2H), 2.94 - 2.99 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 9.36 (br. s, 1H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 610⁺.

Drehwert: [α] = - 26,8 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 66

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 116 mg (0.33 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 99 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.93 - 1.15 (m, 6H), 1.16 - 1.41 (m, 4H), 1.52 - 1.73 (m, 5H), 1.77 - 1.86 (m, 1H), 1.87 - 1.99 (m, 6H), 1.99 - 2.11 (m, 2H), 2.21 (d, 3H), 2.32 - 2.47 (m, 2H),

2.56 (t, 3H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.17 - 3.23 (m, 2H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.35 (m, 2H), 9.42 (br. s, 1H).

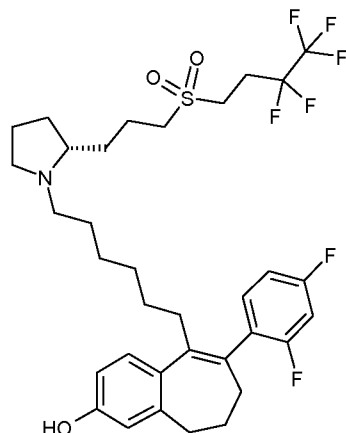
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 692^+$.

Drehwert: $[\alpha] = 25,2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

5

Beispiel 67

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 90 mg (0.21 mmol) 9-(6-Bromhexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 105.8 mg (0.33 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 73 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.94 - 1.15 (m, 6H), 1.16 - 1.40 (m, 4H), 1.53 - 1.76 (m, 5H), 1.77 - 1.98 (m, 5H), 1.99 - 2.10 (m, 2H), 2.15 - 2.28 (m, 3H), 2.53 - 2.74 (m, 5H), 2.93 - 2.99 (m, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 9.42 (br. s, 1H).

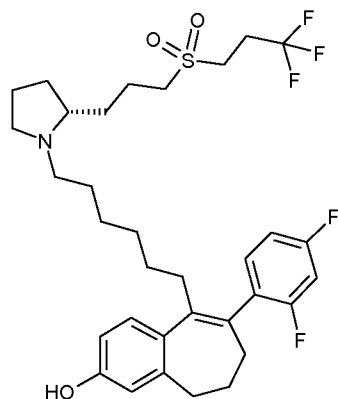
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 678^+$.

Drehwert: $[\alpha] = 24,9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

20

Beispiel 68

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 99 mg (0.32 mmol) (2R)-2-{3-[(3,3,3-Trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 87 mg der

5 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.94 - 1.16 (m, 6H), 1.18 - 1.40 (m, 4H), 1.53 - 1.74 (m, 5H), 1.79 - 1.87 (m, 1H), 1.88 - 2.10 (m, 6H), 2.17 - 2.28 (m, 3H), 2.54 - 2.62 (m, 3H), 2.66 - 2.80 (m, 2H), 2.94 - 3.00 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.35 (m, 2H), 9.52 (br. s, 1H).

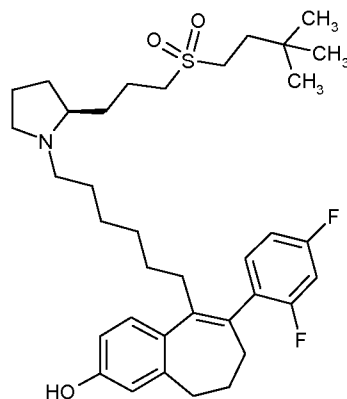
10 MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 628⁺.

Drehwert: [α] = 26,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 69

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

15



100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 82 mg (0.28 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 59 mg der

20 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.88 (s, 9H), 0.93 - 1.15 (m, 6H), 1.16 - 1.40 (m, 4H), 1.50 - 1.73 (m, 7H), 1.75 - 1.98 (m, 5H), 1.99 - 2.10 (m, 2H), 2.14 - 2.27 (m, 3H), 2.53 - 2.61 (m, 3H), 2.91

- 3.03 (m, 3H), 3.04 - 3.12 (m, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.35 (m, 2H), 9.41 (br. s, 1H).

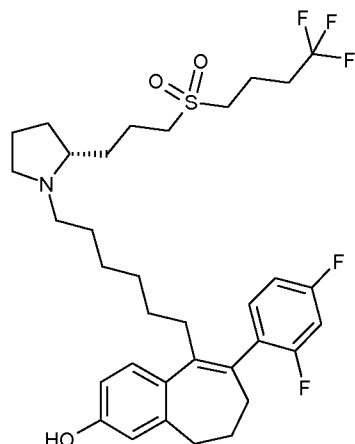
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 616^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -30,3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

5

Beispiel 70

8-(2,4-Difluorphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10 100 mg (0.23 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(2,4-difluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 99 mg (0.32 mmol) (2R)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 95 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.93 - 1.16 (m, 6H), 1.16 - 1.41 (m, 4H), 1.52 - 1.72 (m, 5H), 1.78 - 2.09 (m, 9H), 2.22 (t, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 3H), 2.94 - 3.01 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 7.05 - 7.18 (m, 2H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 9.44 (br. s, 1H).

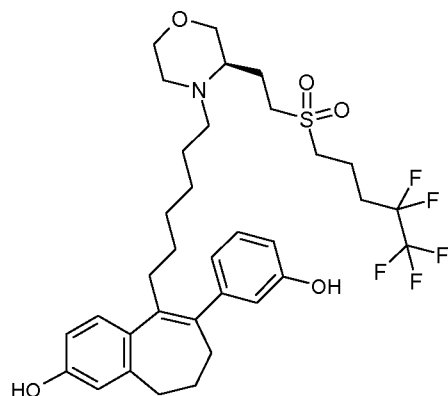
MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 642^+$.

Drehwert: $[\alpha] = 24,8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

20

Beispiel 71

8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

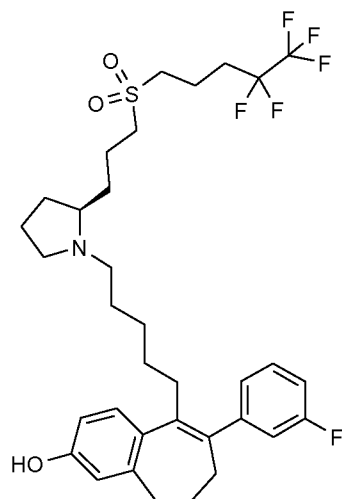


200 mg (0.48 mmol) 9-(6-Bromohexyl)-8-(3-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 200 mg (0.59 mmol) (3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Anschließend wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Es fielen 90 mg (28% d. Th.) Produkt an.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d₁): δ = 1.01-1.18 (m, 4H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.27-1.37 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.06-2.35 (m, 11H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.76 (ddd, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 3.06-3.15 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H), 3.61 (mc, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.76 (mc, 1H), 6.69-6.80 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (t, 1H).

Beispiel 72

8-(3-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



100 mg (0.25 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 109 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 88 mg der Titelverbindung erhalten.

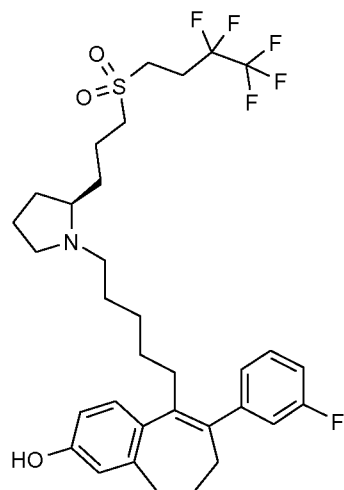
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 - 1.40 (m, 8H), 1.51 - 1.71 (m, 5H), 1.76 - 2.10 (m, 9H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.47 (m, 5H), 2.52 - 2.60 (m, 3H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 3.07 - 3.13 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.63 - 6.69 (m, 2H), 7.00 - 7.16 (m, 4H), 7.36 - 7.46 (m, 1H).

MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 660^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -39,3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 73

- 5 **8-(3-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



100 mg (0.25 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(3-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 104 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 113 mg der Titelverbindung erhalten.

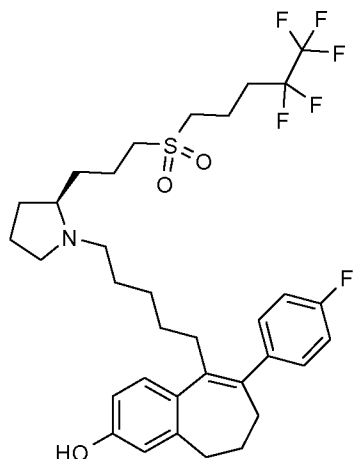
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.98 - 1.41 (m, 8H), 1.53 - 1.74 (m, 5H), 1.76 - 2.11 (m, 7H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.38 (m, 2H), 2.52 - 2.73 (m, 5H), 2.91 - 2.98 (m, 1H), 3.21 - 3.26 (m, 2H), 3.38 - 3.43 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.00 - 7.17 (m, 4H), 7.37 - 7.45 (m, 1H).

- 15 MS (Cl^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 645^+$.

Drehwert: $[\alpha] = -38,9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Beispiel 74

- 20 **8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol**



90 mg (0.22 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 98 mg (0.29 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 105 mg der

5 Titelverbindung erhalten.

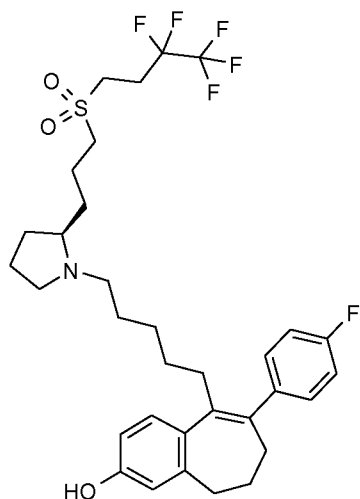
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.39 (m, 8H), 1.50 - 1.72 (m, 5H), 1.75 - 2.09 (m, 9H), 2.19 (d, 1H), 2.26 - 2.48 (m, 4H), 2.52 - 2.59 (m, 3H), 2.89 - 2.96 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.29 (m, 2H).

MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 660⁺.

10 Drehwert: [α] = -38,6 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 75

8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



15

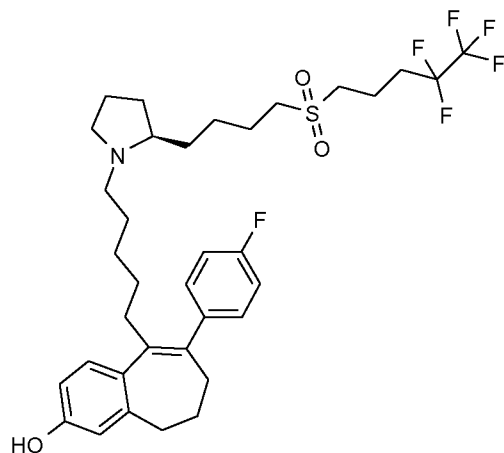
90 mg (0.22 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 94 mg (0.29 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 107 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 - 1.39 (m, 8H), 1.51 - 1.74 (m, 5H), 1.76 - 2.09 (m, 7H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.36 (m, 2H), 2.53 (d, 5H), 2.89 - 2.95 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 3.44 (m, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 9.35 (br. s, 1H). MS (Cl⁺) [M+H]⁺ = 646⁺.

5 Drehwert: [α] = - 44,1 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 76

8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10

120 mg (0.3 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 125 mg (0.36 mmol) (2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 90 mg der

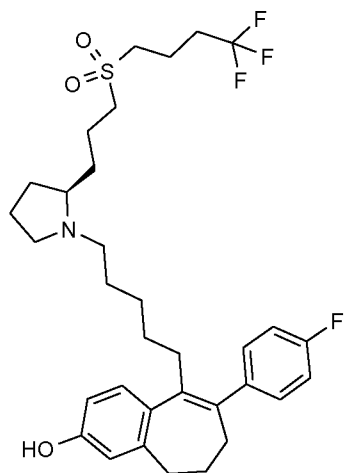
15

Titelverbindung erhalten.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.42 (m, 10H), 1.47 - 1.71 (m, 5H), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 1.87 - 2.09 (m, 8H), 2.17 (d, 1H), 2.23 - 2.48 (m, 4H), 2.52 - 2.64 (m, 3H), 2.91 - 2.98 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.59 (br. s, 1H).

20

Beispiel 77

8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.22 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 96 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(4,4,4-Trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 79 mg der

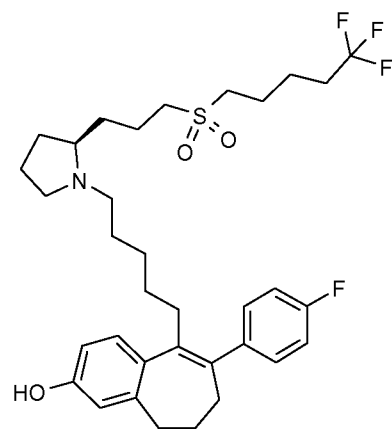
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.96 - 1.40 (m, 8H), 1.50 - 1.70 (m, 5H), 1.76 - 2.09 (m, 9H), 2.15 - 2.24 (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 3H), 2.90 - 2.96 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 9.45 (br. s, 1H).

MS (CI⁺) [M+H]⁺ = 610⁺.

Drehwert: [α] = - 40,5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 78

8-(4-Fluorphenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



90 mg (0.21 mmol) wurden 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol mit 101 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(5,5,5-Trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 90 mg der Titelverbindung erhalten.

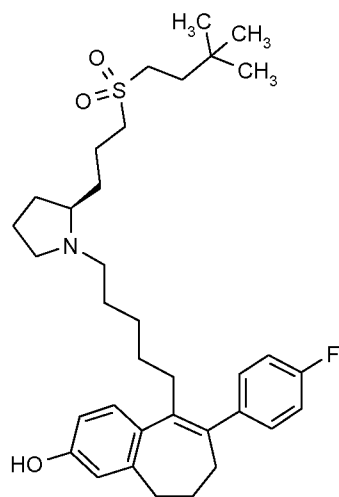
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.94 - 1.38 (m, 8H), 1.49 - 2.10 (m, 16H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.38 (m, 4H), 2.52 - 2.59 (m, 3H), 2.89 - 2.97 (m, 1H), 3.01 - 3.07 (m, 2H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 6.61 - 6.70 (m, 2H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.35 (br. s, 1H).

MS (Cl⁻) [M+H]⁺ = 624⁺.

5 Drehwert: [α] = - 40,1 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Beispiel 79

9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol



10

90 mg (0.21 mmol) 9-(5-Bromopentyl)-8-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol wurden mit 92 mg (0.32 mmol) (2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach präparativer HPLC wurden 66 mg der Titelverbindung erhalten.

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.88 (s, 9H), 0.97 - 1.43 (m, 8H), 1.49 - 1.74 (m, 7H), 1.75 - 2.10 (m, 7H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 3H), 2.89 - 2.96 (m, 1H), 2.97 - 3.01 (m, 2H), 3.04 - 3.10 (m, 2H), 6.61 - 6.69 (m, 2H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 9.26 (br. s, 1H).

MS (Cl⁻) [M+H]⁺ = 584⁺.

20 Drehwert: [α] = - 40,1 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Biologische Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

ER	Östrogen Rezeptor (Estrogen Receptor)
E2	17 β -Östradiol (17 β -Estradiol)
SERM	Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator (Selective Estrogen Receptor Modulator)
d	Tag
l	Liter
OVX	Ovariectomierte Tiere

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vitro***5 Beispiel 72 (Antiöstrogene Wirkung in MVLN Zellen)**

Die antiöstrogene Wirkung der beanspruchten Verbindungen wurde in MVLN Zellen *in vitro* durchgeführt. Bei MVLN Zellen (J Steroid Biochem Mol Biol. 1993 Sep; 46(3): 355-64) handelt es sich um Derivate der dem Fachmann bekannten hormonresponsiven MCF7-Brustkrebszelle (Adenocarcinoma Zellen aus Mammatumoren), die mit einem Luciferase-Reporter, gekoppelt an einen Östrogen-Sensitiven Promotor (pVit-tk), stabil transfiziert sind. Das pVit-tk-LUC Plasmid, welches zur Herstellung dieser Zelllinie verwendet wurde, enthält den Vitellogenin-Thymidin-Kinase Promotor. Die Zellen wurden zu den Experimenten in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM ohne Phenolrot) supplementiert mit 10% fetalem Kälberserum (FCS), Penicillin, Streptomycin and 4 mM L-Glutamin kultiviert.

Die Zellen wurden in obigem Medium für 3 Tage kultiviert. Danach wurde das Medium durch DMEM Medium ohne Phenolrot ausgetauscht, welches 5% Öströgen-freies Kälberserum (CCS) und 1 nmol/l Fulvestrant enthält, und für 24 Stunden inkubiert. Danach wurde das DMEM Medium ein weiteres mal ausgetauscht (DMEM w/o, 5% CCS) und für 24 Stunden inkubiert, trypsinisiert und eingefroren. Für den Test wurden die Zellen aufgetaut und in 384-Loch Platten ausgesät (20 μ l, 6x10³ Zellen/Loch), welche 50 nl/Loch Testverbindung in Dimethylsulfoxid enthielten. Um die agonistische Wirkung am ER zu überprüfen, wurde 1 nmol/l Fulvestrant zugegeben und die Zellen in aufsteigenden Konzentrationen der Testverbindung inkubiert. Als positive Kontrolle wurden die Zellen mit aufsteigenden Konzentrationen Östradiol versetzt. Als negative Kontrolle für eine Reporterexpression wurden die Zellen mit 1% DMSO versetzt. Um die antagonistische Wirkung der Testverbindung zu überprüfen, wurden die Zellen mit 0.1 nmol/l Östradiol und aufsteigenden Konzentrationen der Testverbindung versetzt. Als Positivkontrolle für die Inhibierung der Reporterexpression wurden die Zellen mit aufsteigenden Konzentrationen von Fulvestrant versetzt. 16 Stunden nach Beginn dieser Inkubationen wurde der Luciferasetest durchgeführt.

Die Bestimmung der Aktivität der induzierten Luziferase erlaubt einen direkten Schluss auf die östrogenen Eigenschaften von Substanzen. Um die antiöstrogenen Eigenschaften der Verbindungen zu ermitteln, wurden diese in Gegenwart von Östrogen auf ihr Potenzial untersucht, das durch Estradiol induzierte Luziferasesignal zu inhibieren.

- 5 Die beanspruchten Verbindungen wurden wie beschrieben in MVLN-Zellen auf ihr antiöstrogenes Potenzial hin untersucht (siehe Tabelle 1, zum Teil wurde die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen mehrfach bestimmt). Über den gesamten Strukturbereich zeigen diese Verbindungen eine hohe Potenz (IC_{50} Werte kleiner als 500 nM) und überwiegend sogar zwei- bzw. einstellig nanomolare IC_{50} -Werte für die Inhibition der Östradiol-induzierten Luciferaseaktivität.

Tabelle 1

Bsp.	<u>Antiöstrogene Wirkung in vitro: MVLN</u> Transaktivierung Antagonismus IC ₅₀ (nM)	Bsp.	<u>Antiöstrogene Wirkung in vitro: MVLN</u> Transaktivierung Antagonismus IC ₅₀ (nM)
1	5.6	42	27.1
2	3.7	42	22.1
2	3.1	43	18.4
3	26.0	43	9.3
3	31.4	44	19.2
4	56.1	44	27.4
4	83.9	45	4.0
5	6.1	46	27.7
5	6.2	46	31.0
6	37.0	47	31.8
6	26.5	47	36.2
7	46.9	48	13.6
7	35.2	48	6.0
8	39.5	48	16.9
8	19.4	48	18.6
9	7.2	49	19.4
9	6.4	49	19.2
10	59.7	49	11.1
10	129	49	8.3
11	31.3	50	15.7
11	40.0	50	26.4
12	6.8	51	28.1
12	8.2	51	16.0
13	36.2	52	22.2
13	37.8	52	17.5
14	108.4	53	48.3
14	98.5	53	37.1
15	41.3	54	10.1
16	25.4	54	8.2
17	23.8	55	17.2
18	51.8	55	15.2
19	18.9	56	10.4

20	36.1	56	4.5
20	46.0	57	7.5
21	16.4	57	4.51
21	19.9	58	3.72
22	38.9	58	3.6
22	34.4	59	6.89
23	38.2	59	7.59
23	46.5	60	24.46
24	47.8	60	19.44
24	16.3	61	11.5
25	1.7	61	8.67
25	2.5	62	5.56
26	17.5	62	5.14
26	15.4	63	12.29
27	4.0	63	11.51
27	4.3	64	9.41
28	17.9	64	8.22
28	26.8	65	7.91
29	10.2	65	3.14
29	4.1	66	82.9
30	45.5	67	18.52
30	25.6	68	30.75
31	39.9	68	14.63
31	14.7	69	7.15
32	32.9	70	14.46
33	8.6	70	13.84
33	8.5	71	-
34	3.1	72	160
34	3.5	72	183
35	19.9	73	105
35	20.2	73	128
36	20.6	74	238
36	18.1	74	243
37	28.1	75	172
37	32.0	76	242
38	1.8	76	269

38	1.9	77	471
38	2.5	77	380
38	1.0	78	142
39	13.7	78	88.9
40	21.1	79	169
41	7.3	79	147

Beispiel 73 (Effekt auf die Stabilität des ER α proteins)

Neben der Inhibition der transkriptionellen Aktivität des Östrogenrezeptors (ERs) beeinflussen Antiöstrogene 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 Antiöstrogen 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 Antiöstrogene und bestimmter SERMs die ER-Degradation zu induzieren, signifikant zur Gesamtwirkung der Verbindungen beiträgt. Verbindungen, die eine destabilisierende Eigenschaft zeigen, aber gleichzeitig die gewünschten gewebespezifischen agonistischen Qualitäten wie z.B. Knochenprotektion zeigen, sollten insgesamt ein überlegenes pharmakologisches Profil vorweisen, da sie ein geringeres Nebenwirkungspotential wie z.B. die Stimulation des Endometriums haben.

Der Effekt der beanspruchten Verbindungen auf die Stabilität des ERs wurde in T47D-Brustkrebszellen (T-47D (ATCC[®] HTB-133[™])) analysiert (siehe Tabelle 3, Spalte ER-Destabilisierung normiert [%]). Diese Zellen exprimieren den ER in funktioneller Form. 24 Stunden vor Beginn der Experimente wurden 1×10^6 Zellen in 3 ml Medium (DMEM 5% CCS) in 6 Loch-Platten inkubiert. 24 Stunden nach Beginn dieser Inkubation wurden die Zellen mit den Testverbindungen (10^{-7} mol/l) oder – als Vehikelkontrolle – DMSO (finale Konzentration 0.01%), oder Tamoxifen bzw. Fulvestrant (10^{-7} mol/l) versetzt. 24 Stunden nach dieser Stimulation wurden die Zellkerne der Zellen durch den nuclear extract kit von Active Motif nach Herstelleranleitung extrahiert. Der Proteingehalt des Zellkernextrakts wurde durch den BCA protein assay kit von Novagen nach Herstelleranleitung bestimmt. 5 μ g Protein wurden verwendet, um den Gehalt an nuklearem ER α mittels ELISA zu bestimmen (NR Sandwich von Active Motif # 49796).

Der ER α Proteingehalt wurde mittels folgender Formel bestimmt:

$$\%ERD_{\text{testcpd norm}} = \frac{\%ERD_{\text{DMSO}}^{\text{testcpd}} - \%ERD_{\text{DMSO}}^{\text{ZK156901.Faslodex}}}{\%ERD_{\text{DMSO}}^{\text{ZK183823.OH-Tamoxifen}} - \%ERD_{\text{DMSO}}^{\text{ZK156901.Faslodex}}}$$

Als Vergleich diene die Behandlung mit dem vollständigen Destabilisator Fulvestrant (0% ER), dem Stabilisator Tamoxifen (100% ER) sowie dem Kontrollmedium (ca 30% ER). Verbindungen mit einem ER-Gehalt von kleiner 30% wurden als destabilisierend eingestuft.

Wie beschrieben wurden die beanspruchten Substanzen auf ihre Wirkung auf die Stabilität des ER α Proteins hin untersucht (siehe Tabelle 2). Über den Großteil des beanspruchten Strukturbereichs zeigen die Substanzen eine destabilisierende Wirkung auf den ER α -Gehalt (verbleibender relativer ER α -Gehalt von kleiner oder gleich 30%), sind jedoch zum überwiegenden Teil weniger destabilisierend als Fulvestrant (vollständige Destabilisierung des ER).

Tabelle 2

Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]	Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]	Bsp.	ER-Destabilisierung normiert [%]
1	-0.2	28	8.07	55	-2.66
2	5.48	29		56	1.65
3	-6.9	30	-1.2	57	2.18
4	41.26	31	-2.3	58	2.02
5	1.32	32	0.4	59	2.27
6	6.72	33	-2.38	60	2.0
7	27.5	34	-2.2	61	3.1
8	-0.97	35	-3.7	62	3.0
9	-4.3	36	3.3	63	-
10	-0.18	37	-2.2	64	1.35
11	6.53	38	-2.7	65	4.61
12	-0.38	39	-0.3	66	2.07
13	28.1	40	-0.3	67	2.83
14	28.8	41	1.5	68	-
15	-0.3	42	2.2	69	0.1
16	-	43	1.3	70	-
17	-3.4	44	3.0	71	-
18	-0.9	45	2.8	72	3.8
19	-1.7	46	8.5	73	5.0
20	-8.0	47	0.7	74	0.6
21	1.6	48	-1.7	75	7.9
22	1.02	49	3.7	76	0.15
23	-6.2	50	4.8	77	25.4
24	30.9	51	22.6	78	3.68

25	-0.18	52	26.9	79	9.81
26	18.9	53	25.0		
27	8.63	54	1.43		

Beispiel 74 (Antiuteruswachstumstest an der adulten Ratte)

Der Uterus östrogensubstituierter Ratten kann als Testmodell genutzt werden, um eine direkte Wirkung von Substanzen mit antiöstrogenen Eigenschaften nachzuweisen. Der Parameter der Östrogenwirkung ist das bei Ratten durch Östradiol induzierte Uteruswachstum, welches durch gleichzeitige Gabe einer Substanz mit antiöstogener Wirkung gehemmt wird.

Die Versuchstiere (n=5-6 Tiere/Gruppe) wurden vor Versuchsbeginn ovariectomiert, um den Einfluss endogener Östrogene 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 von 1.5 µg/kg/Tag 17β-Östradiol behandelt. Als Positivkontrolle dient 17β-Östradiol 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-Östradiol induzierten Uterus- bzw. Vaginalwachstums wird als Hemmung in % angegeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen zum großen Teil eine deutlich ausgeprägte Hemmung des durch 17β-Östradiol induzierten Uteruswachstums auf.

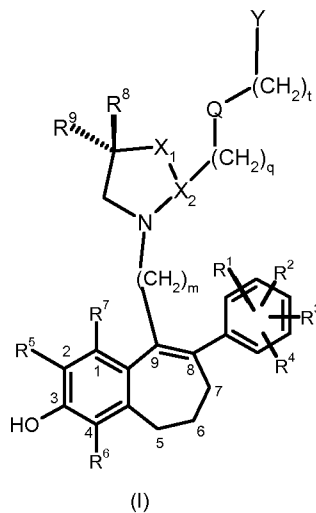
Die ausgewählten beanspruchten Substanzen wurden in adulten weiblichen Ratten wie beschrieben auf ihre antiöstrogene, inhibierende Wirkung auf das Uterusgewicht hin untersucht. Die Substanzen zeigen in der eingesetzten Dosierung eine deutliche antiöstrogene in vivo-Wirkung (Tabelle 3).

Tabelle 3

Beispiel	<u>antiöstrogene Aktivität in vivo in %</u> <u>bei einer Dosis von 0.3 mg/kg (Ratte), subcutan</u>
5	69
27	79
30	55
33	50
49	52

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin

- | | | |
|----|---------------------------|--|
| 5 | R^1, R^2, R^3 und R^4 | unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, Hydroxy- C_2 - C_6 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril, C_1 - C_4 -Alkyl- $C(=O)$ - oder C_1 - C_4 -Alkyl- SO_2 - stehen; |
| 10 | R^5, R^6 und R^7 | unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder Nitril stehen; |
| | R^8, R^9 | für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor; |
| | X_1 | für -O- CH_2 -, - CH_2 - oder - CH_2 - CH_2 - steht; |
| | X_2 | für Stickstoff oder -CH- steht; |
| 15 | Y | für C_1 - C_4 -Alkyl, per- oder teilfluoriertes C_1 - C_4 -Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht; |
| | Q | für - SO_2 -, -SO-, -S- oder -O- steht; |
| | m | für 4, 5, 6 oder 7 steht; |
| | q | für 1, 2, 3 oder 4 steht; |
| 20 | t | für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht |

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

- R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, Hydroxy- C_2 - C_6 -alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril, C_1 - C_4 -Alkyl- $C(=O)$ - oder C_1 - C_4 -Alkyl- SO_2 - stehen;
- 5 R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder Nitril stehen;
- R^8, R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;
- X_1 für -O- CH_2 -, - CH_2 - oder - CH_2 - CH_2 - steht;
- 10 X_2 für -CH- steht;
- Y für C_1 - C_4 -Alkyl, per- oder teilfluoriertes C_1 - C_4 -Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht;
- Q für - SO_2 -, -SO- oder -S- steht;
- m für 5 oder 6 steht;
- 15 q für 1, 2, 3 oder 4 steht;
- t für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht

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

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin

- 20 R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitril oder C_1 - C_3 -Alkyl- SO_2 - stehen;
- R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder Nitril stehen;
- R^8, R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;
- 25 X_1 für -O- CH_2 -, - CH_2 - oder - CH_2 - CH_2 - steht;
- X_2 für -CH- steht;
- Y für C_1 - C_4 -Alkyl, per- oder teilfluoriertes C_1 - C_4 -Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht;
- 30 Q für - SO_2 - oder -S- steht;
- m für 5 oder 6 steht;

q für 1, 2, 3 oder 4 steht;

t für 1, 2, 3 oder 4 steht

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

5 4. Verbindungen nach Anspruch 3, worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder Hydroxy stehen;

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen;

R^8 , R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;

10 X_1 für -O-CH₂- oder -CH₂- steht;

X_2 für -CH- steht;

Y für C₁-C₄-Alkyl oder per- oder teilfluoriertes C₁-C₄-Alkyl steht;

Q für -SO₂- steht;

m für 5 oder 6 steht;

15 q für 2, 3 oder 4 steht;

t für 2, 3 oder 4 steht

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

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin

20 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy stehen;

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen;

R^8 , R^9 für Wasserstoff, Hydroxy oder Fluor stehen, jedoch sind R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Hydroxy oder nicht gleichzeitig Hydroxy und Fluor;

X_1 für -O-CH₂- oder -CH₂- steht;

25 X_2 für -CH- steht;

Y für eine tert-Butylgruppe, CF₃ oder C₂F₅ steht;

Q für -SO₂- steht;

m für 5 oder 6 steht;

q für 2, 3 oder 4 steht;

t für 2, 3 oder 4 steht

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

6. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 5 mit der Bezeichnung

- 5 2-Fluor-8-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-
sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol 8-(3-
Fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-
dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-
yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -
6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-
20 yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(4,4,5,5,5-
pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol-2-
- 25 Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-
yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-
yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-
30 yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 2-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl}pyrrolidin-1-
yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 4-Fluor-8-(4-fluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- (3,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(3,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3,5-Difluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(2,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]ethyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {2-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]ethyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(2,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2S)-2- {3-[(3,3,3-trifluorpropyl)sulfonyl]propyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,4-Difluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 9- {6-[(3R)-3- {2-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl} morpholin-4-yl]hexyl} -8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorphenyl)-9- {6-[(2R)-2- {4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl} pyrrolidin-1-yl]hexyl} -6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R,4R)-4-fluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 9-[6-(4,4-Difluor-2-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 (3R,5R)-1-{6-[8-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-9-yl]hexyl}-5-{3-[(4,4,4-trifluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(2-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3,5-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-8-(3-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 5 8-(2-Fluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 10 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2S)-2-{3-[(3,3-dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 15 8-(2,4-Difluorophenyl)-9-{6-[(2R)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Hydroxyphenyl)-9-{6-[(3R)-3-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethyl}morpholin-4-yl]hexyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 20 8-(3-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(3-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 25 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2R)-2-{4-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]butyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol
- 30 8-(4-Fluorophenyl)-9-{5-[(2S)-2-{3-[(5,5,5-trifluoropentyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

9-{{5-[(2S)-2-{3-[(3,3-Dimethylbutyl)sulfonyl]propyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}-8-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-3-ol

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

5 8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Inhibition der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, der Akne, von kardiovaskulären Erkrankungen, der Hypercholesterinämie und der Hyperlipidämie, der Artherosclerose, der Proliferation arterieller Glattmuskelzellen, des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen, des primären pulmonaren Bluthochdrucks, der Osteoporose, des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren (auch bei prämenopausalen Frauen), wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von prostatistischen Erkrankungen, von benignen Erkrankungen der Brust, wie z.B. Mastopathie, von Schlaganfall, von Alzheimer und von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergehen.

10. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition der Ovulation, zur Hemmung der Spermienreifung, zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d. h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie, zur Prävention bzw. Prophylaxe und zur Behandlung von mit der Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, der Akne, von kardiovaskulären Erkrankungen, der Hypercholesterinämie und der Hyperlipidämie, der Artherosclerose, der Proliferation arterieller Glattmuskelzellen, des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen, des primären pulmonaren Bluthochdrucks, der Osteoporose, des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von hormonabhängigen Tumoren (auch bei prämenopausalen Frauen), wie zum Beispiel Mamma- oder Endometriumscarcinom, der Unfruchtbarkeit, von prostatistischen Erkrankungen, von benignen

Erkrankungen der Brust, wie z.B. Mastopathie, von Schlaganfall, von Alzheimer und von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit dem Zelltod von Neuronen einhergehen.

- 5 11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 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-
10 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/B/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
15 Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Entzündungshemmern (NSAIDs) zur Behandlung der Endometriose.
12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 20 13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12 zur Inhibition 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
25 und der Hyperlipidämie, der Artherosclerose, der Proliferation arterieller Glattmuskelzellen, des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen, des primären pulmonaren Bluthochdrucks, der Osteoporose, des Knochenverlusts bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH Agonisten oder Antagonisten behandelt wurden, der rheumatoiden Arthritis, der Alzheimerschen Krankheit, der Endometriose, von Myomen, von
30 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/EP2014/067957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/08 C07D265/30 C07D207/10 A61K31/40 A61K31/5375
 A61P5/24 A61P25/28 A61P35/00

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)

C07D

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/161101 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; WINTERMANTEL TIM [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; BOT) 29 December 2011 (2011-12-29) cited in the application claims 1-13 -----	1-13
Y	WO 2013/083568 A1 (BAYER IP GMBH [DE]) 13 June 2013 (2013-06-13) cited in the application claims 1-13 -----	1-13
Y	DE 198 33 786 A1 (SCHERING AG [DE]) 20 January 2000 (2000-01-20) cited in the application page 8, lines 6-32; claims 1,5-7,11,12 ----- -/-	1-13



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

6 October 2014

Date of mailing of the international search report

14/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/067957

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
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 abstract; claims 1,2,7,15,21,26-28,33,34 -----	1,7-13
A	WO 03/033461 A1 (SCHERING AG [DE]; PLATZEK JOHANNES [DE]; BECKMANN WOLFGANG [DE]; GEISL) 24 April 2003 (2003-04-24) cited in the application abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/067957

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
		AU 2011269067 A1 31-01-2013	
		CA 2803690 A1 29-12-2011	
		CN 103080080 A 01-05-2013	
		CO 6660506 A2 30-04-2013	
		CR 20120657 A 17-04-2013	
		DE 102010030538 A1 29-12-2011	
		DO P2012000325 A 28-02-2013	
		EA 201201675 A1 28-06-2013	
		EP 2585435 A1 01-05-2013	
		JP 5530031 B2 25-06-2014	
		JP 2013530973 A 01-08-2013	
		KR 20130089238 A 09-08-2013	
		MA 34333 B1 01-06-2013	
		PE 11962013 A1 25-10-2013	
		SG 186437 A1 30-01-2013	
		TW 201204347 A 01-02-2012	
		US 2013252890 A1 26-09-2013	
		UY 33470 A 31-01-2012	
		WO 2011161101 A1 29-12-2011	
WO 2013083568	A1	13-06-2013	AU 2012347314 A1 19-06-2014
		CA 2858265 A1 13-06-2013	
		CO 6970608 A2 13-06-2014	
		DE 102011087987 A1 13-06-2013	
		DO P2014000124 A 31-07-2014	
		EP 2788321 A1 15-10-2014	
		WO 2013083568 A1 13-06-2013	
DE 19833786	A1	20-01-2000	AR 024505 A1 16-10-2002
		AT 243193 T 15-07-2003	
		AU 763189 B2 17-07-2003	
		AU 5284399 A 07-02-2000	
		BG 65098 B1 28-02-2007	
		BG 105161 A 31-08-2001	
		BR 9912240 A 10-04-2001	
		CA 2337991 A1 27-01-2000	
		CN 1309635 A 22-08-2001	
		CO 5080743 A1 25-09-2001	
		CZ 20010048 A3 16-05-2001	
		DE 19833786 A1 20-01-2000	
		DK 1098874 T3 06-10-2003	
		EE 200100037 A 17-06-2002	
		EP 1098874 A1 16-05-2001	
		ES 2201753 T3 16-03-2004	
		HR P20010115 A2 28-02-2002	
		HU 0102921 A2 28-03-2002	
		IL 140897 A 18-12-2005	
		JP 2002520388 A 09-07-2002	
		NO 20010277 A 15-03-2001	
		NZ 508957 A 26-09-2003	
		PE 08642000 A1 02-09-2000	
		PL 345863 A1 14-01-2002	
		PT 1098874 E 28-11-2003	
		SK 532001 A3 10-07-2001	
		TR 200100105 T2 21-05-2001	
		TW I250143 B 01-03-2006	
		UA 67790 C2 17-09-2001	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/067957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		US 2002068765 A1	06-06-2002	
		US 2003050324 A1	13-03-2003	
		US 2005182081 A1	18-08-2005	
		WO 0003979 A1	27-01-2000	
		YU 3301 A	31-01-2003	
		ZA 200101304 A	15-05-2002	

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

WO 03033461	A1	24-04-2003	AU 2002349354 B2	18-12-2008
			BR 0213234 A	04-01-2005
			CA 2464435 A1	24-04-2003
			CN 1602298 A	30-03-2005
			EP 1436254 A1	14-07-2004
			HK 1075887 A1	05-12-2008
			JP 2005508964 A	07-04-2005
			MX PA04003500 A	08-04-2005
			NO 20041969 A	11-05-2004
			RU 2310643 C2	20-11-2007
			US 2003162974 A1	28-08-2003
			WO 03033461 A1	24-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/067957

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D207/08 C07D265/30 C07D207/10 A61K31/40 A61K31/5375
A61P5/24 A61P25/28 A61P35/00

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2011/161101 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; WINTERMANTEL TIM [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; BOT) 29. Dezember 2011 (2011-12-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-13	1-13
Y	WO 2013/083568 A1 (BAYER IP GMBH [DE]) 13. Juni 2013 (2013-06-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-13	1-13
Y	DE 198 33 786 A1 (SCHERING AG [DE]) 20. Januar 2000 (2000-01-20) in der Anmeldung erwähnt Seite 8, Zeilen 6-32; Ansprüche 1,5-7,11,12	1-13
	----- -/-	

☒ 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

6. Oktober 2014

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/10/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, Christian

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
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 Zusammenfassung; Ansprüche 1,2,7,15,21,26-28,33,34 -----	1,7-13
A	WO 03/033461 A1 (SCHERING AG [DE]; PLATZEK JOHANNES [DE]; BECKMANN WOLFGANG [DE]; GEISL) 24. April 2003 (2003-04-24) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/067957

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
		AU 2011269067 A1	31-01-2013
		CA 2803690 A1	29-12-2011
		CN 103080080 A	01-05-2013
		CO 6660506 A2	30-04-2013
		CR 20120657 A	17-04-2013
		DE 102010030538 A1	29-12-2011
		DO P2012000325 A	28-02-2013
		EA 201201675 A1	28-06-2013
		EP 2585435 A1	01-05-2013
		JP 5530031 B2	25-06-2014
		JP 2013530973 A	01-08-2013
		KR 20130089238 A	09-08-2013
		MA 34333 B1	01-06-2013
		PE 11962013 A1	25-10-2013
		SG 186437 A1	30-01-2013
		TW 201204347 A	01-02-2012
		US 2013252890 A1	26-09-2013
		UY 33470 A	31-01-2012
		WO 2011161101 A1	29-12-2011
WO 2013083568 A1	13-06-2013	AU 2012347314 A1	19-06-2014
		CA 2858265 A1	13-06-2013
		CO 6970608 A2	13-06-2014
		DE 102011087987 A1	13-06-2013
		DO P2014000124 A	31-07-2014
		EP 2788321 A1	15-10-2014
		WO 2013083568 A1	13-06-2013
DE 19833786 A1	20-01-2000	AR 024505 A1	16-10-2002
		AT 243193 T	15-07-2003
		AU 763189 B2	17-07-2003
		AU 5284399 A	07-02-2000
		BG 65098 B1	28-02-2007
		BG 105161 A	31-08-2001
		BR 9912240 A	10-04-2001
		CA 2337991 A1	27-01-2000
		CN 1309635 A	22-08-2001
		CO 5080743 A1	25-09-2001
		CZ 20010048 A3	16-05-2001
		DE 19833786 A1	20-01-2000
		DK 1098874 T3	06-10-2003
		EE 200100037 A	17-06-2002
		EP 1098874 A1	16-05-2001
		ES 2201753 T3	16-03-2004
		HR P20010115 A2	28-02-2002
		HU 0102921 A2	28-03-2002
		IL 140897 A	18-12-2005
		JP 2002520388 A	09-07-2002
		NO 20010277 A	15-03-2001
		NZ 508957 A	26-09-2003
		PE 08642000 A1	02-09-2000
		PL 345863 A1	14-01-2002
		PT 1098874 E	28-11-2003
		SK 532001 A3	10-07-2001
		TR 200100105 T2	21-05-2001
		TW I250143 B	01-03-2006
		UA 67790 C2	17-09-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/067957

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		US 2002068765 A1	06-06-2002
		US 2003050324 A1	13-03-2003
		US 2005182081 A1	18-08-2005
		WO 0003979 A1	27-01-2000
		YU 3301 A	31-01-2003
		ZA 200101304 A	15-05-2002

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

WO 03033461 A1	24-04-2003	AU 2002349354 B2	18-12-2008
		BR 0213234 A	04-01-2005
		CA 2464435 A1	24-04-2003
		CN 1602298 A	30-03-2005
		EP 1436254 A1	14-07-2004
		HK 1075887 A1	05-12-2008
		JP 2005508964 A	07-04-2005
		MX PA04003500 A	08-04-2005
		NO 20041969 A	11-05-2004
		RU 2310643 C2	20-11-2007
		US 2003162974 A1	28-08-2003
		WO 03033461 A1	24-04-2003
